

**Bibliothèque
et Archives
nationales**

Québec



Le présent fichier est une publication en ligne reçue en dépôt légal, convertie en format PDF et archivée par Bibliothèque et Archives nationales du Québec. L'information contenue dans le fichier peut donc être périmée et certains liens externes peuvent être inactifs.

Version visionnée sur le site Internet d'origine le 15 novembre 2013.

Section du dépôt légal

Antiplaquettaires pour le syndrome coronarien aigu, lequel choisir?

Jean-François Croteau, James Brophy

À l'heure du retour en force des idéologies conservatrices et de la science des palmarès qui l'accompagne, les études scientifiques deviennent de plus en plus difficiles à interpréter et à mettre en contexte. Le bon pharmacien consulte le classement de l'Institut Fraser afin de choisir l'école secondaire que fréquentera son enfant¹. Il base ses choix de consommation sur la revue *Protégez-vous*, qu'il lit religieusement². Dans un tel contexte, comment se comportera-t-il pour l'évaluation des études scientifiques? À quel moment le rêve dépasse-t-il la réalité?

L'heure est à l'exploration de nouvelles avenues thérapeutiques en cardiologie. Toutefois, malgré ce vent de changement et d'enthousiasme, il importe de demeurer critique quant aux nouvelles données scientifiques sur lesquelles se basent les lignes directrices. Dans un contexte où le pharmacien est constamment sollicité par les représentants pharmaceutiques et où les comparaisons de performances entre établissements sont de rigueur, le pharmacien pourrait être porté à croire que sa pratique ne satisfait pas aux nouvelles normes établies. C'est ainsi que la gestion des choix thérapeutiques constitue un défi de taille pour le clinicien.

L'utilisation de la double thérapie antiplaquettaire (ASA + clopidogrel) pour les patients à qui l'on implante un tuteur coronarien fait partie depuis longtemps des standards de pratiques³. Par ailleurs, cette pratique a-t-elle été introduite de façon progressive pour le traitement médical des syndromes coronariens aigus⁴? Quelques théoriciens ont cru au risque d'échec thérapeutique du clopidogrel dans l'éventualité d'un polymorphisme génétique défavorable ou d'une interaction pharmacocinétique⁵. Certaines études observationnelles ont d'ailleurs validé l'hypothèse d'une interaction pharmaceutique avec les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) peu de temps avant l'introduction de nouvelles molécules révolutionnaires, soit le prasugrel et le ticagrelor⁶. Curieusement, la publication de ces études coïncide avec l'échéance du brevet commercial du clopidogrel. Ces publications semblent davantage faire preuve d'un certain protectionnisme, puisqu'aucune revue systématique ne confirme les effets cliniquement significatifs de ces interactions médicamenteuses ou génétiques⁷. L'affaire a été conclue par la FDA et Santé Canada, qui ont tranché en faveur d'un risque d'interaction jugé cliniquement significatif entre le clopidogrel et les IPP⁸.

L'étude CURRENT-OASIS 7 a évalué une stratégie antiplaquettaire⁹. Elle consiste en l'administration d'une double dose de clopidogrel (600 mg, puis 150 mg une fois par jour du jour 2 à 7, puis 75 mg par jour) comparative-

ment au régime posologique habituel (300 mg, puis 75 mg par jour). Méthot et coll. résument et critiquent d'ailleurs cet article dans le présent numéro¹⁰. L'étude conclut que cette stratégie ne présente aucun avantage quant au critère d'évaluation primaire. Il est toujours intéressant d'observer l'effet théorique de la double dose de clopidogrel dans une analyse per protocol, c'est-à-dire seulement sur les patients à qui un tuteur coronarien a été implanté¹¹. Les doubles doses de clopidogrel ont été associées à de bons résultats lors de thromboses de tuteurs (1,6 % contre 2,3 %, NNT = 143)¹⁰, à une réduction des infarctus (2 % contre 2,6 %, NNT = 167)¹¹ ainsi qu'à une augmentation du risque de saignement majeur (1,6 contre 1,1 %, NNT = 200)¹¹. Les avantages cliniques minimes semblent bien plus théoriques que réels, particulièrement dans le contexte où d'autres interventions en cardiologie démontrent de bons résultats sur la mortalité lors d'analyses portant sur l'intention de traiter. Quelques centres hospitaliers considèrent qu'il est approprié d'allouer davantage de ressources afin de permettre à leurs cliniciens d'adopter ce régime double pour les patients qui sont dirigés en angioplastie. Toutefois, le régime standard du clopidogrel demeure largement utilisé. Voyons maintenant quelles sont les autres stratégies disponibles.

L'étude TRITON-TIMI 38 a réussi un tour de force en démontrant la supériorité du prasugrel sur le clopidogrel pour ce qui est du critère d'évaluation principal de l'étude, c.-à-d. toute personne présentant l'une des conditions suivantes, soit un décès cardiovasculaire, un infarctus non fatal ou un accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal¹². Cependant, il faut noter que le taux d'événements dans le groupe clopidogrel était plus bas que prévu, et l'étude a dû recruter 50 % plus de patients que prévu initialement pour atteindre une différence statistiquement significative. Toutefois, si l'on décompose le critère d'évaluation principal, on découvre que seuls les infarctus non fatals sont moins nombreux dans le groupe prasugrel. Par ailleurs, la mortalité cardiovasculaire, toutes causes confondues, est similaire dans les deux groupes. On a observé malgré tout un nombre inférieur de thromboses aiguës de tuteurs dans le groupe prasugrel (NNT = 77). Certains soutiennent qu'il

Jean-François Croteau, B.Pharm., M.Sc., BCPS, est pharmacien au Centre universitaire de santé McGill

James Brophy, M.Eng., M.D., FRCP(c), FACC, Ph.D., est cardiologue au Centre universitaire de santé McGill, professeur en médecine et en épidémiologie à l'Université McGill

est possible d'augmenter les bienfaits thérapeutiques du prasugrel et d'améliorer son innocuité en évitant de l'administrer aux patients présentant des risques accrus de saignements, soit ceux ayant un antécédent d'AVC, âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg. Ces extrapolations proviennent d'analyses de sous-groupes non stratifiés pour ces trois facteurs de risque lors de la répartition aléatoire. Seules les conclusions concernant les patients ayant subi un infarctus du myocarde (STEMI) sont exactes, puisque, lors de la présentation, la répartition aléatoire n'a été stratifiée que pour ce type de syndrome. D'ailleurs, parmi les patients traités avec le prasugrel, une augmentation statistiquement significative du risque de saignements majeurs menaçant la vie a pu être observée au cours de cette étude.

L'étude PLATO, quant à elle, démontre que le ticagrelor donne de bons résultats statistiquement significatifs quant à la plupart des critères d'évaluation pertinents ainsi qu'un avantage clinique lui aussi significatif sur la base du critère principal (NNT = 53)¹³. Les saignements en présence du ticagrelor y sont également plus fréquents selon certaines définitions, mais il n'y a pas de différence statistiquement significative quant aux saignements majeurs ainsi qu'à ceux menaçant la vie. Pour la première fois en 40 ans de cardiologie moderne, un agent démontre une puissance supérieure pour empêcher les thromboses sans engendrer d'augmentation du risque de saignement majeur. Est-il possible que le hasard puisse expliquer ce résultat avec un échantillon de taille aussi impressionnante? D'autres études sont certainement nécessaires afin de confirmer ces résultats pour le moins inattendus. De plus, seuls 10 % des 18 000 patients avaient été recrutés en Amérique du Nord. Paradoxalement, le risque d'événements cardiovasculaires s'accroissait de 25 % (HR = 1,25) (IC 95 % : 0,93-1,67) en présence du ticagrelor dans cette portion de l'échantillon. En outre, les patients sous ticagrelor ont subi plus de dyspnée nécessitant l'arrêt de la thérapie, comparativement aux patients sous clopidogrel. Finalement, les patients prenant du ticagrelor ont été plus nombreux à avoir des pauses ventriculaires. Lors de la conception de cette étude, il était prévu de récolter des données concernant le polymorphisme génétique, la pharmacocinétique et l'agrégation plaquettaire. Quoique ces observations soient intéressantes, ces sous-groupes n'ont malheureusement pas été stratifiés lors de la répartition aléatoire.

Il est encore trop tôt pour déterminer laquelle de ces stratégies représente le meilleur ratio coût-bienfaits. Une étude pharmacoéconomique nous éclairerait sur la question. En effet, le coût du clopidogrel est maintenant de loin inférieur à celui de ses concurrents. Il serait préférable d'adopter une approche basée sur le risque de thrombose de tuteur, car elle permettrait d'administrer le clopidogrel aux patients présentant un faible risque de thrombose,

tandis que le prasugrel ou ticagrelor seraient réservés aux patients exposés à un risque de thrombose plus élevé. Aucune étude à l'heure actuelle ne valide ce genre de pratique. En somme, alors que le clopidogrel semble avoir été et semble être encore une solution thérapeutique efficace dans la majorité des cas, il reste à déterminer à qui bénéficieront le prasugrel et le ticagrelor. Malgré tout, plusieurs cliniciens choisiront d'orienter leur pratique en consultant les classements des établissements selon leur adhésion aux normes établies par les agences de notations, les assureurs ou les consultants.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Jean-François Croteau

Pharmacien

Département de pharmacie

Centre universitaire de santé McGill

687, avenue des Pins Ouest

Montréal (Québec) H3A 1A1

Téléphone : 514 934-1934, poste 31601

Télécopieur : 514 843-1474

Courriel : jean.francois.croteau@muhc.mcgill.ca

Références

- Comment se comparent les écoles du Québec? Institut Fraser. [en ligne] <http://quebec.compareschoolrankings.org/secondary/SchoolsByRankLocationName.aspx> (site visité le 2 avril 2012).
- Protégez-vous.ca. [en ligne] <http://www.protegez-vous.ca/> (site visité le 2 avril 2012).
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLango A, Wilmer C et coll. CREDO Investigators: Clopidogrel for the reduction of events during observation. JAMA 2002;288:2411-20.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. N Engl J Med 2001;345:494-502.
- Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. J Thromb Haemost 2006;4:2508-9.
- Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED et coll. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 2009;301:937-44.
- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ et coll. COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med. 2010;363:1909-17.
- Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). [en ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079520.htm>. (site visité le 30 mars 2012).
- Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA et coll. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2010;363:930-42.
- Méthot J, Taillon I. Comparaison des doses de clopidogrel et d'aspirine dans le syndrome coronarien aigu, étude CURRENT-OASIS 7. Pharmactuel 2012;45:xx-x.
- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB et coll. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet 2010;376:1233-43.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et coll. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001-15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et coll. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-57.

Être ou ne pas être... présent dans les médias sociaux?

Cynthia Tanguay, Denis Lebel, Jean-François Bussières

Selon l'enquête canadienne sur l'utilisation d'internet par les particuliers, 80 % des personnes âgées de 16 ans ou plus ont utilisé l'internet en 2010 et, de ces utilisateurs, 58 % ont recours aux sites de réseautage social¹. Les professionnels de la santé peuvent réseauter par l'entremise de sites, tels LinkedIn (LinkedIn Corporation^{MD}), Facebook (Facebook Inc^{MD}), BiomedExpert (Elsevier Inc^{MD}) et Google+ (Google^{MD}). Récemment, l'outil Google Scholar Citations (Google^{MD}) a été mis en ligne, permettant la création d'un profil professionnel, public ou privé. Dès l'activation d'un compte dans Google Scholar Citations, l'ensemble des publications recensées par Google Scholar associées à un nom sont affichées; chaque utilisateur peut retirer les publications non pertinentes et les doublons et faire des ajouts manuels. Cet outil permet un affichage convivial, incluant une photo, les fonctions professionnelles, les champs d'intérêts et la liste des publications qui comporte le nombre de citations par publication. Google Scholar Citations facilite le réseautage professionnel en permettant d'inviter tous les coauteurs. Les données de Google Scholar peuvent également être exportées vers des logiciels d'analyse de publication (p. ex. Publish or Perish^{MD}).

Les médias sociaux sont utilisés par l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) depuis janvier 2011. L'URPP a été mise en place en 2002 et fête cette année son dixième anniversaire. Elle a contribué à la publication d'environ 450 articles et à la présentation d'environ 150 affiches lors de congrès. L'URPP a aussi accueilli près de 100 étudiants des programmes de formation de l'Université de Montréal et des étudiants étrangers de la francophonie dans le cadre de son programme de recherche. Avec près d'une année de recul, nous constatons que l'utilisation des médias sociaux a facilité le transfert des connaissances et a permis de joindre collègues et étudiants manifestant de l'intérêt pour les travaux de l'URPP.

Les activités scientifiques de l'URPP sont annoncées de façon hebdomadaire sur le blogue Wordpress (Automattic, Inc^{MD}) (Figure 1)³. Au cours de la période du 11 mars 2011 au 31 mars 2012, 60 billets ont été ajoutés sur le blogue, ce qui correspond à autant de travaux. Ces entrées ont été consultées 3489 fois. En plus d'annoncer de nouvelles publications, le blogue permet de publier les affiches présentées lors de congrès, ce qui leur donne une seconde vie après la fin de la séance d'affichage. Ces outils permettent aux gens de manifester leur appui et leur intérêt aux activités. La visibilité du blogue est améliorée par la diffusion automatique de chaque nouvelle

entrée de blogue avec Twitter et Facebook. En mars 2012, l'URPP comptait une centaine d'abonnés à son compte Twitter @urppchusj et davantage de supporteurs sur sa page Facebook (urppchusj). LinkedIn est utilisé afin d'illustrer l'appartenance des membres à l'URPP et également pour garder le contact avec les collaborateurs. Enfin, une bibliothèque du groupe URPP CHUSJ sur l'outil de gestion de références Zotero (Roy Rosenzweig Center for History and New Media) permet de regrouper nos publications et facilite la recherche des articles.

Figure 1 : Extrait du blogue de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP)



Extrait du 14 juin 2012.

Cynthia Tanguay, B.Sc., M.Sc., est coordonnatrice de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, est adjoint au chef – soins pharmaceutiques, enseignement et recherche du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Jean-François Bussières, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, est chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine et professeur titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Nous soutenons l'initiative du *Pharmactuel*, visant à diversifier ses stratégies de diffusion et de transfert des connaissances en adoptant les médias sociaux en 2012. En utilisant les médias sociaux, le *Pharmactuel* est susceptible d'atteindre davantage les étudiants en pharmacie, les jeunes pharmaciens et les journalistes web qui s'intéressent à la pratique pharmaceutique et à la pharmacothérapie. Puisse cette initiative continuer d'élargir le lectorat de cette revue professionnelle. À vous d'en mesurer l'utilité... joignez-vous aux médias sociaux du *Pharmactuel*.

Pour toute correspondance :
Jean-François Bussières
Chef du Département de pharmacie
et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique
CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : 514 345-4603
Télécopieur : 514 345-4820
Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Statistique Canada. Utilisation d'Internet et du commerce électronique par les particuliers. 2010 Ottawa (ON) [en ligne] <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/111012/dq111012a-fra.htm> (site visité le 31 décembre 2011).
2. Unité de recherche en pratique pharmaceutique. L'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP). Montréal (QC); 2011 [en ligne] <http://www.chu-sainte-justine.org/urpp> (site visité le 31 décembre 2011).
3. Unité de recherche en pratique pharmaceutique. Qui sommes-nous? Montréal (QC); 2011 [en ligne] <http://urppchusj.wordpress.com/> (site visité le 31 décembre 2011).

Comparaison des doses de clopidogrel et d'aspirine dans le syndrome coronarien aigu, étude CURRENT-OASIS 7

Julie Méthot, Isabelle Taillon

Titre de l'article : Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2010;363:930-421. Les auteurs rapportent les résultats du sous-groupe de patients ayant subi une intervention coronarienne percutanée dans une publication parallèle².

Auteurs : Les investigateurs du groupe CURRENT-OASIS 7, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA et coll.

Commanditaires : L'étude a été financée par Sanofi-Aventis et Bristol Myers Squibb. Les déclarations de conflits d'intérêt des auteurs sont disponibles sur le site du *New England Journal of Medicine*.

Cadre de l'étude : Depuis plus d'une quinzaine d'années, l'administration concomitante de clopidogrel et d'aspirine fait partie de l'arsenal thérapeutique des patients présentant un syndrome coronarien (SCA). Au moment de la réalisation de l'étude CURRENT-OASIS 7, les doses recommandées d'aspirine pour soigner le syndrome coronarien aigu différaient entre l'Europe (< 100 mg/jour) et l'Amérique du Nord (162-325 mg/jour)^{4,5}. Aucune étude à grande échelle n'avait évalué de façon aléatoire une dose élevée d'aspirine (300-325 mg) par rapport à une dose plus faible (75 à 100 mg) pour des patients présentant un SCA. Toutefois, des études observationnelles émettaient l'idée qu'une dose plus élevée d'aspirine augmente les risques de saignements.

L'objectif de cette étude consistait à évaluer si l'administration d'une double dose (600 mg puis 150 mg/jour pendant six jours puis 75 mg par jour) de clopidogrel avait un effet supérieur, c.-à-d. permettait de diminuer les complications thrombotiques, notamment l'infarctus du myocarde et les thromboses de tuteurs, à l'administration d'une dose standard de clopidogrel (300 mg puis 75 mg par jour) pour des patients présentant un SCA et orientés vers une intervention coronarienne percutanée (ICP). Déterminer si une dose élevée d'aspirine (300 à 325 mg par jour) était supérieure à une faible dose d'aspirine (75 à 100 mg par jour) figurait aussi parmi l'objectif de cette étude.

Protocole : L'étude s'est déroulée entre juin 2006 et juillet 2009. Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, multinationale, à répartition aléatoire, sur des groupes parallèles, qui rassemblaient des patients présentant un SCA à leur admission et

étaient candidats à une stratégie invasive précoce par une ICP dans les 72 heures.

Patients : Étaient inclus les patients âgés de 18 ans ou plus, qui présentaient un SCA (angine instable, infarctus du myocarde sans élévation du segment (sans IMEST)) ou un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IMEST). Ils devaient présenter des changements électriques compatibles avec de l'ischémie ou une élévation des biomarqueurs cardiaques. Une angioplastie devait être planifiée dans les 72 heures suivant la répartition aléatoire. Ont été exclus les patients présentant un risque élevé de saignements, avec des saignements actifs, ou allergiques au clopidogrel ou à l'aspirine. Un total de 25 086 patients ont été inclus.

Interventions : Cette étude comportait un double plan factoriel avec deux répartitions aléatoires. La première répartition, à l'aveugle, déterminait si les patients allaient recevoir une dose standard (300 mg puis de 75 mg une fois par jour) ou une double dose de clopidogrel (600 mg au jour 1 puis 150 mg par jour pendant 6 jours puis 75 mg par jour). Tous les patients recevaient au jour 1 une dose d'aspirine de 300 mg ou plus. La deuxième répartition aléatoire, ouverte, déterminait la dose d'aspirine à recevoir du jour 2 à 30; elle permettait aux patients de recevoir l'aspirine à faible dose (75 à 100 mg par jour) ou à forte dose (de 300 mg à 325 mg par jour).

Points évalués : Le critère primaire concernait le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral (AVC), selon la première éventualité à survenir, et ce, pendant 30 jours. Les critères secondaires comportaient une combinaison entre la mortalité due à des causes cardiovasculaires, à l'infarctus du myocarde, à un AVC ou à une ischémie récurrente; les éléments individuels du critère primaire; et la mortalité toutes causes confondues. La thrombose de tuteurs était un élé-

Julie Méthot, B.Pharm., M.Sc., Ph.D., est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval) et professeure adjointe, Faculté de pharmacie, Université Laval

Isabelle Taillon, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval) et professeure agrégée de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval

ment évalué dans l'analyse de sous-groupes des patients ayant subi une ICP.

Le critère principal de sécurité était un saignement majeur, défini en fonction d'un ensemble de critères préétablis spécifiques à l'essai. Les saignements ont également été évalués selon les critères TIMI (*Thrombosis in Myocardial Infarction*). Un comité central évaluait, à l'insu de l'assignation du traitement, les différents critères de l'étude.

Résultats : Sur un total de 25 286 patients inclus dans l'étude, 24 835 ont subi une angiographie coronarienne et 17 263 ont subi une ICP soit près de 70 %. Ce dernier groupe est celui faisant l'objet d'une publication parallèle dans *Lancet*². Dans CURRENT-OASIS, la population recrutée, âgée en moyenne de 61 ans, comportait majoritairement des hommes (72 %), des Caucasiens (63 %) et présentaient plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires (tabac actif (33 %), hypertension (60 %), dyslipidémies (41 %), diabète (23 %). L'intervalle séparant la répartition aléatoire de la coronarographie a été assez court (de 3 à 4 heures pour ceux souffrant d'angine instable ou sans IMEST et de 0,5 à 0,6 heure pour ceux avec un IMEST. Soixante-dix pour cent (70 %) des cas de SCA inclus dans l'étude présentaient de l'angine instable ou un événement sans-IMEST. Certains patients avaient déjà des antécédents cardiaques (infarctus du myocarde (18 %), ICP (15 %) ou pontage aortocoronarien (15 %).

Clopidogrel

Pour le critère primaire, soit le décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'AVC sur une période de 30 jours, les deux régimes posologiques du clopidogrel sont comparables. Le critère primaire a été vérifié auprès de 4,2 % des patients ayant reçu une double dose de clopidogrel comparativement à 4,4 % des patients du groupe traité par la dose standard de clopidogrel ($p = 0,3$). Les résultats se rapportant aux groupes de clopidogrel sont décrits au tableau I^{1,2}. L'analyse des résultats des critères d'efficacité secondaires n'a démontré aucune différence significative entre les deux régimes posologiques de clopidogrel. Les saignements majeurs ($\uparrow 24$ %; 2,5 % vs 2 %, $p = 0,01$; NNH (*number needed to harm*) = 200) et mineurs ($\uparrow 18$ %; 5,1 % vs 4,3 %, $p = 0,01$; NNH = 125) étaient supérieurs pour le groupe clopidogrel à dose élevée.

Aspirine

Pour le critère primaire, soit le décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'AVC sur une période de 30 jours, les deux régimes posologiques de l'aspirine sont comparables. Le critère primaire a été vérifié auprès de 4,2 % des patients recevant une dose élevée d'aspirine comparativement à 4,3 % des patients du groupe traité

par une faible dose d'aspirine ($p = 0,61$). Outre l'ischémie récurrente, aucun autre élément des critères d'efficacité secondaires n'était statistiquement significatif. L'ischémie récurrente était moins fréquente dans le groupe recevant de l'aspirine à dose élevée (0,3 % vs 0,5 %, $p = 0,02$; NNT = 500). Pour ce qui est des critères de sécurité, on a observé, dans le groupe recevant de l'aspirine à dose élevée, une augmentation de 13 % (5 % vs 4,4 %, $p = 0,04$; NNH = 167) des saignements mineurs. Toutefois, aucune différence de saignements majeurs n'a été notée entre les deux doses. Les résultats en relation avec les groupes recevant de l'aspirine sont décrits au tableau II^{1,2}.

Sous-groupe ayant eu une ICP

Dans une autre publication, les auteurs rapportent les résultats du sous-groupe de patients ayant eu une ICP². Dans ce sous-groupe de patients, 95 % ont reçu un tuteur, 58 % de type métallique et 42 % un tuteur médicamenteux². Une réduction des manifestations répondant au critère primaire (3,9 % vs 4,5 %; $p = 0,039$; NNT = 167), une diminution des thromboses définitives de tuteurs (confirmées par angiographie) (0,7 % vs 1,3 %; $p = 0,0001$; NNT = 167) et une diminution de la thrombose de tuteurs objectivées par angiographie ou non (1,6 % vs 2,3 %; $p < 0,001$; NNT = 143) ont été observées parmi les patients recevant la double dose de clopidogrel pendant une semaine^{6,2}. Lorsqu'on prend individuellement les éléments du critère d'évaluation primaire (décès cardiovasculaire, IM, AVC), seule la survenue d'IM ressort de manière statistiquement significative en faveur de la double dose de clopidogrel (2 % vs 2,6 %, $p = 0,018$, NNT = 167). Une augmentation des saignements majeurs selon les critères de l'étude (1,6 % vs 1,1 %, $p = 0,009$; NNH = 200) et mineurs (5,1 % vs 4,3 %, $p = 0,004$; NNH = 125) a aussi été observée avec la double dose de clopidogrel.

Quant à la comparaison des doses d'aspirine, dans la population ayant eu une angioplastie, l'ensemble des résultats est similaire à ceux de la cohorte complète. Aucune différence relative au critère primaire, aux critères secondaires ou aux saignements majeurs n'a été observée. Davantage de saignements mineurs ont été observés dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée d'aspirine (5 % vs 4,3 %, $p = 0,019$; NNH = 303).

Interaction

Les auteurs notent une interaction imprévue lors de l'analyse de l'incidence d'événements évalués dans les quatre groupes. Parmi les patients ayant reçu la dose élevée d'aspirine et la double dose de clopidogrel, l'incidence des événements composant le critère primaire a été plus faible ($p = 0,04$) (voir tableau I) sans augmentation du risque de saignements majeurs.

Tableau I : Principaux résultats de l'étude CURRENT-OASIS en regard des doses de *clopidogrel*¹

Variables	Clopidogrel double dose (N = 12 520)	Clopidogrel dose standard (N = 12 566)	HR (IC 95 %) NNT ou NNH (si applicable)	Valeur P
Critères d'efficacité				
<i>Critère primaire</i> (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC)	4,2 %	4,4 %	HR : 0,94 (0,83-1,06)	0,3
<i>Critères secondaires</i>				
Décès de cause cardiovasculaire, infarctus myocarde, AVC ou ischémie récurrente	4,5 %	4,8 %	HR : 0,93 (0,83-1,05)	0,25
Mortalité de cause cardiovasculaire	2,1 %	2,2 %	HR : 0,95 (0,81-1,13)	0,57
Infarctus du myocarde	1,9 %	2,2 %	HR : 0,86 (0,72-1,02)	0,09
Accidents vasculaires cérébraux	0,5 %	0,5 %	HR : 0,99 (0,70-1,40)	0,95
Ischémie récurrente	0,4 %	0,4 %	HR : 0,93 (0,64-1,36)	0,72
Mortalité toutes causes confondues	2,3 %	2,4 %	HR : 0,96 (0,82-1,13)	0,61
Critères de sécurité				
Saignements majeurs selon les critères de l'étude	2,5 %	2,0 %	HR : 1,24 (1,05-1,46) NNH = 200	0,01
Saignements majeurs selon les critères TIMI	1,7 %	1,3 %	HR : 1,26 (1,03-1,54) NNH = 250	0,03
Transfusion ≥ 2 unités	2,2 %	1,7 %	HR : 1,28 (1,07-1,54) NNH = 200	0,01
Saignements majeurs liés à un pontage	1 %	0,9 %	HR : 1,09 (0,84-1,40)	0,53
Saignements importants	1,9 %	1,6 %	HR : 1,22 (1,01-1,47) NNH = 333	0,04
Saignements avec une diminution de l'hémoglobine de 5 g/dl ou plus	1 %	0,9 %	HR : 1,22 (0,95-1,58)	0,13
Saignements intracrâniens symptomatiques	0,03 %	0,05 %	HR : 0,67 (0,19-2,37)	0,53
Saignements fatals	0,1 %	0,1 %	HR : 1,07 (0,53-2,16)	0,85
Saignements mineurs	5,1 %	4,3 %	HR : 1,18 (1,05-1,33) NNH = 125	0,01
Analyse de comparaison des doses, relative au critère primaire (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC)				
	Clopidogrel double dose (N = 12 520)	Clopidogrel dose standard (N = 12 566)	Valeur p	Valeur p de l'interaction
Aspirine dose élevée (n = 12 507)	3,8 %	4,6 %	0,82	0,04
Aspirine dose faible (n = 12 579)	4,5 %	4,2 %	0,46	

AVC : accident vasculaire cérébral; HR: hazard ratio; IC95 %: intervalle de confiance à 95 %; NNH : number needed to harm; NNT : number needed to treat; TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction

Tableau II : Principaux résultats de l'étude CURRENT-OASIS en regard des doses d'aspirine¹

Variables	Aspirine dose élevée (N = 12 507)	Aspirine faible dose (N = 12 579)	HR (IC 95 %) NNT ou NNH (si applicable)	Valeur P
Critères d'efficacité				
<i>Critère primaire</i> (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC)	4,2 %	4,4 %	HR : 0,97 (0,86-1,09)	0,61
<i>Critères secondaires</i>				
Décès de cause cardiovasculaire, infarctus myocarde, AVC ou ischémie récurrente	4,5 %	4,8 %	HR : 0,93 (0,83-1,04)	0,21
Mortalité de cause cardiovasculaire	2,1 %	2,3 %	HR : 0,90 (0,76-1,06)	0,22
Infarctus du myocarde	2,0 %	2,1 %	HR : 0,97 (0,82-1,16)	0,76
Accidents vasculaires cérébraux	0,6 %	0,5 %	HR : 1,19 (0,84-1,68)	0,32
Ischémie récurrente	0,3 %	0,5 %	HR : 0,63 (0,43-0,94)	0,72
NNT = 500	0,02	2,4 %	HR : 0,96 (0,82-1,13)	0,61
Mortalité toutes causes confondues	2,2 %	2,5 %	HR : 0,87 (0,74-1,03)	0,10
Critères de sécurité				
Saignements majeurs selon les critères de l'étude	2,3 %	2,3 %	HR : 0,99 (0,84-1,17)	0,90
Saignements majeurs selon les critères TIMI	1,6 %	1,4 %	HR : 1,09 (0,89-1,34)	0,39
Transfusion ≥ 2 unités	1,9 %	1,9 %	HR : 1,01 (0,84-1,21)	0,93
Saignements majeurs liés à un pontage	0,9 %	1 %	HR : 0,88 (0,68-1,14)	0,34
Saignements importants	1,7 %	1,7 %	HR : 1,01 (0,84-1,22)	0,93
Saignements avec une diminution de l'hémoglobine de 5 g/dl ou plus	0,9 %	1 %	HR : 0,95 (0,73-1,22)	0,67
Saignements intracrâniens symptomatiques	0,05 %	0,03 %	HR : 1,51 (0,42-5,33)	0,53
Saignements fatals	0,1 %	0,1 %	HR : 1,07 (0,53-2,17)	0,85
Saignements mineurs	5,0 %	4,4 %	HR : 1,13 (1,00-1,27) NNH = 167	0,04

AVC : accident vasculaire cérébral; HR : hazard ratio; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; NNH : number needed to harm; NNT : number needed to treat; TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction

Discussion

Aspirine

Cette étude était pertinente afin d'établir l'intérêt clinique d'utiliser des doses élevées de clopidogrel et d'as-

pirine dans les 30 premiers jours suivant un SCA. Les résultats portant sur l'aspirine parlent d'une efficacité clinique comparable pour les deux doses évaluées. La dose élevée n'a pas été associée à un gain clinique quant à l'objectif primaire mais était associée à une augmentation

des saignements mineurs à la limite de la signification statistique sans augmentation des saignements majeurs. On se serait attendu à ce que le groupe ayant reçu une dose élevée d'aspirine présente davantage de saignements. La dose utilisée de 300 à 325 mg par jour n'est quand même pas si élevée que cela comparativement à la dose quotidienne maximale rapportée dans la monographie⁷. Par ailleurs, la dose élevée d'aspirine était utilisée

pendant un mois seulement. Ces deux facteurs ont possiblement contribué à limiter les saignements. Le seul critère clinique qui s'est révélé statistiquement significatif en faveur de la dose élevée d'aspirine était la diminution de l'ischémie récurrente. Dans l'étude CURRENT-OASIS, la survenue d'ischémie récurrente faible (0,3 à 0,5 %) et le NNT (*number needed to treat*) qui s'élève à 500 limitent son application en clinique. Bref, la faible dose

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?	
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement?	OUI. La répartition était faite de façon aléatoire selon un design factoriel 2 x 2 par centre. Les deux répartitions aléatoires successives concernaient respectivement la dose de clopidogrel puis celle d'aspirine. Chaque répartition aléatoire successive était réalisée dans un ratio de 1 : 1.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?	OUI. Les résultats ont été calculés de manière à inclure les 25 086 patients recrutés. La taille d'échantillon prévue au départ était de 14 000 patients pour atteindre une puissance de 90 % et détecter une réduction des événements de 16,1 %. Toutefois, comme le nombre d'événements observés fut inférieur à ce qui était prévu, la taille de l'échantillon a été revue (25 000 patients avec un taux d'événements de 4,5 % pour le groupe à dose standard). Même avec ce nombre important de patients, la puissance statistique n'était que de 80 %, donc inférieure à ce qui était prévu au départ.
Le suivi des patients a-t-il été assuré jusqu'à la fin?	OUI. Les patients ont été suivis jusqu'au moment de l'évaluation des résultats, soit sur une durée de 30 jours. Le suivi a été complet pour 99,9 % des patients. Toutefois, certaines variables sont manquantes pour une partie des sujets (exemple : l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons).
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Les analyses ont été effectuées en intention de traiter pour l'étude principale. Bien que la sous-étude portant sur le groupe de patients ayant eu une angioplastie était prévue au départ, aucune répartition aléatoire n'a été effectuée spécifiquement pour ce sous-groupe.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés?	OUI pour les différentes posologies de clopidogrel, puisque la répartition aléatoire des doses a été réalisée en double aveugle. NON pour la dose d'aspirine, puisque ce traitement était ouvert, donc connu de tous. Un comité central à l'insu de l'assignation des traitements évaluait les différents résultats cliniques.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI. Les caractéristiques de base des sujets étaient similaires entre les différents groupes (clopidogrel haute dose <i>vs</i> dose standard ; haute dose d'aspirine <i>vs</i> faible dose d'aspirine) ; aucune différence statistiquement significative n'a été observée.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	OUI/NON. L'ensemble de la médication reçue et les procédures invasives après la répartition aléatoire étaient similaires entre les groupes à l'exception de l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Un nombre inférieur de sujets ont utilisé un inhibiteur de la pompe à protons dans le groupe recevant une faible dose d'aspirine (41,4 % <i>vs</i> 38,7 %, $p < 0,001$). Toutefois, l'utilisation de ces agents n'a conféré aucune différence significative aux résultats primaires, selon l'analyse des sous-groupes (figure 3 de l'étude CURRENT-OASIS) ¹ .

Grille d'évaluation critique (suite)

Quels sont les résultats?	
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Aucun avantage clinique portant sur le résultat primaire dans le groupe qui bénéficiait du régime à dose élevée de clopidogrel ou d'aspirine. Les saignements majeurs ($\uparrow$ 24 %; 2,5 % <i>vs</i> 2 %, $p = 0,01$) et mineurs ($\uparrow$ 18 %; 5,1 % <i>vs</i> 4,3 %, $p = 0,01$) étaient supérieurs dans le groupe clopidogrel à dose élevée. Dans le groupe recevant de l'aspirine à dose élevée, une augmentation, soit 13 % (5 % <i>vs</i> 4,4 %, $p = 0,04$), des saignements mineurs a été observée. Une diminution statistiquement significative de la récurrence d'ischémie a été observée en présence de la dose élevée d'aspirine (0,63, 0,43 – 0,94, $p = 0,02$). Toutefois, la diminution du risque en valeur absolue est faible (0,5 % à 0,3 %). Parmi les patients ayant subi une angioplastie ($n = 17\,264$), une réduction de 31 % des thromboses de tuteur a été observée dans le groupe double dose de clopidogrel <i>vs</i> dose standard (HR : 0,69 (IC95 % 0,56-0,87), $p = 0,001$) ainsi qu'une diminution de 14 % d'événements inclus dans le critère primaire (HR : 0,86 (IC95 % 0,74-0,99), $p = 0,039$). Ces avantages n'ont été observés que dans l'analyse de sous-groupe avec angioplastie et non dans la cohorte totale. Tout comme dans la cohorte totale, la survenue de saignements majeurs selon les critères de l'étude a été plus importante dans le groupe à dose élevée de clopidogrel ayant subi une angioplastie (HR : 1,41 (IC95 % 1,09-1,83), $p = 0,009$).
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Les intervalles de confiance à 95 % sont rapportés et sont assez précis.
Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre des mes soins pharmaceutiques?	
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	Oui, ces résultats peuvent être appliqués aux patients présentant un SCA et dirigés vers une angioplastie précoce. L'absence d'avantages de la dose élevée d'aspirine et l'augmentation des saignements mineurs dans l'étude laissent entendre qu'en clinique, une dose faible possède le meilleur ratio risques-avantages. Pour la double dose de clopidogrel, les résultats similaires concernant le critère primaire et l'augmentation des saignements majeurs limitent son application en clinique. L'intervalle de temps pour effectuer la coronarographie a été assez court et correspond bien à une approche invasive de traitement. Dans l'étude, une dose de charge de clopidogrel de 300 mg a été utilisée pour les patients répartis aléatoirement et recevant la dose faible; en pratique lorsqu'une angioplastie est réalisée plus rapidement que le délai prévu pour atteindre la diminution maximale des plaquettes, cette dose est majorée à 600 mg. Ceci n'a pas été fait dans l'étude. Les résultats bénéfiques de la double dose de clopidogrel quant au résultat primaire et à la thrombose de tuteurs ne s'appliquent qu'au sous-groupe de patients ayant eu une ICP. Trente pour cent (30 %) des patients ayant subi une coronarographie n'ont pas eu d'angioplastie, parce qu'ils ne présentaient aucune maladie significative ou qu'ils ont été dirigés vers une chirurgie de pontages. Dans l'étude, la double dose de clopidogrel a été maintenue pour ces patients pendant la période prévue de six jours après la dose de charge. Cette façon de faire ne reflète pas la réalité clinique, le clopidogrel étant habituellement retiré, surtout avant une chirurgie par pontage. L'arrivée en clinique du prasugrel et du ticagrelor, des antiplaquetaires plus puissants pour diminuer l'agrégation plaquettaire, après la parution de l'étude CURRENT-OASIS, confère une autre option pharmacologique à considérer.

Grille d'évaluation critique (suite)

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés?	Oui. L'utilisation d'autres thérapies (antithrombine, inhibiteur des GPIIb/IIIa) était laissée à la discrétion du médecin traitant. L'utilisation des médicaments cardiovasculaires et les procédures invasives sont rapportées.
Est-ce que les bienfaits obtenus sont cliniquement significatifs?	Le résultat primaire n'a révélé aucune différence entre les groupes ni pour le clopidogrel à dose élevée ni pour l'aspirine à dose élevée. Les augmentations de saignements rapportées, particulièrement avec la dose élevée de clopidogrel, sont cliniquement significatives. Les résultats de l'étude principale positionnent l'utilisation de la dose faible d'aspirine. L'association d'une dose élevée d'aspirine et d'une dose élevée de clopidogrel peut être intéressante pour diminuer la survenue d'événements inclus dans le critère primaire. Toutefois, l'avantage en valeur absolue n'est que de 0,8 %. Dans l'analyse des patients ayant subi une angioplastie, la diminution de 31 % des thromboses de tuteurs sous l'influence de la dose élevée de clopidogrel est intéressante cliniquement. Une thrombose de tuteur constitue un événement catastrophique pour un patient.

d'aspirine semble présenter le meilleur ratio risques-avantages pour les patients présentant un SCA, quand ils sont dirigés rapidement vers une coronarographie. C'est d'ailleurs cette dose que l'on retrouve dans les nouvelles lignes directrices^{8,9}.

Clopidogrel

Qu'en est-il des données sur le clopidogrel? Globalement, le résultat primaire ne révèle aucune différence entre les deux doses de clopidogrel testées. À la lumière de cette étude, les patients qui ne sont pas orientés vers une approche invasive et qui n'ont pas d'angioplastie devraient continuer à recevoir le régime standard de clopidogrel.

Pour les patients ayant subi une angioplastie, la réduction des événements ischémiques et de la thrombose de tuteurs s'est faite au prix d'une augmentation des saignements majeurs². Ainsi, en clinique, il serait logique de prendre en considération l'utilisation de la double dose de clopidogrel pour les patients exposés à un risque plus élevé de thromboses de tuteurs, mais à un risque moindre de saignements.

Le clopidogrel est un promédicament dont le début d'action se situe entre 2 et 4 heures⁷. Quatre à huit heures sont nécessaires pour atteindre une inhibition plaquettaire maximale^{7,10}. Dans l'étude CURRENT-OASIS, une dose de charge de clopidogrel de 300 mg a été utilisée pour les patients répartis aléatoirement et recevant la dose standard comparativement à une dose de 600 mg, qui a été utilisée pour ceux assignés à la double dose pendant six jours. Il est connu qu'une dose de 600 mg de clopidogrel possède un début d'action plus rapide et confère une inhibition plaquettaire plus importante que celle de 300 mg^{11,12}. Dans CURRENT-OASIS, les patients

avec un IMEST ont subi leur angioplastie 30 minutes après la répartition aléatoire, ce délai était donc insuffisant pour que le clopidogrel ait atteint son efficacité maximale d'inhibition plaquettaire. En pratique, il est recommandé que les patients qui subissent une angioplastie avec approche invasive lors d'un SCA reçoivent une dose de charge de 300 mg à 600 mg de clopidogrel^{9,13}. La dose de 600 mg doit être privilégiée lorsque le délai est court. Parmi les patients présentant un SCA (sans IMEST ou angine instable), certains ont eu aussi leur angioplastie dans les quatre heures après la répartition aléatoire. Ce délai est insuffisant pour que l'inhibition plaquettaire à l'aide d'une dose de 300 mg ait atteint son maximum. La dose de charge de clopidogrel utilisée dans l'étude pour le groupe avec clopidogrel à dose standard n'était pas flexible et ne reflétait pas notre pratique actuelle.

Les résultats bénéfiques de la double dose de clopidogrel portant sur le critère primaire et la thrombose de tuteurs ne s'appliquent qu'au sous-groupe de patients ayant subi une ICP. On peut se questionner à savoir quels auraient été les résultats cliniques si la double dose de clopidogrel avait été maintenue au-delà d'une semaine. La durée d'une semaine constitue-t-elle une limite? En matière de traitement antiplaquettaire, le défi consiste à utiliser la dose minimale efficace d'un point de vue clinique sans augmenter le risque de saignement, ou tout au moins en le limitant. C'est ce qui a probablement justifié le choix de limiter la durée de l'administration de la double dose de clopidogrel.

Quel est l'impact clinique de l'interaction significative rapportée entre les deux antiplaquettaires? Les auteurs ne donnent pas d'explication biologique à cela. Ce résultat est-il le fruit du hasard ou est-ce que la combinaison

d'une dose élevée d'aspirine avec la double dose de clopidogrel pourrait être prise en considération pour les patients exposés à un risque de thrombose plus élevé? Toutefois, le gain en valeur absolue demeure modeste.

Faiblesses de l'étude

Les principales faiblesses de l'étude consistent en une puissance réduite, compte tenu du plus faible taux d'événements par rapport à ce qui avait été anticipé au départ. L'absence de gain significatif, outre le NNT de 500 pour la récurrence d'ischémie en présence de la dose élevée d'aspirine, limite l'intérêt d'utiliser une dose élevée d'aspirine en clinique. La dose de charge non flexible pour le groupe ayant reçu 300 mg de clopidogrel au départ ne reflète pas l'approche prônée en clinique. L'interaction observée entre les différents groupes était inattendue, et aucune explication biologique n'est proposée par les auteurs. Bien que la sous-étude portant sur le groupe de patients ayant eu une angioplastie était prévue au départ, aucune répartition aléatoire n'a été effectuée pour ce groupe précis. La poursuite du régime double dose pour les patients sans maladie significative à la coronarographie ou dirigés en chirurgie de pontage ne reflète pas la pratique clinique.

Nouveaux antiplaquettaires

Les résultats de cette étude arrivent-il trop tard, puisque de nouveaux antiplaquettaires sont maintenant disponibles à titre de solution de remplacement du clopidogrel? Le tableau III résume les principales propriétés de ces nouveaux agents^{7,9,10}

C'est l'étude TRITON-TIMI-38 (*Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel – Thrombolysis In*

Myocardial Infarction) (2007) qui a comparé le prasugrel (60 mg en dose de charge, suivis de 10 mg die) au clopidogrel (300 mg en dose de charge, suivis de 75 mg die) auprès de 13 608 patients présentant un SCA durant 6 à 15 mois (moyenne : 14,5 mois)¹⁴. Tous les patients devaient être dirigés vers un traitement invasif (ICP) pour être inclus dans l'étude. La majorité (n = 10 074) présentait un SCA de risque modéré à élevé. Le quart des patients (n = 3 534) présentait un IM avec élévation du segment ST. La médication à l'étude a été administrée à la grande majorité des patients inclus dans l'étude TRITON-TIMI-38 au moment de l'ICP. En fait, la médication pouvait être administrée n'importe quand entre le moment de la répartition aléatoire jusqu'à une heure après l'ICP.

Quant à l'étude PLATO (*PLATelet inhibition and Patients Outcomes*) (2009), elle a évalué l'efficacité du ticagrelor (180 mg en dose de charge, suivis de 90 mg BID) à celle du clopidogrel (dose de charge de 300 à 600 mg, suivie de 75 mg DIE) auprès de 18 624 patients avec un SCA¹⁵. De ce nombre, 13 408 patients ont été traités par ICP. Le temps médian pour la prise de la médication à l'étude avant l'ICP a été d'environ quatre heures. Le tableau IV résume les principaux résultats de ces études.

Bien que les populations de ces deux études diffèrent et que toute comparaison soit imparfaite, il est intéressant de discuter les résultats des études menant à l'utilisation en clinique des nouveaux antiplaquettaires^{14,15}. De façon générale, le prasugrel et le ticagrelor se sont montrés supérieurs au clopidogrel pour réduire les événements ischémiques. Aucun avantage portant sur la mortalité n'a été observé dans TRITON (prasugrel vs clopidogrel). Le fait que la dose de charge de clopidogrel était de 300 mg et était administrée immédiatement avant

Tableau III : Résumé des propriétés des nouveaux antiplaquettaires (adapté des références 7, 9, 10)

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Cible	P2Y ₁₂	P2Y ₁₂	P2Y ₁₂
Administration	Par la bouche	Par la bouche	Par la bouche
Posologie	Une fois/jour	Une fois/jour	Deux fois/jour
Promédicament	Oui	Oui	Non
Début d'action (atteinte de 50 % de l'inhibition plaquettaire)	2 à 4 heures	15 à 30 minutes	30 minutes
Réversibilité de la liaison	Irréversible	Irréversible	Réversible
Temps pour atteindre l'inhibition plaquettaire maximale	4 à 8 heures	2 à 4 heures	2 à 4 heures
Inhibition plaquettaire maximale	30 à 50 %	75 à 80 %	80 à 90 %
Arrêt avant une chirurgie majeure	5 à 7 jours	5 à 7 jours	3 à 5 jours
Statut	Disponible Canada (Plavix ^{md})/États-Unis	Disponible Canada (Effient ^{md})/États-Unis	Disponible Canada (Brilinta ^{md})/États-Unis

Tableau IV : Comparaison sommaire des résultats des études TRITON et PLATO^{14,15}

	TRITON	PLATO
Dose de charge étudiée	Prasugrel 60 mg LORS de la procédure vs clopidogrel 300 mg	Ticagrelor 180 mg AVANT la procédure vs clopidogrel 300-600 mg
↓ événements (décès CV/IM/AVC)	↓ 19 % (9,9 % vs 12,1 %)	↓ 16 % (9,8 % vs 11,7 %)
↓ mortalité toutes causes confondues	Non significatif (3,3 % vs 3,2 %)	↓ 22 % (4,5 % vs 5,9 %)
↓ IM non fatal	↓ 24 % (7,3 % vs 9,5 %)	↓ 16 % (5,8 % vs 6,9 %)
Saignements majeurs ou mineurs (classification TIMI)	↑ 31 % (5,0 % VS 3,8 %)	← → (11,4 % VS 10,9 %)
↓ thrombose de tuteurs	↓ 52 % (1,1 % vs 2,4 %)	↓ 23 % (2,9 % vs 3,8 %)

AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; IM : infarctus du myocarde; PLATO : PLATelet inhibition and Patients Outcomes; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; TRITON-TIMI-38 : Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction

l'ICP peut avoir contribué à ces résultats. Il est connu que le délai d'action d'une telle dose de charge est d'environ quatre heures, ce qui a été respecté dans l'étude PLATO (ticagrelor vs clopidogrel) où un gain sur la mortalité a été observé avec le ticagrelor¹⁵. Par ailleurs, comparativement au clopidogrel, l'augmentation des saignements majeurs observés avec le prasugrel¹⁴ n'a pas été observée avec le ticagrelor¹⁵. Toutefois, aucune étude n'a comparé directement les deux nouveaux antiplaquetaires. Enfin, les résultats significatifs du prasugrel pour réduire les thromboses de tuteurs suscitent de l'intérêt en clinique¹⁴.

On peut se questionner à savoir quels auraient été les résultats des études PLATO et TRITON-TIMI-38 si la double dose de clopidogrel prescrite dans CURRENT-OASIS avait été utilisée sur le long terme à titre de comparateur. Wiviott et coll. rapportent que l'inhibition plaquettaire est plus rapide et que le niveau d'inhibition atteint est supérieur en présence du prasugrel plutôt que de la double dose de clopidogrel¹⁶. Une dose de charge de 60 mg de prasugrel confère une inhibition plaquettaire plus rapide et plus profonde qu'une dose de charge de 600 mg de clopidogrel ($p < 0,0001$). Par ailleurs, une dose quotidienne de 10 mg de prasugrel confère aussi une inhibition plaquettaire plus rapide et plus profonde qu'une double dose de clopidogrel à 150 mg ($p \leq 0,002$)¹⁶. Toutefois, nous n'avons pas de données sur la manière dont ce gain d'inhibition plaquettaire influence les résultats cliniques.

On peut se questionner à savoir si ces nouvelles molécules viendront remplacer le clopidogrel. Les seules études de phase III publiées sur le prasugrel et le ticagrelor ont été effectuées auprès de patients souffrant de SCA^{14,15}. Le clopidogrel possède de nombreuses autres indications (post-PCI, post-IM, post-AVC, post-PAC et patients avec maladies vasculaires périphériques). Le

clopidogrel et le ticagrelor sont les seuls antiagrégants plaquettaires indiqués dans le traitement médical du SCA, le prasugrel ne possède pas encore cette indication.

Comment les nouvelles lignes directrices ont positionné les résultats de CURRENT OASIS et les nouveaux antiplaquetaires?

Les dernières lignes directrices européennes émettent une recommandation IIa (doit être considéré) avec suffisamment de données probantes B pour que le clopidogrel puisse être utilisé à double dose pendant les sept premiers jours après une ICP en l'absence d'un risque de saignement⁹. Ce régime constitue donc une solution de remplacement aux ticagrelor, prasugrel et clopidogrel qui eux bénéficient d'une recommandation de niveau I. Ces lignes directrices privilégient l'utilisation du prasugrel et du ticagrelor en première intention de traitement. Le ticagrelor est recommandé pour tous les patients souffrant d'un SCA (risque modéré à haut risque) sans regard au traitement initial (même si le traitement au clopidogrel a déjà débuté). Le prasugrel est recommandé pour les patients vierges de tout traitement, chez qui l'anatomie coronarienne est connue et qui subiront une ICP à moins d'un risque élevé de saignement. Le clopidogrel est recommandé pour les patients qui ne peuvent recevoir le prasugrel ou le ticagrelor.

Les lignes directrices américaines, publiées en 2011 disent qu'il est raisonnable d'administrer le clopidogrel à raison de 600 mg (dose de charge), puis de 150 mg/jour X 6 jours, puis de 75 mg par jour à des patients aux prises avec une angine instable ou un infarctus sans élévation du segment ST, pour qui une stratégie invasive est choisie et qui présentent un risque de saignement faible (*Classe IIB, niveau B*)¹³. Ces lignes directrices mentionnent aussi que le clopidogrel, à raison de 150 mg/jour, peut être administré à des patients qui ont subi une

ICP et pour qui une thrombose aiguë constituerait une menace catastrophique ou mortelle : tronc commun, bifurcation du tronc commun, vaisseau dilaté = seul vaisseau « dilatable », interaction médicamenteuse CYP 3A4, antécédents de thrombose aiguë chez un patient traité avec du clopidogrel dosé à 75 mg par jour (*Classe IIB, niveau B*). Ces lignes directrices n'ont pas positionné le ticagrelor. Les recommandations qui suivent sont de niveau I¹³ :

- Un patient présentant un IMEST devrait recevoir une dose de charge de 300 à 600 mg de clopidogrel le plus rapidement possible avant une ICP lorsqu'elle est planifiée;
- Un patient présentant IMEST devrait recevoir un bolus de prasugrel de 60 mg rapidement (pas plus d'une heure) après que l'anatomie coronarienne soit connue.

Le dernier consensus canadien, quant à lui, privilégie l'utilisation du ticagrelor et du clopidogrel⁸. Il recommande d'utiliser le prasugrel pour les patients très vulnérables aux thromboses, qui ne présentent pas un risque accru de saignements. La double dose de clopidogrel ne figure pas dans ce consensus.

Les nouveaux agents étant plus chers, certains cliniciens considèrent le prasugrel et le ticagrelor comme des solutions de remplacement du clopidogrel lors de thromboses de tuteur ou lorsqu'on considère qu'il y a un risque accru de thrombose de tuteurs (certains auteurs conseillent de se baser sur le polymorphisme CYP2C19 ou CYP2C9). Les données de la littérature médicale mentionnent aussi un intérêt plus marqué pour le prasugrel et le ticagrelor à l'intention des patients présentant un STEMI (IMEST), ainsi que des les patients diabétiques. Actuellement, le prasugrel est remboursé par la RAMQ pour la prévention des manifestations vasculaires ischémiques, en association avec l'aspirine, pour les personnes qui ont subi une angioplastie coronarienne percutanée lors d'un SCA. Le ticagrelor est remboursé par la RAMQ lors d'un SCA, pour la prévention des manifestations vasculaires ischémiques, en association avec l'aspirine. L'arrivée de génériques du clopidogrel entraîne un net avantage financier comparativement aux nouvelles molécules. Les avantages observés dans l'étude CURRENT-OASIS-7 portant sur la diminution des risques de thrombose de tuteurs deviendront alors peut-être davantage intéressants dans ce contexte pour les patients prédisposés à un risque élevé de thrombose, ayant subi une dilatation à un coût moindre que les nouveaux antiplaquettaires. Des études pharmacoéconomiques portant sur ce point seraient souhaitables.

Conclusion

En conclusion, dans l'étude CURRENT-AOSIS, il n'existe aucune différence significative dans les résultats

primaires (mortalité CV, IM ou AVC) entre les différents régimes posologiques (clopidogrel ou ASA) parmi les patients souffrant d'un SCA, qui sont orientés vers une stratégie invasive. Comme la dose élevée d'aspirine était associée à un risque plus élevé de saignements mineurs, la faible dose est à privilégier en clinique compte tenu que la dose élevée ne confère pas d'avantages cliniques. La double dose de clopidogrel, en plus de ne pas démontrer d'avantages quant aux critères d'efficacité secondaires, était associée à un risque accru de saignements majeurs et mineurs. Ces résultats confirment la place de la dose standard de clopidogrel pour cette population. L'analyse de sous-groupe réalisée auprès de patients ayant subi une ICP a démontré un avantage dans le groupe recevant une double dose de clopidogrel quant au critère primaire et à la survenue des thromboses. Toutefois, ces avantages s'accompagnent d'un risque accru de saignements majeurs. Ce régime à double dose de clopidogrel peut être envisagé en clinique particulièrement pour les patients exposés à un risque de thromboses élevé. Aucune étude n'a évalué les résultats cliniques en comparant l'efficacité du régime à double dose de clopidogrel aux nouveaux antiplaquettaires (prasugrel et ticagrelor).

Déclaration des auteurs

La rédaction de cet article est une initiative personnelle des auteurs. Julie Méthot ne déclare aucun conflit d'intérêts en relation avec la rédaction de cet article. Isabelle Taillon a déjà donné des conférences ou été consultante pour Boehringer Ingelheim (dabigatran), Astra Zéneca (ticagrelor), BMS (clopidogrel, apixaban), Eli-Lilly (prasugrel).

Pour toute correspondance :

Julie Méthot

Département de pharmacie

Institut universitaire de cardiologie

et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval)

2725, chemin Sainte-Foy

Québec (Québec) G1V 4G5

Téléphone : 418 656-4590

Télécopieur : 418 656-4656

Courriel : julie.methot@pha.ulaval.ca

Références

1. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et coll. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42.
2. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et coll. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-43.
3. NEJM. Disclosures forms. [en ligne] http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0909475/suppl_file/nejm0909475_disclosures.pdf (site visité le 14 novembre 2011) 2011.
4. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et coll. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.

5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., et coll. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-e157.
6. NEJM. Supplementary Appendix. Supplement to: The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42. [en ligne] http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0909475/suppl_file/nejm0909475_appendix.pdf (site visité le 14 novembre 2011).
7. e-CPS. Monographie du clopidogrel (Plavix). 2012 (site visité le 2 février 2012).
8. Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, et coll. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society Guidelines Executive Summary. *Can J Cardiol* 2011;27:208-21.
9. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et coll. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
10. White HD. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: current evidence and new directions. *Am Heart J* 2011;161:450-61.
11. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et coll. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931-8.
12. Snoop JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221-31.
13. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., Ettinger SM, et coll. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e215-367.
14. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et coll. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
15. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et coll. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
16. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et coll. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116:2923-32.

Revue d'utilisation rétrospective de la progestérone en prévention du travail préterme pour les femmes enceintes

Ema Ferreira, Tanya Sastre, Manon Gillet, Ann-Edwige Noel, Jean-François Bussières

Résumé

Introduction : Au Canada et au Québec, l'incidence de pr matunit  était de 8,2 % en 2004 et de 7,4 % en 2007. Nous nous sommes intéressés à la conformité de l'utilisation de la progestérone en prévention du travail préterme.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive. L'objectif principal est d'évaluer la conformité de l'utilisation de la progestérone en prévention du travail préterme aux lignes directrices de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. L'objectif secondaire est de décrire cette utilisation. L'étude a été réalisée au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. Ont été incluses dans l'étude toutes les patientes ayant reçu au moins une dose de progestérone en prévention du travail préterme.

Résultats : Au total, 78 patientes ont reçu au moins une dose de progestérone en prévention du travail préterme du 1^{er} janvier 2006 au 30 août 2008. Nous observons une conformité de 79 % pour l'indication, de 51 % pour la dose et de 36 % pour le moment de l'instauration du traitement à la progestérone en prévention du travail préterme. La non-conformité relative à la dose s'explique par un recours systématique à la dose de 200 mg en tout temps. La non-conformité relative au moment de l'instauration du traitement s'explique par différents facteurs, notamment le délai pour établir un diagnostic précis.

Conclusion : L'utilisation de la progestérone dans le but de prévenir le travail préterme est de plus en plus reconnue. D'ailleurs, les directives cliniques de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada y ont grandement contribué. Toutefois, d'autres études seraient nécessaires afin d'évaluer l'efficacité de la progestérone selon la voie d'administration choisie.

Mots clés : travail préterme; progestérone; col utérin court; menace de travail préterme

Introduction

L'Organisation mondiale de la santé définit la pr matunit  comme toute naissance ayant lieu avant 37 semaines d'aménorrhée. Il existe de nombreuses causes de

pr matunit , notamment le travail préterme spontané (40-50 %), la rupture pr mat r e des membranes (20-30 %) et des interventions maternofoetales (20-30 %) liées à des problèmes de santé de la mère ou de l'enfant à na tre¹.

De nombreux facteurs peuvent contribuer au travail préterme, notamment les infections, les hémorragies ou la surdistension utérine. De plus, on reconnaît quelques facteurs de risque pouvant prédire la survenue de travail préterme, particulièrement un épisode antérieur de travail préterme et un col utérin court^{1,2}. Le travail préterme augmente les risques de morbidité et de mortalité en plus d'avoir des conséquences sur la qualité de vie de la mère et de l'enfant et sur les coûts de la sant ³. L'incidence de pr matunit  varie de 5 à 10 % dans les pays d velopp s⁴. Au Canada et au Québec, l'incidence de pr matunit  était de 8,2 % en 2004 et de 7,4 % en 2007^{5,6}.

Les stratégies préventives, comme le repos, l'administration d'antibiotiques et le cerclage du col utérin ont donné des résultats variables avec peu d'effet sur la prolongation de la grossesse⁷.

Des essais cliniques ont démontré que la progestérone utilisée pour la prévention du travail préterme est efficace pour réduire le risque de naissances pr mat r es et le faible poids à la naissance parmi les femmes ayant des antécédents d'accouchement pr mat r  ou dont le col de l'utérus est court^{2,7-10}. Les voies intramusculaire, orale et intravaginale ont été utilisées dans les essais cliniques.

Ema Ferreira, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D, FCSHP, est pharmacienne au CHU Sainte-Justine et professeure titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Tanya Sastre, B.Pharm., est pharmacienne chez Accès Pharma; elle était étudiante en pharmacie à l'Université de Montréal au moment de la réalisation de l'étude

Manon Gillet, étudiante en pharmacie, Université de Li ge et assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Ann-Edwige Noel, MD, FRCSC, gynécologue-obstétricienne à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont; elle était résidente en obstétrique-gynécologie à l'Université de Montréal au moment de l'étude

Jean-François Bussières, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, est chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine et professeur titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

La progestérone est une hormone qui inhibe la contractilité utérine et joue un rôle clé dans la quiescence utérine et la poursuite de la grossesse. De plus, la progestérone naturelle utilisée durant la grossesse n'a pas montré d'effet défavorable sur le développement du fœtus ou sur le risque d'anomalies congénitales¹¹. Des effets indésirables, tels que céphalées (4 %), fatigue ou somnolence (2 %), troubles gastro-intestinaux (p. ex. douleurs abdominales (12 %), nausées (8 %), constipation (2 %)), troubles génito-urinaires, irritabilité, sensibilité accrue des seins ont notamment été rapportés avec son utilisation. De l'irritation vaginale, de l'urticaire et de l'œdème périphérique ont également été rapportés avec son utilisation intravaginale¹².

En 2008, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) a publié des recommandations sur l'utilisation de la progestérone en prévention du travail préterme pour les femmes présentant des antécédents de travail préterme ou un col utérin court¹³. La SOGC souligne premièrement que les femmes devraient être avisées de l'absence de données en ce qui concerne bon nombre de variables liées aux issues néonatales, ainsi que de l'absence de données comparatives en matière de posologie et de voie d'administration. De plus, les femmes dont le col utérin est court devraient être avisées que les résultats démontrant les avantages du recours à la progestérone pour la prévention du travail préterme proviennent d'un seul essai à répartition aléatoire comparatif d'envergure. Le fait d'avoir déjà connu un travail préterme spontané ou la présence d'un col utérin court (< 15 mm entre la 22^e et la 26^e semaine de gestation) décelée par échographie transvaginale sont des indications pour un traitement prophylactique à la progestérone. Ce traitement devrait débuter après la 20^e semaine de gestation et prendre fin lorsque le risque de prématurité est faible. En fonction des données issues des essais à répartition aléatoire comparatifs et des méta-analyses, il est recommandé d'adopter les posologies suivantes dans les cas où le médecin et la patiente ont choisi d'avoir recours à la progestérone : a) pour la prévention du travail préterme chez les femmes qui présentent des antécédents de travail préterme : 17-alpha-hydroxyprogestérone à raison de 250 mg IM par semaine ou progestérone à raison de 100 mg par jour, par voie vaginale. Pour la prévention du travail préterme chez les femmes pour lesquelles le caractère « court » du col utérin (15 mm) a été décelé par échographie transvaginale entre la 22^e et la 26^e semaine de gestation : progestérone à raison de 200 mg par jour, par voie vaginale¹³.

Depuis la publication des lignes directrices de la SOGC, plusieurs études évaluant l'efficacité de la progestérone ont été publiées. Ni l'administration de la 17-alpha-hydroxyprogestérone ni la progestérone par voie vaginale n'ont démontré d'efficacité pour diminuer le taux d'accouchements prématurés parmi les femmes enceintes de jumeaux ou de triplets¹⁴⁻¹⁸. Toutefois, la

progestérone par voie vaginale a été plus efficace que le placebo pour réduire le taux de prématurité parmi les femmes enceintes dont le col de l'utérus est court (entre 10 et 20 mm)¹⁹. De plus, la progestérone par voie orale semble être efficace pour diminuer la récurrence d'accouchements prématurés lorsqu'on la compare au placebo lors de grossesses monofoetales²⁰.

Au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHU Sainte-Justine), la progestérone est utilisée depuis 2006 en dépit du fait qu'elle n'apparaissait pas sur la liste locale, et depuis la publication des recommandations officielles de la SOGC¹³, elle a été ajoutée à la liste locale en août 2008. Nous nous sommes intéressés à la conformité de l'utilisation de la progestérone vis-à-vis des recommandations de la SOGC¹³, au sein de notre établissement.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive. L'objectif principal consiste à évaluer la conformité de l'utilisation de la progestérone en prévention du travail préterme aux lignes directrices de la SOGC¹³. L'objectif secondaire vise à décrire cette utilisation. L'étude a été réalisée au CHU Sainte-Justine, un hôpital mère-enfant doté d'environ 100 lits d'obstétrique-gynécologie de soins tertiaires. L'établissement compte environ 3500 à 4000 accouchements par année en obstétrique-gynécologie. De ces admissions, environ 900 nouveau-nés seront admis à l'une des trois unités de néonatalogie. Une autorisation de la Direction des affaires médicales et universitaires du CHU Sainte-Justine a été obtenue préalablement afin de permettre la consultation des dossiers médicaux. Le projet a été approuvé par le comité d'éthique du CHU Sainte-Justine.

Population à l'étude

Ont été incluses dans l'étude toutes les patientes ayant reçu au moins une dose de progestérone en prévention du travail préterme entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 août 2008. La progestérone utilisée est sous forme de capsules de 100 mg de progestérone micronisée. Malgré le fait que les lignes directrices de la SOGC n'aient été publiées qu'en 2008¹³, nous avons inclus les femmes enceintes dès la publication des études principales qui ont guidé les recommandations de la SOGC, soit en 2006. Un tiers des prescriptions de progestérone ont eu lieu après la publication des lignes directrices de la SOGC¹³.

Ont été exclues toutes les patientes ayant reçu de la progestérone pour d'autres indications. Les patientes ont été sélectionnées à partir des données du dossier pharmacologique informatisé (GesPharx® CGSI TI Inc, Québec, QC).

Interventions

La SOGC recommande d'utiliser, en prévention du travail préterme, une dose hebdomadaire de 250 mg IM de 17-alpha-hydroxyprogesterone (non commercialisé au Canada) ou une dose quotidienne intravaginale de 100 mg de progesterone à partir de 20 semaines de gestation pour les femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré. Pour les femmes présentant un col utérin court (< 15 mm) mesuré entre 22 et 26 semaines de grossesse, la SOGC recommande une dose de 200 mg par voie intravaginale une fois par jour.

En ce qui concerne l'objectif principal, nous avons calculé le taux de conformité aux recommandations de la SOGC¹³ en ce qui concerne l'indication (col de l'utérus court ou antécédents d'accouchement prématuré), la dose (100 ou 200 mg selon l'indication) et le moment de l'instauration du traitement (20 semaines dans les cas d'antécédents d'accouchement prématuré et entre la 22^e et la 26^e semaine si le col de l'utérus était court). Les données sont présentées en trois groupes et tiennent compte des indications retenues pour l'utilisation de progesterone en prévention du travail préterme par la SOGC : deux groupes ayant une indication selon les lignes directrice de la SOGC, soit les femmes enceintes dont le col utérin est court et celles ayant des antécédents d'accouchement prématuré, et un dernier groupe qui rassemblait les autres patientes, dont l'indication n'était pas mentionnée par la SOGC, mais qui risquaient un accouchement prématuré.

En ce qui concerne l'objectif secondaire, nous avons recueilli la race, les antécédents de tabagisme, d'alcool

et de médicaments durant la grossesse en cours, le nombre de grossesses antérieures, l'âge de la mère lors de la première dose de progesterone, le type d'accouchement (césarienne ou accouchement vaginal), le délai entre la première dose de progesterone et l'accouchement, l'âge gestationnel à la naissance, le poids à la naissance et les données néonatales.

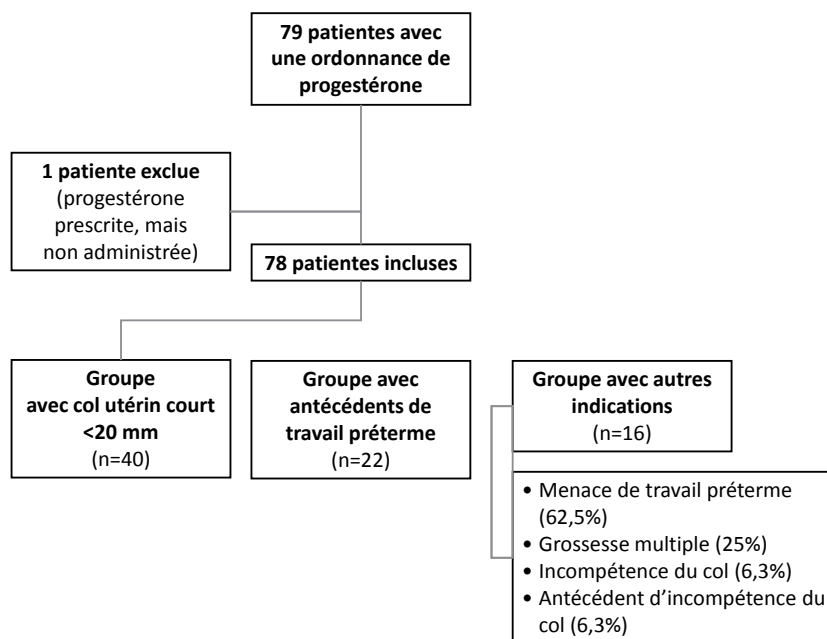
Analyses

Les données ont été recueillies à partir du dossier médical et du dossier pharmacologique informatisé par deux assistantes de recherche qui utilisaient le même formulaire de collecte. De plus, trois dossiers colligés ont été revus par un membre de l'équipe de recherche afin de répondre aux questions, de clarifier les données à recueillir et de valider les données colligées. Les données recueillies ont été saisies dans un chiffrier (MS Excel, Seattle, WA). Les données ont été analysées par l'équipe de recherche à partir de SPSS 16.0 (Chicago, IL). Des statistiques descriptives ont été réalisées (moyenne, écart-type, médiane, intervalle). Une analyse de variance avec un test de Tukey a été utilisée pour la comparaison des moyennes de valeurs continues. Une valeur de p inférieure à 0,05 est considérée statistiquement significative.

Résultats

Au total, 79 patientes ont reçu une ordonnance de progesterone en prévention du travail préterme du 1^{er} janvier 2006 au 30 août 2008 (Figure 1). Une de ces patientes a été exclue, compte tenu que la progesterone prescrite n'a pas été administrée. Des 78 patientes incluses, nous avons été en mesure de recueillir des données relatives à

Figure 1 : Schéma de l'étude



l'accouchement pour 51 patientes, qui ont donné naissance à 63 nouveau-nés. Les autres patientes ont accouché dans d'autres établissements de santé que le CHU Sainte-Justine.

En ce qui concerne l'objectif principal, nous avons calculé une conformité des pratiques aux lignes directrices de la SOGC de 79 % pour l'indication, de 51 % pour la dose et de 36 % pour le moment de la première dose de progestérone en prévention du travail préterme. Si l'on tient compte des indications recommandées par la SOGC, la conformité est de 88 % pour la dose et de 44 % pour le moment de la première dose en présence de col utérin court avec ou sans antécédents de travail préterme. Elle est de 23 % pour la dose et de 52 % pour le moment de la première dose en présence d'antécédents de travail préterme.

La non-conformité relative à la dose s'explique par un recours systématique à la dose de 200 mg en tout temps. Dans le groupe de patientes dont le col utérin était court, 12 % (5/40) d'entre elles ont reçu 100 mg au lieu de 200 mg. Dans le groupe avec antécédents de travail préterme, 73 % (16/22) des patientes ont reçu 200 mg et 4 % (1/22) ont reçu 300 mg au lieu de 100 mg. Dans le dernier groupe (celui sans indication), toutes les patientes ont reçu 200 mg.

La non-conformité relative au moment de la première dose s'explique par différents facteurs, notamment le délai requis pour établir un diagnostic requis. La première dose de progestérone a été administrée en moyenne à $25,0 \pm 3,3$ semaines dans le groupe caractérisé par le col court, à $19,6 \pm 7,2$ semaines dans le groupe avec antécédents de travail préterme et à $25,6 \pm 6,1$ semaines dans le groupe sans indication ($p < 0,001$). Dans le groupe caractérisé par le col court, 20 % (8/39) des patientes ont commencé le traitement entre 18 et 21,7 semaines et 36 % (14/39) des patientes l'ont commencé entre 26,4 et 33,3 semaines. Dans le groupe avec antécédents de travail préterme, 48 % (10/21) des patientes ont commencé le traitement entre 6,4 et 19,3 semaines. Dans le dernier groupe, le traitement a été instauré entre 6,2 et 32 semaines.

En ce qui concerne l'objectif secondaire, le tableau I présente un profil des données démographiques, des accouchements et des nouveau-nés.

Discussion

Trois études comparatives sur quatre contre placebo avec répartition aléatoire indiquent que la progestérone naturelle par voie intravaginale (100 mg par jour en comprimé et 90 mg par jour en gel), la progestérone micronisée (100 mg PO BID) et la progestérone 17-alpha-hydroxy (250 mg IM par semaine) mènent à une diminution significative du risque d'accouchement prématuré sans diminution de mortalité néonatale parmi les femmes

enceintes ayant des antécédents d'accouchement prématuré²¹⁻²⁴. Trois études comparatives contre placebo avec répartition aléatoire ont été publiées sur l'efficacité de la progestérone en prévention du travail préterme pour les patientes dont l'échographie avait révélé un col utérin court^{19,25-26}. Ces études portent sur l'utilisation de progestérone naturelle par voie intravaginale (200 mg par jour en ovule ou 90 mg par jour en gel). Les trois études concluent à une diminution significative du risque d'accouchement prématuré. Plusieurs études comparatives contre placebo avec répartition aléatoire ont été publiées sur l'efficacité de la progestérone (17-alpha-hydroxyprogestérone) en prévention du travail préterme pour les patientes avec grossesses multiples^{14-16,27-29}. Toutes ces études ne montrent pas de différence significative de diminution du taux d'accouchements prématurés. Une méta-analyse de Dodd et coll. montre que la progestérone mène à une diminution significative du risque relatif d'accouchement prématuré de 0,59 (0,49-0,72) et de poids de naissance inférieur à 2,5 kg de 0,62 (0,49-0,78) à partir de six essais cliniques comparatifs à répartition aléatoire ($n = 878$ patientes)³⁰. Enfin, Su et coll. ont publié une mise à jour Cochrane en 2010 et concluent qu'il n'y a pas suffisamment de données probantes pour encourager l'utilisation de la progestérone en traitement du travail préterme³.

Notre revue rétrospective décrit l'utilisation de la progestérone intravaginale pour 78 patientes suivies au CHU Sainte-Justine de 2006 à 2008 en prévention du travail préterme. Nous avons évalué l'utilisation de la progestérone auprès de trois groupes de femmes enceintes, qui sont conformes aux recommandations de la SOGC¹³ (antécédent d'accouchement prématuré et col de l'utérus court) et un groupe de patientes risquant d'accoucher prématurément, mais dont l'indication n'était pas mentionnée dans les lignes directrices de la SOGC. La conformité est élevée pour l'indication (79 %) et s'accompagnait de la précision voulant que les cas non-conformes comportaient tous au dossier patient la mention de la présence de menace de travail préterme. La conformité est moins élevée pour la dose (51 %) et s'explique par le recours systématique à une dose de 200 mg, l'équipe traitante ayant considéré que les avantages d'une posologie unique étaient supérieurs au risque de survenue d'effets indésirables liés à la dose. La conformité la moins élevée touche le moment de la première dose (36 %) et s'explique notamment par le délai entre le diagnostic et l'instauration traitement et l'absence de consensus médical quant au moment optimal d'instauration de la prescription de progestérone durant la période de l'étude.

Cette revue rétrospective a contribué à l'addition de la progestérone à la liste locale en prévention du travail préterme à raison de 100 mg de progestérone micronisée en capsules par voie intravaginale pour les patientes ayant des antécédents de travail préterme et de 200 mg

Tableau I : Données démographiques et profil des accouchements

Variables ¹	Col court avec ou sans antécédents (n = 40) ²	Antécédents de travail préterme (n = 22)	Aucune indication ³ (n = 16)
Données démographiques			
Race			
• Blanche	19 (48 %)	15 (68 %)	12 (75 %)
• Noire	6 (15 %)	0	0
• Autres	2 (5 %)	0	1 (6 %)
• Inconnue	13 (32 %)	7 (32 %)	3 (19 %)
Tabagisme durant la grossesse en cours	4 (10 %) ⁴	2 (9 %)	1 (6 %)
Alcool durant la grossesse en cours	2 (5 %) ⁴	1 (5 %)	1 (6 %)
Au moins un médicament durant la grossesse en cours	4 (10 %) ⁴	1 (5 %)	1 (6 %)
Parité			
• nullipare	24 (60 %)	0	5 (31 %)
• primipare	11 (28 %)	15 (68 %)	5 (31 %)
• multipare	5 (12 %)	7 (32 %)	6 (38 %)
Âge moyen de la mère lors de la première dose de progestérone (années) moyenne $\pm$ ET	29,3 $\pm$ 5,0 ⁴	(n = 20) 31,4 $\pm$ 5,3	28,9 $\pm$ 4,3
Profil des accouchements			
	(n = 24)	(n = 15)	(n = 12)
Taux de césarienne	10 (42 %)	4 (27 %)	4 (33 %)
Délai moyen entre la première dose de progestérone et l'accouchement (semaines) moyenne $\pm$ ET	7,4 $\pm$ 5,5	16,8 $\pm$ 9,0	10,3 $\pm$ 12,0
Proportion de naissances prématurées	19 (79 %)	8 (53 %)	8 (67 %)
Profil des nouveau-nés			
	(n = 32)	(n = 15)	(n = 16)
Âge gestationnel moyen à la naissance (semaines) moyenne $\pm$ ET ⁵	31,5 $\pm$ 6,0 (n = 24)	33,9 $\pm$ 6,5	33,1 $\pm$ 5,1 (n = 12)
Poids moyen à la naissance (kg) moyenne $\pm$ ET ⁶	1,7 $\pm$ 1,0 (n = 31)	2,4 $\pm$ 1,1	2,0 $\pm$ 1,0 (n = 16)
N ^{bre} de cas de complications associées à l'accouchement	3 (2 cas d'hémorragies post-partum, 1 cas de rétention placentaire)	3 (1 cas d'hémorragie post-partum, 1 cas de décollement prématuré du placenta normalement inséré, 1 cas de déchirure cervicale inférieure)	Aucun
N ^{bre} de morts néonatales liées à la prématurité	4	2	1

Les données sont présentées sous la forme n(%) ou moyenne $\pm$ écart type

¹ La taille de l'échantillon par variable n'est mentionnée que si elle est inférieure au nombre recruté

² Un col utérin était considéré comme court si sa longueur était égale ou inférieure à 20 mm, selon la pratique habituelle de notre centre

³ Ce groupe inclut quatre grossesses multiples, 10 patientes avec menace de travail préterme et une patiente avec incompétence du col utérin

⁴ n = 39

⁵ p = 0,820 – Anova-Tukey

⁶ p = 0,103 – Anova-Tukey

pour les patientes dont le col utérin est court. Bien qu'aucune autre revue d'utilisation locale n'ait été réalisée depuis, une requête réalisée en 2011 dans le dossier pharmacologique informatisé confirme le recours à la progestérone dans 165 grossesses en prévention du travail préterme depuis la présentation locale de ces résultats. Le nombre moyen de patientes ayant reçu de la progestérone en prévention du travail préterme était de 2,4 par mois pendant la période de l'étude, et ce nombre a augmenté à 4,5 par mois, de septembre 2008 à octobre 2011 (96 % des patientes ont reçu 200 mg par jour, et 4 % ont reçu 100 mg par jour).

La revue d'utilisation rétrospective indique qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les trois groupes évalués quant à l'âge gestationnel moyen à la naissance et quant au poids moyen à la naissance. Toutefois, les proportions d'accouchements réalisés avant 37 semaines de gestation sont plus élevées dans notre étude (de 53 à 79 % selon les groupes) que celles rapportées dans les études décrites précédemment (de 14 à 39 %). On peut se demander si notre population est différente de celle des études publiées. Il est possible que notre population ait été plus exposée au risque d'accouchement prématuré, puisque toutes les femmes de notre étude étaient hospitalisées comparativement à des patientes suivies en externe dans les autres études publiées récemment¹⁹⁻²⁰.

Aux États-Unis, la Food and Drug Administration a récemment approuvé la mise sur le marché du caproate d'hydroxyprogestérone en injection pour la prévention des naissances prématurées parmi les femmes ayant une grossesse non gémellaire, qui ont des antécédents d'accouchement prématuré d'un enfant unique. Au Québec, il existe plusieurs formes de progestérone, qui peuvent être utilisées en prévention du travail préterme. À la liste des médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec, on recense au 1^{er} novembre 2011 de l'acétate de médroxyprogestérone sous différentes formes (comprimés de 100 mg, suspension huileuse pour injection à raison de 50 et 150 mg/mL), qui n'a pas été étudiée pour cette indication, et à titre de médicaments d'exception, des capsules de 100 mg de progestérone micronisée (Prometrium^{MD}) pour les personnes ne pouvant recevoir l'acétate de médroxyprogestérone en raison d'une intolérance importante, des comprimés vaginaux effervescents de 100 mg de progestérone et un gel vaginal de 8 % de progestérone. Le 17-alpha hydroxy-progestérone peut être obtenu par le Programme d'accès spécial de Santé Canada.

En juin 2011, les conseillers de la *Lettre médicale* concluent que les injections hebdomadaires de caproate d'hydroxyprogestérone peuvent diminuer l'incidence de naissances prématurées parmi les femmes menant une grossesse monofoetale et ayant des antécédents d'accouchement prématuré, mais pas parmi celles ayant des grossesses multiples. L'administration vaginale de

progestérone peut aussi réduire l'incidence des accouchements prématurés, en particulier parmi les femmes dont le col utérin est court³⁰. Cette étude rétrospective comporte plusieurs limites. Compte tenu du caractère rétrospectif et de la qualité variable des informations paraissant au dossier patient, il a été difficile de confirmer l'indication pour certaines patientes du groupe « autre indication »; il est donc possible que l'indication ait été conforme aux lignes directrices pour certaines de ces patientes et que cela n'ait pas été noté. En ce qui concerne le critère portant sur le diagnostic de col utérin court, le critère diagnostique pour l'utilisation de progestérone utilisé au CHU Sainte-Justine, soit 20 mm ou moins, diffère de celui proposé par la SOGC, qui est égal ou inférieur à 15 mm pour l'utilisation de progestérone. Une proportion plus élevée de patientes était donc admissible au CHU Sainte-Justine, compte tenu de la cette valeur maximale de 20 mm. D'ailleurs, la valeur de 20 mm est communément utilisée en pratique et a été attestée¹⁹. Les patientes incluses dans cette étude étaient toutes hospitalisées, ce qui rend l'extrapolation des résultats à une population ambulatoire difficile. La majorité des patientes incluses dans l'étude ont accouché au CHUSJ; toutefois, certaines ont accouché dans un autre établissement de sorte que certaines données étaient manquantes.

Conclusion

Depuis la publication des lignes directrices de la SOGC¹³, l'utilisation de la progestérone a augmenté de façon importante au CHU Sainte-Justine, mais elle n'est pas toujours conforme à ces recommandations. Les preuves qui démontrent l'efficacité de la progestérone pour les femmes enceintes ayant des antécédents de travail préterme ou dont le col de l'utérus est court sont de plus en plus nombreuses. L'efficacité des voies intramusculaire ou vaginale dans les grossesses monofoetales semble claire, toutefois, il existe peu de données probantes pour appuyer l'efficacité de la voie orale. Des études comparant la voie vaginale à la voie orale seraient intéressantes. Les données indiquent que la progestérone n'affecte pas le taux de prématurité lors de grossesses multiples, ce qui ouvre la voie à l'évaluation d'autres traitements que la progestérone.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Ema Ferreira

Département de pharmacie

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4820

Courriel : ema.ferreira@umontreal.ca

Références

1. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003;110 (suppl. 20):30-3.
2. Dodd JM, Flenady VJ, Cincotta R, Crowther CA. Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2008;112:127-34.
3. Su LL, Samuel M, Chong YS. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD 006770.
4. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG* 2005;112(suppl. 1):1-3.
5. Joseph KS. Canadian perinatal Health Report-2008 edition. [en ligne] <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2008/cphr-rscc/pdf/overview-aperçu-eng.pdf> (site visité le 12 novembre 2011).
6. MS SS Direction générale de la santé publique. État de santé de la population québécoise : quelques repères (2008). [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2008/08-228-02.pdf> (site visité le 12 novembre 2011).
7. Haas DM. Preterm birth. *Clin Evid* 2011;04(1404):1-38.
8. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2005;105:273-9.
9. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004947.
10. Rode L, Langhoff-Ross J, Andersson C, Dinesen J, Hammerum MS, Mohapeloa H et coll. Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1180-9.
11. Dodd JM, Crowther CA. The role of progesterone in prevention of preterm birth. *Int J Womens Health* 2010;1:73-84.
12. Norwitz ER, Lockwood CJ, Barss V. Progesterone supplementation to reduce the risk of spontaneous preterm birth. *Uptodate*. Dec 1st, 2010 [en ligne] <http://www.uptodate.com/contents> (site visité le 18 novembre 2011).
13. Maternal Fetal Medicine Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of progesterone for prevention of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:67-77.
14. Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M; Obstetrix Collaborative Research Network. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:221.
15. Durnwald CP, Momirova V, Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, et coll; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Second trimester cervical length and risk of preterm birth in women with twin gestations treated with 17- α hydroxyprogesterone caproate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1360-4.
16. Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M; Obstetrix Collaborative Research Network. Failure of 17-hydroxyprogesterone to reduce neonatal morbidity or prolong triplet pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:248.e1-9. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:166.
17. Klein K, Rode L, Nicolaides KH, Krampl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group. Vaginal micronized progesterone and risk of preterm delivery in high-risk twin pregnancies: secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:281-7. doi: 10.1002/uog.9092.
18. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:272-80.
19. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et coll; PREGNANT Trial. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:18-31.
20. Glover MM, McKenna DS, Downing CM, Smith DB, Croom CS, Sonek JD. A randomized trial of micronized progesterone for the prevention of recurrent preterm birth. *Am J Perinatol* 2011;28:377-81.
21. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-24.
22. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH et coll. Prevention of recurrent preterm delivery by 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85.
23. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, DeFranco EA, Fusey S et coll. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:687-96.
24. Rai P, Rajaram S, Goel N, Ayalar Gopalakrishnan R, Agarwal R, Mehta S. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:40-3.
25. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462-9.
26. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S et coll. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:697-705.
27. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY et coll. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007;357:454-61.
28. Caritis SN, Rouse DJ, Peaceman AM, Sciscione A, Momirova V, Spong CY et coll. Prevention of preterm birth in triplets: an evaluation of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Obstet Gynecol* 2009;113:285-92.
29. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S et coll. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOP-PIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:2034-40.
30. Dodd JM, Crowther CA, Cincotta R, Flenady V, Robinson JS. Progesterone supplementation for preventing preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:526-33.
31. La lettre médicale sur les médicaments et la thérapeutique. Progesterone pour prévenir les naissances prématurées. 2011;35:13-4.

Retrospective drug use review of progesterone for the prevention of preterm labour in pregnant women

Abstract

Introduction: In Canada as in Quebec, the incidence of premature births in 2004 was 8.2% and 7.4% in 2007. We became interested in whether the use of progesterone for preventing preterm labour complies with standards.

Methods: This was a retrospective and descriptive study. The main objective was to evaluate whether the use of progesterone for preventing preterm labour complies with guidelines issued by the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. A secondary objective was to describe its use. The study was done at the *Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine*. Included in the study were all patients having received at least one dose of progesterone for preventing preterm labour.

Results: In total, 78 patients received at least one dose of progesterone for preventing preterm labour from January 1 2006 to August 30 2008. We observed a compliance rate of 79% with respect to the indication, 51% with respect to the dose, and 36% for the initiation of progesterone treatment for preventing preterm labour. Non-compliance with respect to the dose can be explained by the systematic use of a dose of 200mg at all times. Non-compliance with respect to treatment initiation can be explained by several factors, namely the delay required in obtaining a precise diagnosis.

Conclusion: The role of progesterone for preventing preterm labour is increasingly recognized. Clinical guidelines from the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada have greatly contributed to this. However, more studies are necessary to evaluate the efficacy of progesterone as a function of route of administration.

Key words: preterm labour; progesterone; cervical shortening; threat of preterm labour

Évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la dexmédétomidine comme agent de sédation aux soins intensifs

Victoria Bello, Zoé Thiboutot, Anne Julie Frenette

Résumé

Objectif : Évaluer les données appuyant l'utilisation de la dexmédétomidine pour la sédation postopératoire ainsi que son usage prolongé à l'unité de soins intensifs médicaux.

Sources des données : Une recherche à partir de la base de données Pubmed a été effectuée avec les mots-clés suivants : *dexmedetomidine*, *soins intensifs*, *chirurgie cardiaque*.

Sélection des études et extraction des données : Ont été retenues les études prospectives à répartition aléatoire, ayant évalué l'utilisation de la dexmédétomidine dans une population de patients adultes pour la sédation aux soins intensifs avec un marqueur d'efficacité comme objectif primaire. Les études rédigées dans des langues autres que le français ou l'anglais ont été exclues.

Analyse des données : La dexmédétomidine permet d'obtenir un degré de sédation léger à modéré. Cependant, l'utilisation de doses supérieures à celles actuellement recommandées par la monographie ainsi que l'ajout d'autres agents sédatifs s'avèrent souvent nécessaires. La dexmédétomidine possède des propriétés uniques parmi les agents disponibles. Elle permet d'obtenir un degré de sédation léger à modéré, favorise un meilleur contact avec les patients et possède un effet analgésique qui permet de diminuer légèrement les besoins en opiacés, bien que cet effet ne semble pas cliniquement significatif. Pour certains patients ciblés, l'emploi de ce nouvel agent pourrait aider à prévenir la survenue de *delirium*, faciliter les sevrages de ventilation mécanique et possiblement diminuer les durées d'intubation ou de ventilation mécanique.

Conclusion : La dexmédétomidine possède des propriétés pharmacologiques uniques et des avantages démontrés par rapport aux agents actuellement disponibles pour la sédation aux soins intensifs. L'optimisation des pratiques de sédation actuelles est toutefois à prioriser.

Mots clés : Dexmédétomidine, soins intensifs, sédation, *delirium*, ventilation mécanique

Introduction

L'utilisation d'agents sédatifs et d'analgésiques est souvent essentielle pour les patients ventilés mécaniquement. Ces agents permettent de diminuer l'anxiété, de soulager la douleur, de réduire la demande en oxygène et de faciliter la ventilation mécanique. Malgré leurs avantages, ils présentent toutefois des inconvénients maintenant bien reconnus¹⁻⁵. Entre autres, leur utilisation peut contribuer à la survenue de complications importantes, telles que le *delirium*, ainsi que la prolongation des durées de ventilation mécanique et de séjour aux soins intensifs (SI)^{1,5,6}.

Les recommandations portant sur la gestion de la sédation ont beaucoup évolué au cours des dernières décennies. Une approche interdisciplinaire structurée, comprenant l'implantation de protocoles et permettant une évaluation quotidienne des objectifs de sédation est recommandée^{1,7}. Une analgésie optimale est également préconisée avant l'emploi d'agents sédatifs^{1,8-10}. Finalement, on recommande l'utilisation d'échelles de sédation permettant l'atteinte d'objectifs individualisés ainsi que des arrêts de sédation quotidiens, pouvant être couplés à des essais de ventilation spontanée^{1,11-19}.

On tend désormais à viser des degrés de sédation légers, permettant au patient de demeurer calme, d'être facilement éveillé, de collaborer à ses soins et de maintenir un cycle d'éveil/sommeil normal. Certaines conditions plus graves justifient cependant un degré de sédation profond (exemples : pression intracrânienne élevée, choc, syndrome de détresse respiratoire aiguë, bloc neuromusculaire, etc.)¹.

Des données provenant de sondages internationaux et certaines données prospectives soulignent qu'un écart persiste entre les recommandations et les pratiques actuelles de sédation²⁰⁻²⁴. Ainsi, l'éducation et la recherche demeurent importantes et, parallèlement, la quête de l'agent sédatif idéal se poursuit.

Victoria Bello, étudiante en pharmacie, 3^e année, Université Laval

Zoé Thiboutot, B.Pharm., M.Sc., pharmacienne aux soins intensifs, CHUM

Anne Julie Frenette, B.Pharm., M.Sc., pharmacienne aux soins intensifs, HSCM et professeure adjointe de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

La dexmédétomidine est un nouvel agent sédatif, dont l'utilisation pour la sédation postopératoire est approuvée aux États-Unis depuis 1999 et, depuis 2009, disponible sur le marché canadien^{25,28}. De nouvelles données sont disponibles concernant l'emploi de la dexmédétomidine pour des populations de patients bénéficiant de soins strictement médicaux. Les résultats combinés des plus grands essais cliniques ayant évalué l'utilisation de la dexmédétomidine par rapport au midazolam et au propofol pour la sédation aux soins intensifs ont récemment été publiés.

L'objectif général de cet article est de réviser les études cliniques récentes, évaluant l'efficacité et l'innocuité de la dexmédétomidine dans un contexte de sédation aux SI.

Il est à noter que l'utilisation de la dexmédétomidine dans un contexte opératoire ou procédural n'a pas été révisée dans le cadre de cet article.

Méthode

Une recherche à partir de la base de données Pubmed a été effectuée avec les mots-clés suivants : *dexmedetomidine*, *soins intensifs*, *chirurgie cardiaque*. La recherche bibliographique a été effectuée sous la supervision d'une bibliothécaire de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Ont été retenues les études prospectives à répartition aléatoire, ayant évalué l'utilisation de la dexmédétomidine dans une population de patients adultes pour la sédation aux SI avec comme objectif primaire un marqueur d'efficacité. Les articles rédigés dans des langues autres que le français ou l'anglais ont été exclus.

Soixante-cinq articles ont été évalués. La consultation des bibliographies des articles retenus s'est faite manuellement en vue d'obtenir des références supplémentaires. Cette consultation a permis l'évaluation de onze études de plus incluses dans une méta-analyse récente²⁹. Finalement, des 76 articles trouvés, 15 répondaient aux critères d'inclusion préalablement déterminés et ont été retenus pour l'analyse après leur validation.

Revue du sujet traité

Propriétés et avantages théoriques de la dexmédétomidine

La dexmédétomidine est un agoniste α_2 -adrénergique hautement sélectif, possédant une affinité pour le récepteur α_2 bien supérieure à celle de la clonidine (affinité $\alpha_2 : \alpha_1 = 1300 : 1$). La dexmédétomidine agit sur les récepteurs présynaptiques pour produire une diminution de la libération de la norépinephrine. L'effet sédatif agit sur le *locus coeruleus*, une des régions cérébrales comprenant la plus grande densité de récepteurs α_2 . Le *locus coeruleus* est le centre de vigilance cérébral, et les propriétés hypnotiques et sédatives des agonistes adrénergiques centraux lui sont attribuées. Bien que les propriétés

analgésiques de la dexmédétomidine soient moins bien connues, on sait que le *locus coeruleus* est aussi le site d'origine de la voie spinale descendante noradrénergique, une voie importante pour la modulation des neurotransmissions nociceptives. Une portion de l'action antinociceptive est donc supraspinale. Cependant, la dexmédétomidine stimule également les récepteurs α_2 directement à la corne dorsale de la moelle épinière. L'inhibition des signaux nociceptifs par les fibres A δ et C permet une diminution de la relâche de la substance P^{25,28,44-46}.

L'utilisation de la dexmédétomidine est officiellement approuvée aux soins intensifs pour la sédation postopératoire de patients initialement intubés et sous ventilation mécanique. La monographie recommande actuellement une dose de charge facultative allant jusqu'à 1 $\mu\text{g/kg}$ sur une période de 10 à 20 minutes, suivie d'une perfusion continue de 0,2 à 0,7 $\mu\text{g/kg/heure}$ pour une durée maximale de 24 heures²⁷.

En théorie, la dexmédétomidine offrirait certains avantages par rapport aux agents sédatifs traditionnellement employés. Elle procure un degré de sédation léger à modéré, permettant un éveil plus prévisible ainsi que l'interaction des patients avec le personnel soignant et leur collaboration aux soins. La dexmédétomidine posséderait également un effet analgésique. De plus, l'utilisation de cet agent serait associée à une incidence moindre de *delirium*. Enfin, contrairement aux agents traditionnellement employés, la dexmédétomidine ne produit aucune dépression respiratoire. Elle pourrait donc être utilisée pour des patients non intubés et pourrait faciliter le sevrage de la ventilation mécanique, diminuer la durée d'intubation ou de ventilation et probablement de séjour aux soins intensifs. Certains effets secondaires sont à prévoir lors de son emploi, principalement un risque accru de bradycardie et d'hypotension^{25,26,28}.

Efficacité clinique

Atteinte du degré de sédation visé

Globalement, les études retenues tendent à démontrer que la dexmédétomidine permet d'atteindre l'objectif de sédation fixé lorsqu'une sédation légère à modérée est souhaitée. Ainsi, la plupart des études paraissant au tableau I démontrent une atteinte de l'objectif de sédation visé équivalente entre la dexmédétomidine et les divers comparateurs^{31,33,34, 38,40,41,47}.

Par contre, au cours de certaines études, menées surtout auprès de populations de patients bénéficiant de soins strictement médicaux, des doses supérieures à celles recommandées par la monographie ont dû être utilisées pour atteindre des degrés de sédation légers à modérés^{31,39-41,47}. De plus, dans la majorité des études, le besoin de doses de sédatifs supplémentaires (midazo-

lam, propofol ou fentanyl) pour l'atteinte du degré de sédation visé était en général plus élevé dans le groupe dexmédétomidine que dans les groupes comparateurs^{33,38-40}. Récemment, lors d'essais cliniques menés à plus large échelle, ayant évalué l'utilisation de la dexmédétomidine pour la sédation aux soins intensifs à ce jour, Jakob et coll. ont noté un score RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) moyen plus élevé ainsi qu'un nombre accru de retraits du sédatif liés à l'inefficacité de la dexmédétomidine par rapport au midazolam et au propofol⁴⁷. Il semble donc peu probable qu'en monothérapie et aux doses actuellement recommandées par la monographie, la dexmédétomidine puisse procurer un degré de sédation suffisant aux patients ventilés mécaniquement. Cette préoccupation est évidemment importante, puisqu'une sédation insuffisante peut entraîner certaines complications. Toutefois, il est rassurant que Tan et coll. n'aient pas noté d'augmentation du risque d'auto-extubation avec la dexmédétomidine par rapport aux comparateurs dans une méta-analyse récente²⁹. La publication de cette méta-analyse précède celle des études MIDEX et PRODEX et n'inclut donc pas leurs résultats.

En outre, il est possible que le profil de sédation distinct procuré par la dexmédétomidine couplé avec l'inexpérience des cliniciens dans l'emploi de ce nouvel agent puisse expliquer une part des résultats notés. Puisque les échelles de sédation sont basées sur les réactions des patients à certains stimuli (la communication verbale et non verbale), il est possible que le personnel soignant ayant œuvré dans le cadre des diverses études ait jugé à tort que la sédation des patients était insuffisante, puisqu'ils étaient faciles à éveiller¹⁵⁻¹⁹. Ainsi, il est intéressant de se questionner sur la pertinence d'utiliser les mêmes échelles et d'appliquer les mêmes objectifs de sédation pour évaluer l'efficacité de la dexmédétomidine par rapport au midazolam ou au propofol. Des études supplémentaires pourront être réalisées afin d'approfondir cette question importante.

Lorsqu'un degré de sédation plus profond est visé, l'atteinte des objectifs est systématiquement plus difficile avec la dexmédétomidine qu'avec les agents traditionnels⁴¹. En effet, même à des doses élevées, la dexmédétomidine ne permet d'atteindre qu'un niveau de sédation léger à modéré⁴⁰. Son emploi ne saurait donc être recommandé pour les patients dont la condition justifie une sédation profonde pendant une certaine période.

Une seule étude a montré une meilleure atteinte de l'objectif de sédation visé avec la dexmédétomidine par rapport au comparateur³⁹. En effet, Panharipande et coll. ont démontré une meilleure atteinte du RASS visé avec la dexmédétomidine par rapport au lorazépam. Cependant, les pratiques de sédation sous-optimales mises en place au cours de cette étude expliquent probablement cette différence. En effet, les doses de dexmédétomidine et de lorazépam employées au départ n'étaient pas équi-

valentes, et les arrêts de sédation quotidiens étaient facultatifs. Les patients du groupe lorazépam ont donc probablement subi une sédation excessive.

Sédation consciente

De par son mécanisme d'action distinct, la dexmédétomidine procure un profil de sédation différent des agents traditionnels. Les patients ayant subi une sédation avec la dexmédétomidine bénéficieraient d'un sommeil plus physiologique, sont plus faciles à éveiller et sont mieux en mesure de communiquer et de collaborer à leurs soins. Les résultats obtenus au cours des différentes études attestent du profil de sédation unique obtenu avec la dexmédétomidine^{31,32,35,40,43,47}.

En effet, Mirski et coll. ont montré, entre autres, un avantage significatif quant à la fonction cognitive des patients ayant subi une sédation avec deux substances successives, le propofol et la dexmédétomidine⁴³. D'autres investigateurs ont noté de meilleures évaluations de l'état des patients par le personnel infirmier^{32,40,47}. Cependant, il semble que ces avantages ne conduisent pas nécessairement à un meilleur taux de satisfaction des patients. Martin et coll. ont rapporté une satisfaction égale des patients ayant subi une sédation avec la dexmédétomidine par rapport au placebo en période postopératoire, le propofol ayant été employé au besoin au cours de l'étude³². Par ailleurs, les résultats obtenus par Corbett et coll. laissent entendre que le taux de satisfaction des patients n'est pas supérieur lors de l'emploi de la dexmédétomidine par rapport au propofol pour la sédation postopératoire. Au contraire, au cours de cette étude, les patients du groupe dexmédétomidine ont rapporté une plus grande difficulté à se reposer et à dormir ainsi qu'un désagrément égal à celui des patients du groupe propofol au moment de l'extubation³⁵.

Enfin, le profil de sédation distinct procuré par la dexmédétomidine porte à se questionner sur le maintien adéquat de l'insu au cours des différentes études cliniques ayant évalué l'emploi de cet agent. Il semble probable que le personnel soignant ayant œuvré avec les patients inclus dans les études ait pu soupçonner quels patients avaient subi une sédation avec la dexmédétomidine.

Analgésie

Plusieurs études ont évalué l'effet analgésique de la dexmédétomidine et sa capacité à diminuer l'usage des opiacés pendant l'intubation ainsi que les complications possibles liées à leur emploi. Bien qu'on attribue fréquemment des propriétés analgésiques à la dexmédétomidine, les résultats des études ne corroborent pas uniformément cette possibilité. Il semble que la dexmédétomidine procure effectivement une légère analgésie, mais que celle-ci est insuffisante pour garantir une diminution cliniquement significative d'analgésiques

Tableau I : Résumé des études portant sur l'utilisation de la dexmédétomidine

Sédation – Soins intensifs chirurgicaux							
Références	Protocoles de recherche	N	DEX	Comparateurs	Objectif	DMU	Protocoles
Venn 1999 ³⁰	ÉRC multicentrique	105 (DEX = 47; Placebo = 51)	1 µg/kg en 10 min puis 0,2 - 0,7 µg/kg/h	Placebo	RSS > 2	24 h	- MID et MOR permis - Agents à l'étude poursuivis post- extubation ≥ 6 h
Venn 2001 ³¹	ÉRC monocentrique	20 (DEX = 10; PRO = 10)	2,5 µg/kg/h en 10 min puis 0,2 - 2,5 µg/kg/h	PRO : ≤ 1 mg/kg en 10 min puis 1-3 mg/kg/h	RSS > 2	24 h	- ALFEN permis - Arrêt de la sédation avant l'extubation
Martin 2003 ³²	ÉRC multicen- trique	401 (DEX = 203; Placebo = 198)	1 µg/kg en 10 min puis 0,4 µg/kg/h (0,2 - 0,7 µg/kg/h)	Placebo	RSS ≥ 3	24 h	- PRO et MOR permis - Agents à l'étude poursuivis post-extubation ≥ 6 h
Herr 2003 ³³	ÉRC ouverte multicentrique	295 (DEX = 148; PRO = 147)	1 µg/kg en 20 min puis 0,4 µg/kg/h (0,2 - 0,7 µg/kg/h)	PRO : Utilisation non standardisée	RSS ≥ 3	24 h	- PRO et MOR permis - Agent à l'étude poursuivi post-extubation ≥ 6 h
Elbaradie 2004 ³⁴	ÉRC ouverte monocentrique	60 (DEX = 30; PRO = 30)	2,5 µg/kg/h en 10 min puis 0,2 - 0,5 µg/kg/h	PRO : 1 mg/kg puis 0,5-1 mg/kg/h	RSS 2-5	36 h	- FENTA permis - Arrêt de la sédation avant l'extubation
Corbett 2005 ³⁵	ÉRC ouverte monocentrique	89 (DEX = 43; PRO = 46)	1 µg/kg en 15 min puis 0,4 µg/kg/h (0,2 - 0,7 µg/kg/h)	PRO : 5 µg/kg/min (5 – 75 µg/kg/min)	RSS 5 pdt 2 h, puis RSS 3-4	48 h	- MID et MOR permis - Arrêt du PRO avant l'extuba- tion, DEX poursuivie ad 1 h post-extubation
Wahlander 2005 ³⁶	ÉRC monocentrique	28 (DEX = 14; placebo = 14)	0,5 µg/kg en 20 min puis 0,4 µg/kg/h (0,4 – 0,7 µg/kg/h)	Placebo	VAS ≤ 3	24 h	- Analgésie épidurale BUPI - BUPI, FENTA, KETO permis pour VAS ≤ 3
Maldonado 2009 ³⁷	ÉRC ouverte monocentrique	118 (DEX = 30; PRO = 30; MID = 30)	0,4 µg/kg en 20 min puis 0,2 - 0,7 µg/kg/h	PRO : 25-50 µg/kg/min MID : 0,5-2 mg/h	RSS 3	24 h	- FENTA, HALO, LOR permis - Arrêt du PRO et du MID avant l'extubation, DEX poursuivie
Shehabi 2009 ³⁸	ÉRC multicentrique	306 (DEX = 152; MOR = 147)	0,1 – 0,7 µg/kg/h	MOR : 10-70 µg/kg/h	MAAS 2-4	48 h	- PRO, MOR permis

Tableau I : Résumé des études portant sur l'utilisation de la dexmédétomidine (suite)

Sédation – Soins intensifs médicaux							
Références	Protocoles de recherche	N	DEX	Comparateurs	Objectif	DMU	Protocoles
Pandhari- pande 2007 ³⁹	ÉRC multicentrique	106 (DEX = 52; LOR = 51)	0,15 µg/kg/h (0,15 - 1,5 µg/kg/h)	LOR : 1 mg/h (1-10 mg/h)	RASS (choisi par l'équipe)	120 h	- FENTA, MID permis - Arrêts facultatifs de sédation
Riker 2009 ⁴⁰	ÉRC multicentrique	375 (DEX = 244; MID = 122)	1 µg/kg (dose de charge facultative) puis 0,8 µg/kg/h (0,2 - 1,4 µg/kg/h)	0,05 mg/kg (dose de charge facultative) puis 0,06 mg/kg/h MID : 0,02-0,1 mg/kg/h	RASS -2 à +1	30 j	- FENTA, PRO, HALO permis - Éveils quotidiens - Arrêt de la sédation avant
Ruokonon 2009 ⁴¹	ÉRC pilote multicentrique de non-infériorité	85 (DEX = 41; Traitements standards = 44 - PRO = 28; MID = 16)	0,8 µg/kg/h (0,25 - 1,4 µg/kg/h)	PRO : 2,4 mg/kg/h (0,8 -4,0 mg/kg/h) MID : Bolus puis perfusion au besoin 0,12 mg/kg/h (0,04 – 0,2 mg/kg/h)	RASS (choisi par l'équipe)	14 j	- FENTA, PRO, MID permis - Arrêts de sédation
Reade 2009 ⁴²	ÉRC pilote ouverte monocentrique	20 (DEX = 10; HALO = 10)	1 µg/kg (dose de charge facultative) puis 0,2 – 0,7 µg/kg/h	HALO : 2,5 mg (dose de charge facultative) puis 0,5-2 mg	Aucun	Aucune	- Autres agents analgésiques et sédatifs permis - Agents à l'étude poursuivis post-extubation
Mirski 2010 ⁴³	ÉRC en chassé-croisé monocentrique	30 (DEX = 30; PRO = 30)	0,2 – 0,7 µg/kg/h	PRO : 20-70 µg/kg/min	RASS 0 à +1	quelques heures	- FENTA permis
Jakob 2012 ⁴⁷	2 ÉRC multicentriques	500 (MIDEX : DEX = 249; MID = 251) 498 (PRODEX : DEX = 251; PRO = 247)	0,2 – 1,4 µg/kg/h	MID : 0,03-0,2 mg/kg/ heure PRO : 0,3-4 mg/kg/heure	RASS -3 à 0	14 j	- FENTA, PRO (essai MIDEX), MID (essai PRODEX) permis - Éveils et essais de ventilation spontanée quotidiens - Arrêt de la sédation avant l'extubation

DEX = dexmédétomidine ; N = nombre de personnes réparties aléatoirement ; DMU = durée maximale d'utilisation du sédatif ; ÉRC = Étude à répartition aléatoire comparative ;
 RSS = Ramsay Sedation Scale ; MID = midazolam ; MOR = morphine ; PRO = propofol ; ALFEN = alfentanil ; FENTA = fentanyl ; VAS = Visual Analog Scale ; BUPI = bupivacaine ;
 KÉTO = kétorolac ; HALO = halopéridol ; LOR = lorazépam ; MASS = Motor Activity Assessment Scale ; RASS = Richmond Agitation Sedation Scale

supplémentaires et, surtout, des complications liées à leur utilisation.

Certains investigateurs ont démontré des diminutions statistiquement significatives du recours à des opiacés, cependant, surtout si l'on exclut les études ayant eu le placebo comme comparateur, les différences notées semblent souvent cliniquement peu significatives^{30-34,36,37}. D'autre part, dans certaines études, l'emploi de la dexmédétomidine a été associé à un besoin égal ou même supérieur du besoin en opiacés^{35,38-41,47}. Certaines hypothèses peuvent être soulevées à cet égard. Les patients sous dexmédétomidine étaient peut-être plus en mesure de communiquer leur douleur et de demander une analgésie supplémentaire ou, tout simplement, les opiacés étaient employés par le personnel soignant pour leurs propriétés sédatives.

Delirium

Quelques investigateurs ont évalué l'effet de la dexmédétomidine sur l'incidence de *delirium*. Le *delirium* aux SI est associé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité dans les six mois, à un accroissement des coûts de santé ainsi qu'à un déclin cognitif à plus long terme⁴⁸⁻⁵⁰. Le *delirium* est une complication fréquente en période postopératoire, mais encore davantage parmi les patients admis aux SI pour une condition médicale aiguë⁴⁸.

Maldonado et coll. ont démontré une diminution de l'incidence de *delirium* parmi les patients ayant reçu de la dexmédétomidine par rapport à ceux sous propofol et midazolam en période postopératoire d'une chirurgie cardiaque. Ces patients étaient considérés comme sujets à un risque de *delirium* élevé³⁷. Contrairement à Maldonado et coll., Shehabi et coll. n'ont pas noté d'avantage statistiquement significatif en présence de la dexmédétomidine par rapport à la morphine dans la survenue de *delirium* après une chirurgie cardiaque. Cependant, une sous-analyse définie *a priori* a montré une diminution de l'incidence de *delirium* dans le groupe de patients ayant nécessité un soutien hémodynamique avec un ballon intra-aortique³⁸. Ainsi, la dexmédétomidine pourrait aider à prévenir la survenue de *delirium* en période postopératoire pour certains patients davantage exposés à subir cette complication.

Dans une population bénéficiant principalement de soins strictement médicaux, Pandharipande et coll. ont montré une augmentation significative du nombre de jours sans *delirium* ni coma (objectifs combinés) lors de l'emploi de la dexmédétomidine par rapport au lorazépam. Cependant, le nombre de jours sans *delirium* était semblable entre les groupes, et l'avantage était dû à une augmentation du nombre de jours sans coma. De plus, le comparateur choisi et les pratiques de sédation mises en place au cours de l'étude présentaient certaines limites, de plus, les patients du groupe comparateur ont reçu une

surdose de sédatif³⁹. En outre, Riker et coll. ont montré une diminution significative de la prévalence et de la durée du *delirium* lors de l'emploi de la dexmédétomidine par rapport au midazolam, une benzodiazépine possédant une demi-vie moins longue que le lorazépam⁴⁰. Enfin, Jakob et coll. n'ont noté aucune différence dans la prévalence de *delirium* 48 heures après l'arrêt de la dexmédétomidine, du midazolam ou du propofol. Toutefois, l'évaluation du *delirium* dans cette dernière étude ne faisait pas partie des objectifs principaux, et chaque patient n'a été évalué qu'une seule fois après l'arrêt de la sédation⁴⁷.

Sevrage du ventilateur et durée de ventilation mécanique

Contrairement aux agents sédatifs actuellement disponibles, la dexmédétomidine ne cause aucune dépression respiratoire. Elle pourrait ainsi faciliter le sevrage du ventilateur et contribuer à diminuer les durées d'intubation ou de ventilation mécanique.

Des investigateurs ont évalué si l'emploi de la dexmédétomidine pouvait contribuer à diminuer les durées d'intubation en période postopératoire. La majorité n'a noté aucune différence dans les durées de sevrage et les durées d'intubation^{30-32,34,35,37}. Herr et coll. ont noté une diminution de la durée d'intubation avec la dexmédétomidine par rapport au propofol dans un sous-groupe de patients ayant eu une durée de ventilation prolongée. Par contre, il s'agissait d'une étude ouverte³³. De la même façon Shehabi et coll. ont montré une diminution cliniquement très peu significative des durées d'intubation avec la dexmédétomidine par rapport à la morphine³⁸. Il semble donc que la dexmédétomidine ne procure pas d'avantages importants quant aux durées de sevrage et d'intubation en période postopératoire. Ceci pourrait s'expliquer par une courte durée d'intubation pour les patients ayant subi une chirurgie sans complication. Le propofol est actuellement l'agent sédatif le plus souvent utilisé dans ce contexte¹. Sa courte durée d'action permet d'éviter efficacement d'inutiles prolongations de ventilation⁵¹. Certains patients ciblés, plus sensibles à la dépression respiratoire entraînée par les agents sédatifs traditionnels, pourraient peut-être bénéficier davantage de la dexmédétomidine en période postopératoire (exemples : obésité, apnée du sommeil, maladie pulmonaire obstructive chronique). Cette question devra cependant faire l'objet d'autres études.

Dans la population bénéficiant de soins strictement médicaux, Pandharipande et coll. n'ont montré aucune différence du nombre de jours sans ventilation mécanique en présence de dexmédétomidine par rapport au lorazépam³⁹. Riker et coll. ont noté une diminution des durées de ventilation moyennes de 1,9 jour avec la dexmédétomidine par rapport au midazolam⁴⁰. Cette différence n'a cependant pas mené à une diminution de

la durée de séjour aux SI. Ruokonen et coll. n'ont noté aucune différence de durées de ventilation⁴¹. Enfin, au cours d'une étude pilote, Reade et coll. ont évalué l'utilisation de la dexmédétomidine par rapport à l'halopéridol dans un groupe de patients dont le sevrage de la ventilation était compliqué par un degré d'agitation élevé. Une diminution du temps médian avant l'extubation ainsi que du temps avant le congé des SI a été notée. Il s'agit cependant de résultats exploratoires⁴². Enfin, dans la plus grande étude ayant évalué l'utilisation de la dexmédétomidine aux soins intensifs, Jakob et coll. ont noté une diminution significative de la durée de ventilation mécanique en présence de la dexmédétomidine par rapport au midazolam, mais aucune différence par rapport au propofol. Cependant, la durée maximale d'utilisation de la dexmédétomidine était de 14 jours, et les agents sédatifs utilisés après cette période pourraient avoir contribué à estomper les effets de la dexmédétomidine sur les durées de ventilation. Une analyse *post hoc* a révélé des diminutions significatives des durées d'intubation de patients sous dexmédétomidine par rapport au midazolam et au propofol. Aucune différence de durées de séjour aux soins intensifs et de durées d'hospitalisation n'a été notée⁴⁷.

Innocuité

Les effets indésirables principalement notés au cours des études comportent une hypertension transitoire due à un effet périphérique initial lors de l'administration des bolus ainsi qu'un risque accru de bradycardie et d'hypotension^{30-36,38-41,47}. La plupart du temps, ces effets indésirables sont légers et ne nécessitent pas d'intervention. L'innocuité des doses de dexmédétomidine allant jusqu'à 1,5 µg/kg/heure sur des périodes prolongées de plus de 24 heures a été évaluée, et les données obtenues sont rassurantes. En effet, les études à répartition aléatoire ne semblent pas démontrer d'effet cardiovasculaire grave^{39-41,47}. Dans leur méta-analyse, Tan et coll. ont noté un risque de accru de bradycardie lors de l'utilisation de bolus et de doses supérieures ou égales à 0,7 µg/kg/heure²⁹. Un cas de bradycardie grave allant jusqu'à un arrêt cardio-respiratoire chez un patient en situation postopératoire d'une réparation de l'aorte abdominale a récemment été publiée⁵². Il est à noter que ce patient a subi un infarctus du myocarde trois jours après l'opération⁵².

Des réactions de sevrage sont très rarement notées lors de l'arrêt brusque de la dexmédétomidine, quant aux hypertensions ou aux tachycardies rebonds, elles n'ont pas été observées dans les études cliniques^{26,28,47}. Cependant, cette préoccupation demeure et devrait faire

l'objet d'évaluations spécifiques, puisque l'hypertension rebond et les réactions de sevrage sont décrites en présence de clonidine utilisée dans un contexte d'analgésie spinale^{53,54}.

Conclusion

La dexmédétomidine offre des propriétés uniques parmi les agents actuellement disponibles pour la sédation aux SI. Des données permettent d'évaluer son utilisation en période postopératoire ainsi que son utilisation prolongée pour la sédation aux soins intensifs. Les résultats récemment publiés de deux études d'envergure, PRODEX et MIDEX, ayant comparé respectivement la dexmédétomidine au propofol et au midazolam, nous fournissent davantage de données sur l'efficacité et l'innocuité de la dexmédétomidine dans la population bénéficiant de soins strictement médicaux.

La dexmédétomidine permet d'obtenir un degré de sédation léger et modéré. L'utilisation de doses supérieures à celles actuellement recommandées par la monographie ou l'utilisation d'autres agents s'avèrent souvent nécessaires pour les populations de patients bénéficiant de soins strictement médicaux. La dexmédétomidine permet un meilleur contact avec les patients et possède un effet analgésique qui permet de diminuer légèrement les besoins en opiacés, bien que cela ne semble pas cliniquement significatif. Pour certains patients ciblés, l'emploi de ce nouvel agent pourrait prévenir la survenue de *delirium*, faciliter le sevrage de la ventilation mécanique et probablement diminuer les durées d'intubation ou de ventilation mécanique, surtout par rapport aux benzodiazépines. La dexmédétomidine est associée à un risque accru de bradycardie et d'hypotension, nécessitant rarement une intervention.

Les pratiques de sédation actuelles doivent être optimisées avec le recours systématisé aux protocoles de sédation, aux arrêts de sédation quotidiens et aux protocoles de sevrages de ventilation mécanique. Les plus grands avantages de la dexmédétomidine sur la survenue de *delirium* ainsi que sur les durées de ventilation mécanique et de séjour aux SI restent certainement à démontrer dans un avenir proche. Des données supplémentaires ainsi qu'une expérience plus grande de l'emploi de la dexmédétomidine permettront de mieux situer sa place pour la sédation postopératoire ainsi que pour la sédation à l'unité de SI médicaux.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Tableau II : Résumé des résultats des études portant sur l'utilisation de la dexmédétomidine

Sédation – Soins intensifs chirurgicaux			
Références	Objectifs primaires	Autres résultats	Commentaires
Venn 1999 ³⁰	- ↓ Utilisation de MID (DEX 4,9 vs placebo 23,7 µg/kg/h, p = 0,027); - ↓ Utilisation de MOR (DEX 11,2 vs placebo 21,5 µg/kg/h, p = 0,0006).	- Aucune différence significative dans les durées de sevrage et d'intubation; - ↑ Bradycardie, hypotension.	- Différence dans le besoin de MOR cliniquement peu significative; - Effets indésirables plus fréquents lors de l'utilisation de bolus.
Venn 2001 ³¹	- Aucune différence dans les scores RSS moyens (DEX 5 vs PRO 5, p = 0,68); - Aucune différence dans les proportions de temps avec un score RSS idéal (2-4) (DEX 46,3 % vs PRO 49,1 %); - ↓ Utilisation d'ALFEN; (DEX 0,8 mg/h vs PRO 2,5 mg/h, p = 0,004).	- Aucune différence dans les temps d'extubation (entre l'arrêt de la sédation et l'extubation); - ↓ Souvenir de la durée de séjour aux SI mais aucune différence dans le souvenir de la durée de ventilation mécanique; - ↑ Bradycardie.	- Étude limitée par la taille d'échantillon; - Maintien de l'aveugle non détaillé et peu probable étant donné le comparateur (PRO); - Objectifs primaires et secondaires pas clairement annoncés.
Martin 2003 ³²	- ↓ Besoin en PRO pour maintenir le RSS visé durant la ventilation (DEX 8,6 vs placebo 65,6 mg/h, p < 0,001).	- ↓ Utilisation de MOR; - Aucune différence dans les durées de sevrage et les durées d'intubation; - Amélioration de l'évaluation par le personnel infirmier; - Satisfaction semblable des patients; - ↑ Bradycardie, hypotension; - Aucun effet rebond à l'arrêt des perfusions.	- Bonne validité externe; - Différence dans le besoin de MOR cliniquement peu significative.
Herr 2003 ³³	- Aucune différence dans les scores RSS moyens (DEX 4,5 vs PRO 4,7 p = 0,259); - Utilisation supplémentaire de PRO nécessaire pour 11 % des patients du groupe DEX (dose moyenne totale de PRO : DEX 2,08 mg/h vs PRO 97,56 mg/h).	- ↓ Utilisation de MOR; - Aucune différence dans les durées de sevrage et d'intubation; - ↓ Durées d'intubation pour les patients avec une ventilation mécanique prolongée (75^e percentile); - ↑ Hypertension (avec les bolus).	- Étude ouverte; - Différence dans le besoin de MOR cliniquement peu significative.
Elbaradie 2004 ³⁴	- Aucune différence dans les scores RSS moyens (DEX 4 vs PRO 4,1, p = 0,59).	- ↓ Utilisation de FENTA; - Aucune différence dans les durées d'intubation; - Aucune différence dans les niveaux d'IL-6 et de cortisol; - ↑ Bradycardie.	- Étude ouverte, limitée par la taille d'échantillon; - Différence dans le besoin de FENTA cliniquement peu significative.
Corbett 2005 ³⁵	- Aucune différence des annués; - ↓ Durée perçue de ventilation mécanique (p = 0,044), aucune différence dans la durée perçue et de séjour aux SI; - ↓ Confort, ↓ capacité de se reposer et de dormir; - Aucune différence dans le désagrément associé à l'extubation.	- Degré de sédation moyen; - Aucune différence dans l'utilisation de MID ou de MOR; - Aucune différence dans les durées de ventilation et de séjour aux SI; - ↑ Bradycardie, hypotension, ↑ utilisation de colloïdes.	- Étude ouverte; - Seule étude ayant évalué les perceptions des patients comme objectif primaire, avec une bonne justification de la taille d'échantillon.

Tableau II : Résumé des résultats des études portant sur l'utilisation de la dexmédétomidine (suite)

Sédation – Soins intensifs chirurgicaux				
Références	Objectifs primaires	Autres résultats	Commentaires	
Wahlander 2005 ³⁶	- Aucune différence dans la fréquence d'utilisation supplémentaire de BUIPI (DEX 7,5 vs placebo 9,2, p = 0,058); - ↓ Recours à une augmentation du débit de la perfusion épidurale (DEX 0 vs placebo 7, p = 0,001).	- ↓ Utilisation de FENTA; - ↓ Rétention de CO ₂ (↓ PaCO ₂); - ↓ Bradycardie, hypotension.	- Étude limitée par la taille d'échantillon; - ↓ PaCO ₂ cliniquement peu significative; - Ne permet pas de statuer sur l'innocuité de la DEX employée avec une analgésie épidurale (↓ potentielle du risque de bradycardie et d'hypotension, effet sympatholytique pourrait être potentialisé).	
Maldonado 2009 ³⁷	- ↓ Incidence de <i>delirium</i> (DEX 3 % vs PRO 50 % vs MID 50 %, p < 0,001).	- Aucune différence dans la durée d'intubation; - ↓ Utilisation de FENTA comparativement au MID; - Aucune différence de durées de séjour aux SI et d'hospitalisation.	- Étude ouverte; - Sélection de patients en chirurgie sujets à un risque élevé de <i>delirium</i> (remplacements valvulaires); - Plusieurs patients exclus de l'étude (plus nombreux dans le groupe DEX); - Analyse <i>per-protocol</i> .	
Shehabi 2009 ³⁸	- Aucune différence significative dans l'incidence de <i>delirium</i> (DEX 8,6 % vs MOR 15 %, p = 0,088).	- Aucune différence dans l'atteinte du degré de sédation visé; - ↓ Durée du <i>delirium</i> ; - ↓ Incidence de <i>delirium</i> chez les patients ayant nécessité un ballon intra-aortique; - ↓ Durée d'intubation (chez les patients avec des durées de ventilation mécanique prolongées, c.-à-d. > 12 h, > 18 h); - Utilisation comparable de PRO et de MOR dans les groupes, ↑ utilisation de MID; - ↓ Bradycardie, ↓ hypotension, ↓ norépinéphrine.	- La diminution de la durée d'intubation notée n'est pas cliniquement significative (différence absolue de 1 h).	
Sédation – Soins intensifs médicaux				
Références	Objectifs primaires	Autres résultats	Commentaires	
Pandhari-pande 2007 ³⁹	- ↑ Nombre de jours médian sans <i>delirium</i> ou coma (DEX 7 vs LOR 3, p = 0,01); - ↑ Nombre de jours médian sans coma (DEX 10 vs LOR 8, p < 0,001), aucune différence significative dans le nombre de jours médian sans <i>delirium</i> (DEX 9 vs LOR 7, p = 0,09); - ↑ Atteinte du score RASS visé (DEX 67 % vs LOR 55 %, p = 0,008).	- ↓ Utilisation de FENTA; - Aucune différence dans le nombre de jours sans ventilation mécanique; - Aucune différence dans les durées de séjour aux SI et d'hospitalisation; - Aucune différence dans les évaluations cognitives après le congé des SI; - Aucune différence dans la mortalité à 28 jours et à 12 mois; - ↓ Bradycardie; - 4 auto-extubations dans le groupe DEX vs 2 dans le groupe LOR.	- Mauvais comparateur (Malgré que le LOR soit recommandé dans les lignes directrices de la SCCM, les perfusions continues sont peu utilisées. De plus, les arrêts de sédation étaient facultatifs. Les doses de DEX et de LOR employées au départ ne semblent pas équivalentes); - Modification de l'objectif primaire (avant le début du recrutement); - La supériorité notée pour de l'objectif primaire est expliquée par un plus grand nombre de patients sursédationnés dans le groupe LOR.	

Tableau II : Résumé des résultats des études portant sur l'utilisation de la dexmédétomidine (suite)

Riker 2009 ⁴⁰	- Aucune différence dans l'atteinte du score RASS visé (DEX 77,3 % vs MID 75,1 %, p = 0,18)	- ↓ Prévalence et durée du <i>delirium</i>; - Utilisation semblable de FENTA et ↑ de l'utilisation de MID; - Meilleure évaluation par le personnel infirmier; - ↓ Durée de ventilation mécanique; - Aucune différence dans la durée de séjour aux SI; - Aucune différence dans la mortalité à 30 j; - ↓ Bradycardie, aucun événement d'hypertension ou de tachycardie rebond noté, ↓ infections, ↑ hyperglycémies.	- Bonnes pratiques de sédation permettant d'apprécier les avantages supplémentaires apportés par la DEX; - Degrés de sédation légers visés; - La taille d'échantillon permettait de détecter une différence d'environ 1,5 h par jour par rapport à l'objectif primaire; - 61 % des patients ont reçu une dose de DEX > 0,7 µg/kg/h; - 80 % des patients ont reçu la DEX pendant plus de 24 h.
Ruokonen 2009 ⁴¹	- Non-infériorité non confirmée pour l'atteinte du score RASS visé (DEX 64 % vs traitements standards 63 %, DEX/traitements standards = 0,97 IC 95 % 0,79 – 1,15); - Aucune différence dans les durées de séjour aux SI (DEX 6,6 vs traitements standards 6,8, p = 0,275)	- Moins bonne atteinte du RASS visé avec la DEX si des niveaux de sédation profonds étaient désirés; - Aucune différence dans l'utilisation de FENTA ou de sédatifs; - Aucune différence dans les durées de ventilation mécanique ou d'hospitalisation; - ↑ scores SOFA au jour 2 (reflétant une utilisation supérieure de vasopresseurs/inotropes);	- Étude pilote; - Bonnes pratiques de sédation mises en place; - Plusieurs analyses <i>post-hoc</i> effectuées.
Reade 2009 ⁴²	- ↓ Temps médian avant l'extubation (DEX 19,9 h vs HALO 42,5 h, p = 0,016)	- ↓ Temps avant le congé des SI; - ↓ Temps avant l'atteinte du degré de sédation visé; - ↓ Utilisation de PRO.	- Étude pilote ouverte; - Pas de dépistage formel du <i>delirium</i>, DEX et HALO administrés pour le traitement d'agitation non spécifique; - HALO rarement utilisé en perfusion continue.
Mirski 2010 ⁴³	- ↓ ACE avec la DEX (6,81, p = 0,018) ↓ ACE avec le PRO (-12,38, p < 0,001); - Différence dans l'ACE entre la DEX et le PRO = 19,19, p < 0,001; - Effets similaires chez les patients sans neurolésions et neurolésés	- Aucune différence dans la survenue de <i>delirium</i>; - Aucune différence dans l'utilisation de FENTA; - Aucune différence dans la survenue d'effets indésirables.	- ÉRC en chassé-croisé en période de <i>washout</i> appropriée; - Résultats transposables aux patients éloignés de leur phase aiguë.
Jakob 2012 ⁴⁷	- Aucune différence dans l'atteinte du score RASS visé (sans recours à des agents de secours) (DEX 60,7 % vs MID 56,6 %, ratio = 1,07, p = 0,15, DEX 64,6 % vs PRO 64,7 %, ratio = 1,00, p = 0,97); - ↓ durées de ventilation mécanique par rapport au MID (DEX 123 h vs MID 164 h, p = 0,03) aucune différence dans les durées de ventilation mécanique par rapport au PRO (DEX 97 h vs PRO 118 h, p = 0,24)	- Aucune différence dans les durées de séjour aux soins intensifs; - Meilleure évaluation par le personnel infirmier; - Score RASS moyen plus élevés dans le groupe DEX, davantage d'arrêts en raison de l'inefficacité; - ↓ durées d'intubation (analyse <i>post-hoc</i>) ↑ risque d'hypotension et de bradycardie par rapport au MID, aucune différence par rapport au PRO.	- Études d'envergure permettant d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la DEX à plus fortes doses sur des périodes prolongées par rapport au midazolam et au propofol; - Excellentes pratiques de sédation permettant d'apprécier les avantages supplémentaires apportés par la DEX; - Degrés de sédation légers visés; - Analyse <i>post-hoc</i> (durées d'intubation).

MID = midazolam ; DEX = dexmédétomidine ; MOR = morphine ; RSS = Ramsay Sedation Scale ; PRO = propofol ; ALFEN = alfentanil ; SI = soins intensifs ; FENTA = fentanyl ; BUPI = bupivacaine ; LOR = lorazépam ; RASS = Richmond Agitation Sedation Scale ; SCCM = Society of Critical Care Medicine ; SOFA Sequential Organ Failure Assessment ; HALO = halopéridol ; ACE = Adapted Cognitive Exam

Pour toute correspondance :
 Anne Julie Frenette
 Hôpital Sacré-Cœur de Montréal
 5400, boulevard Gouin Ouest
 Montréal (Québec) H4J 1C5
 Téléphone : 514 338-2222, poste 3874
 Télécopieur : 514 338-3200
 Courriel : anne.julie.frenette@umontreal.ca

Références

- Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET et coll. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.
- Tayar J, Jabbour G, Saggi SJ. Severe hyperosmolar metabolic acidosis due to a large dose of intravenous lorazepam. *N Engl J Med* 2002;346:1253-4.
- Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62:690-701.
- Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R, Schumaker G, Kcomt M, Devlin JW. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:2281-7.
- Arnold HM, Hollands JM, Skrupky LP, Mice ST. Optimizing sustained use of sedation in mechanically ventilated patients: focus on safety. *Curr Drug Saf* 2010;5:6-12.
- Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS et coll. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006;104:21-6.
- Sessler CN, Pedram S. Protocolized and target-based sedation and analgesia in the ICU. *Crit Care Clin* 2009;25:489-513, viii.
- Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL et coll. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care* 2005;9:R200-10.
- Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I et coll. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001;29:2258-63.
- Gelinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care* 2006;15:420-7.
- Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W et coll. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2609-15.
- Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT et coll. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
- Mehta S, Burry L, Martinez-Motta JC, et coll. A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: a pilot trial. *Crit Care Med* 2008;36:2092-9.
- Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alfaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974;2:656-9.
- Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27:1325-9.
- Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, Nerenz DR, Peterson E, Jankowski M et coll. Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:1271-5.
- Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S et coll. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983-91.
- De Jonghe B, Cook D, Griffith L, Appere-de Vecchi C, Guyatt G, Thérion V et coll. Adaptation to the Intensive Care Environment (ATICE): development and validation of a new sedation assessment instrument. *Crit Care Med* 2003;31:2344-54.
- Rhoney DH, Murry KR. National survey of the use of sedating drugs, neuromuscular blocking agents, and reversal agents in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003;18:139-45.
- Mehta S, Burry L, Fischer S, Martinez-Motta JC, Hallett D, Bowman D et coll. Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:374-80.
- Patel RP, Gambrell M, Speroff T, Scott TA, Pun BT, Okahashi J et coll. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Crit Care Med* 2009;37:825-32.
- Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL et coll. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007;106:687-95; quiz 891-2.
- Burry L PM, Williamson D, Cook D, Wong Z, Rodrigues H, Hallett D, Ethier C, Markel S, Quittnat F, Ferguson N, Mehta S. A prospective evaluation of sedative, analgesic, anti-psychotic and paralytic practices in Canadian mechanically ventilated adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179.
- Gerlach AT, Dasta JF. Dexmedetomidine: an updated review. *Ann Pharmacother* 2007;41:245-52.
- Gerlach AT, Murphy CV, Dasta JF. An updated focused review of dexmedetomidine in adults. *Ann Pharmacother* 2009;43:2064-74.
- Hospira. Monographie de la dexmédétomidine (Précédex). In: Hospira, ed. St-Laurent, Québec, Décembre 2009.
- Gunter JR, Kristeller JL. Prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:1246-53.
- Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010;36:926-39.
- Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C et coll. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999;54:1136-42.
- Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001;87:684-90.
- Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping ST. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003;18:29-41.
- Herr DL, Sum-Ping ST, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:576-84.
- Elbaradie S, El Mahalawy FH, Solymay AH. Dexmedetomidine vs. propofol for short-term sedation of postoperative mechanically ventilated patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2004;16:153-8.
- Corbett SM, Rebuck JA, Greene CM, Callas PW, Neale BW, Healey MA et coll. Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005;33:940-5.
- Wahlander S, Frumento RJ, Wagener G, Saldana-Ferretti B, Joshi RR, Playford HR et coll. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study of dexmedetomidine as an adjunct to epidural analgesia after thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:630-5.
- Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009;50:206-17.
- Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, Chen J et coll. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine Compared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology* 2009;111:1075-84.
- Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR et coll. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-53.
- Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F et coll. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99.
- Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST et coll. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009;35:282-90.
- Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 2009;13:R75.
- Mirski MA, Lewin JJ, 3rd, Ledroux S, Thompson C, Murakami P, Zink EK et coll. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). *Intensive Care Med* 2010;36:1505-13.
- Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, Jasper JR, Lewis R, Link RE et coll. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol* 1997;122:1339-44.
- Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001;14:13-21.
- Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, Kaneko S, Satoh M, Takagi H. Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. *Brain Res* 1985;359:177-82.
- Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ et coll. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307:1151-60.
- Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008;12 Suppl 3:S3.
- Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr et coll. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291:1753-62.
- Girard TD JJ, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, Ely EW. Duration of Delirium as a Predictor of Long-Term Cognitive Impairment in Survivors of Critical Illness. *Am J Resp Crit Care Med* 2009;179:A5477.
- Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wang X et coll. Propofol vs midazolam for ICU sedation : a Canadian multicenter randomized trial. *Chest* 2001;119:1151-9.
- Gerlach AT, Murphy CV. Dexmedetomidine-associated bradycardia progressing to pulseless electrical activity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2009;29:1492.
- Fitzgibbon D, Rapp S, Butler S, et coll. Rebound hypertension and withdrawal associated with discontinuation of an infusion of epidural clonidine. *Anesthesiology* 1996;84:729-31.
- Hassenbusch SJ, Gunes S, Wachsman S, Willis KD. Intrathecal clonidine in the treatment of intractable pain: a phase I/II study. *Pain Med* 2002;3:85-91.

Safety and efficacy of dexmedetomidine as a sedative agent in the intensive care unit

Abstract

Objective: To evaluate the data supporting the use of dexmedetomidine for post-operative sedation as well for its prolonged use in the medical intensive care unit.

Data sources: A search using the PubMed database was done using the following key words: dexmedetomidine, intensive care, cardiac surgery.

Study selection and data extraction: Retained were the randomized prospective studies that evaluated the use of dexmedetomidine in a population of adult patients undergoing sedation in the intensive care unit and that had efficacy as a primary end point. Studies written in languages other than French or English were excluded.

Data analysis: Dexmedetomidine provides light to moderate sedation. However, doses superior to the ones recommended in the product monograph are often necessary as is the addition of other sedative agents. Dexmedetomidine has unique properties among the available agents. It provides light to moderate sedation, tact with patients, and has an analgesic effect that allows a small decrease in opiate requirements even if these do not seem to be clinically significant. By targeting certain patients, the use of this new agent could help prevent the onset of *delirium*, facilitate weaning from mechanical ventilation, and possibly decrease the duration of intubation or mechanical ventilation.

Conclusion: Dexmedetomidine has unique pharmacological properties and has certain advantages over the sedative agents currently available in intensive care. Optimization of current sedation practices should be a priority.

Key words: Dexmedetomidine, intensive care, sedation, *delirium*, mechanical ventilation

Hyperéosinophilie majeure isolée sous ranélate de strontium : à propos d'un cas

Stéphanie Delestras, Mélanie Gilson, Edith Schir, Laurent Grange,
Robert Juvin, Benoît Allenet

Résumé

Objectif : Nous décrivons ici un cas d'hyperéosinophilie majeure, isolée, découverte fortuitement, apparue après l'administration de ranélate de strontium, puis régressive à l'arrêt du traitement.

Résumé du cas : Une patiente de 73 ans, suivie pour une polyarthrite rhumatoïde traitée par biothérapie, s'est vue proposer un traitement par ranélate de strontium pour une ostéoporose fracturaire. Trois mois plus tard, à l'occasion du suivi biologique de sa biothérapie, on a découvert une hyperéosinophilie majeure, atteignant $3,7 \times 10^9/L$ sans autre anomalie clinique ou biologique associée. Par la suite, une interruption, par la patiente, de la prise médicamenteuse de ranélate de strontium a entraîné la disparition de l'hyperéosinophilie. Cette anomalie de l'hémogramme est enfin réapparue après la reprise du traitement. Devant cette chronologie évocatrice de l'imputabilité du médicament, le traitement a été définitivement suspendu. La normalisation des éosinophiles un mois plus tard a persisté avec un recul de neuf mois.

Discussion : Vingt-deux cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ont été rapportés sous ranélate de strontium. Cependant, aucun cas d'hyperéosinophilie isolée n'a été rapporté à ce jour à notre connaissance et aucune surveillance biologique n'est recommandée au cours de ce traitement. Des complications viscérales graves auraient pu apparaître si l'administration du ranélate de strontium à notre patiente avait été poursuivie.

Conclusion : Nous recommandons la surveillance systématique de l'hémogramme sous ranélate de strontium.

Mots clés : ranélate de strontium, ostéoporose, hyperéosinophilie, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, iatrogénie.

Introduction

Le ranélate de strontium est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée, indication pour laquelle il bénéficie d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis 2004 et est commercialisé en France depuis 2006¹. Ce médicament n'est pas commercialisé au Canada ni aux États-Unis. *In*

vitro, il possède la capacité de rééquilibrer le métabolisme osseux en faveur de la formation osseuse par deux mécanismes. Cet agent stimule d'une part la formation osseuse ainsi que la réplication des précurseurs ostéoblastiques, inhibe d'autre part la résorption osseuse de façon directe par diminution du recrutement, de la différenciation et de l'activité de résorption ostéoclastique².

En 2007, l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) ont émis de nouvelles recommandations de prescription et d'utilisation du ranélate de strontium en raison du risque de survenue de réactions allergiques graves^{3,4}. Des cas de syndromes d'hypersensibilité graves ont été rapportés depuis la commercialisation, parmi lesquels figurent 16 cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS), dont deux d'évolution fatale⁴. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est une toxidermie grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital par la survenue de manifestations systémiques allant jusqu'à la défaillance multiviscérale. Le diagnostic est classiquement établi sur des critères clinico-biologiques, incluant la suspicion d'une réaction médicamenteuse, la présence d'une hyperéosinophilie hyperéosinophilie ou d'une lymphocytose atypique (Figure 1) et d'une éruption cutanée associés à au moins une atteinte viscérale, notamment hépatique et rénale. L'atteinte cutanée n'est toutefois pas systématiquement présente au cours du SMH⁵. Des adénopathies diffuses, des pneumopathies interstitielles, une péricardite ou une myocardite peuvent également être présentes. Le délai d'apparition après le début du traitement est généralement de trois à six semaines, avec une évolution favorable dans la plupart des cas à l'arrêt du traitement et après l'instauration d'un traitement par corticostéroïdes oraux⁴.

Stéphanie Delestras, interne en pharmacie,
Pôle Pharmacie, CHU de Grenoble, France

Mélanie Gilson, médecin (docteur en médecine, Praticien hospitalier), Clinique de Rhumatologie, CHU de Grenoble, France

Edith Schir, pharmacien (docteur en pharmacie, Praticien attaché), Service de pharmacovigilance, CHU de Grenoble, France

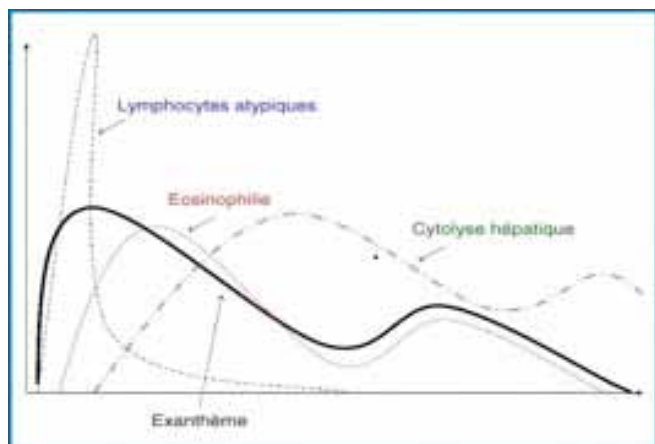
Laurent Grange, médecin, docteur en médecine, Praticien hospitalier, Clinique de Rhumatologie, CHU de Grenoble, France

Robert Juvin, médecin, docteur en médecine, PUPH, Clinique de Rhumatologie, CHU de Grenoble, France

Benoît Allenet, pharmacien, docteur en pharmacie, MCU-PH, Pôle Pharmacie, CHU de Grenoble, France

La littérature médicale rapporte une vingtaine de cas de syndromes d'hypersensibilité associés à une ou à plusieurs manifestations viscérales survenues sous traitement par ranélate de strontium. Nous rapportons ici un cas d'apparition d'hyperéosinophilie majeure sans manifestation viscérale associée chez une patiente traitée par ranélate de strontium.

Figure 1 : Schéma de l'évolution caractéristique des manifestations cliniques et biologiques du DRESS au cours du temps. D'après V. Descamps et al⁵.



DRESS = Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndroms

Description du cas

Une patiente de 73 ans, présentant en novembre 2009 une perte de taille de sept centimètres, se voit prescrire des radiographies du rachis dorsolombaire mettant en évidence une fracture de la troisième vertèbre lombaire, d'allure ostéoporotique. La patiente, ménopausée depuis l'âge de 56 ans, ne présente aucun autre antécédent fracturaire. Une ostéodensitométrie révèle une ostéoporose avec un T-score (valeur de référence de la densité minérale osseuse chez un groupe de sujets âgés de 20 à 30 ans de même sexe) au col fémoral à -2,5 déviation standard (DS) et au rachis lombaire L1-L4 à -2,1 DS, soit de l'ostéopénie. Un traitement par ranélate de strontium est alors entrepris le 26 novembre 2009, car une parodontite diffuse contre-indique la mise en place d'un traitement par biphosphonate en raison d'un risque de survenue d'ostéonécrose de la mâchoire.

Cette patiente présente comme principal antécédent une polyarthrite rhumatoïde (PR) évoluant depuis 2000, antérieurement traitée par corticothérapie puis par différentes lignes de traitement décrits dans le tableau I.

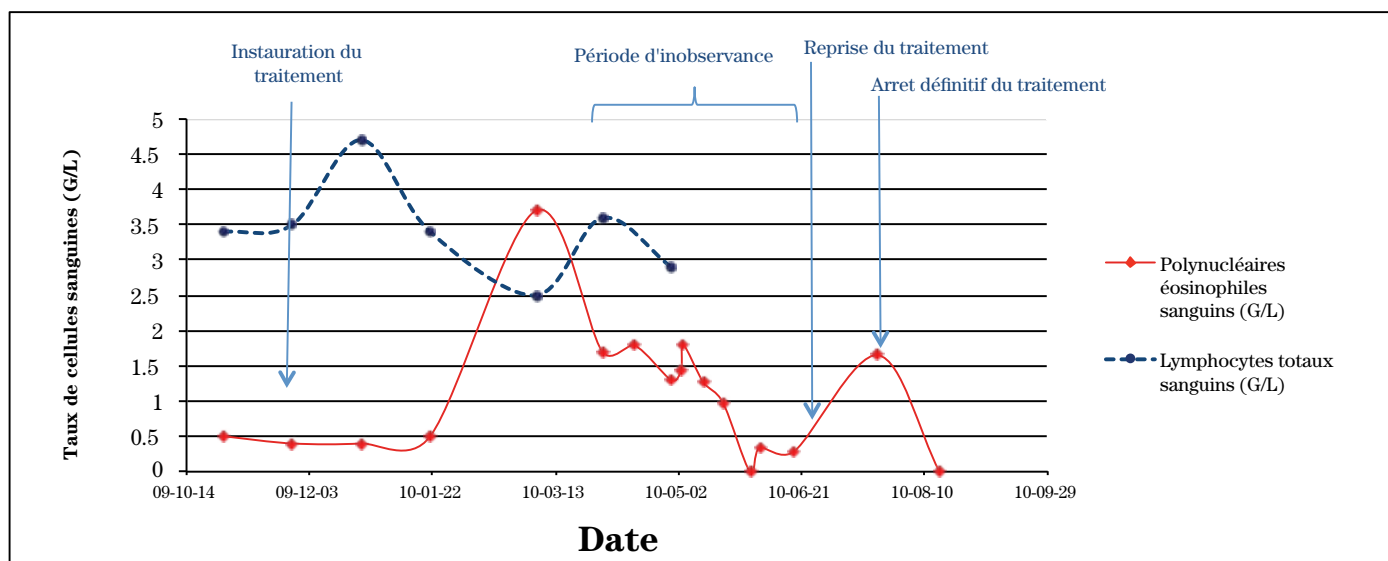
Depuis mai 2008, la patiente est également traitée pour une hypertension artérielle essentielle par une association de bisoprolol et d'hydrochlorothiazide, et depuis plus de quatre ans, pour un diabète de type deux non insulino-dépendant par metformine et glimepiride. Elle ne possède aucun antécédent personnel, ni familial de nature allergique et ne voyage pas hors de la France métropolitaine. Enfin, aucune cause d'ostéoporose secondaire autre que la PR et la corticothérapie prise antérieurement n'a pas été retrouvée.

La surveillance biologique mensuelle de la patiente, comprenant notamment une numération de formule sanguine (NFS), n'avait jusqu'en novembre 2009 jamais mis en évidence d'hyperéosinophilie (définie par un taux de polynucléaires éosinophiles (PNE) supérieur à $0,5 \times 10^9/L$; normale = $0,04 \times 10^9 - 0,5 \times 10^9$), en dehors toutefois d'une discrète élévation des PNE à $0,6 \times 10^9/L$ à deux reprises en février et en avril 2009, spontanément régressive lors de ces deux épisodes. L'évolution du taux de lymphocytes et de PNE de la patiente est détaillée à la figure 2. Quarante jours après la mise en place du traitement par ranélate de strontium apparaît une hyperlymphocytose ($4,7 \times 10^9/L$ de lymphocytes totaux fin décembre 2009 : normale = 1-4), rapidement régressive. Trois mois après le début du traitement, on observe également une augmentation des taux circulants de PNE, atteignant un pic à $3,7 \times 10^9/L$ en mars 2010. Le taux de PNE diminue ensuite lentement jusqu'à la fin du mois de juin 2010. Sur le plan clinique, l'examen physique complet de la patiente n'a permis de déceler aucune manifestation particulière et notamment allergique durant le premier semestre de 2010 : absence de prurit, d'éruption cutanée, de diarrhée, d'hyperthermie, de symptômes pulmonaires et d'altération de l'état général. Les autres paramètres biologiques (enzymes hépatiques, créatininémie, ionogramme plasmatique) sont restés normaux. Seule une augmentation parallèle du taux de protéine C réactive (CRP) et de la vitesse de sédimentation est apparue à la fin décembre 2009, pour atteindre un pic, respectivement à 70 mg/L (normale < 5)

Tableau I : Chronologie des traitements de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde de la patiente

Date initiation	Date arrêt	Médicament	Motif d'arrêt
2000	2005	Leflunomide	Cytolyse hépatique
		Méthotrexate	
Décembre 2005	Mai 2007	Adalimumab	Perte de réponse au traitement
Mai 2007	Mars 2008	Etanercept	Perte de réponse au traitement
Avril 2008	-	Abatacept	-
Mai 2010	-	Méthotrexate	-

Figure 2 : Évolution des taux de PNE de la patiente en fonction du temps



PNE : Polynucléaires Éosinophiles

et 56 mm/h (normale = 3-7) en mars 2010. Ces anomalies ont disparu du bilan biologique de mai 2010. Un examen parasitologique des selles trois jours de suite a écarté l'hypothèse d'une parasitose digestive. Un interrogatoire détaillé n'a retrouvé aucune autre prise médicamenteuse et en particulier aucune automédication. Les anticorps anticytoplasme des PNE (ANCA) se sont révélés négatifs. La ferritine à 18 mcg/mL (normale : 12-221) et le dosage de la 25 hydroxy-vitamine D à 77 nmol/L (normale : 75-200) se sont révélés normaux.

À l'interrogatoire, la patiente déclare avoir interrompu par intermittence son traitement par ranélate de strontium durant les mois de mai et de juin 2010. Parallèlement à cette période d'inobservance survient un retour à la normale du taux de PNE. Le 24 juin 2010, on rappelle à la patiente l'importance du traitement, en termes de réduction du risque fracturaire, ce qui aboutit à une reprise du traitement par la patiente. Une nouvelle augmentation du taux de PNE apparaît alors ($1,65 \times 10^9/L$ le 16 juillet). Devant cette cinétique au début, à l'arrêt et à la reprise du traitement et devant la crainte de l'apparition de manifestations viscérales associées à cette hyperéosinophilie, notamment d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse engageant le pronostic vital, un arrêt définitif du traitement par ranélate de strontium est décidé le 16 juillet 2010. Le 13 août 2010, la NFS de la patiente ne présente plus aucune anomalie. Elle est restée normale depuis, avec un recul de neuf mois par rapport à l'arrêt du ranélate de strontium, alors que tous les autres traitements de la patiente ont été poursuivis de manière identique. Devant l'absence de solution thérapeutique de remplacement, la prise en charge de l'ostéoporose de cette patiente ne repose pour le moment que sur une supplémentation en calcium et en vitamine D.

Analyse

Les PNE sont des cellules sanguines de la lignée granulocytaire, dont le nombre varie de $0,04$ à $0,5 \times 10^9/L$. Produits dans la moelle osseuse, ils migrent par voie sanguine vers les tissus, en particulier les poumons, la peau et le tube digestif. Les PNE ont à la fois une activité bénéfique (rôle immunomodulateur et immunoprotecteur) et une activité néfaste en favorisant la dégranulation des mastocytes. L'hyperéosinophilie correspond à un taux de PNE $> 0,5 \times 10^9/L$.

L'étiologie la plus fréquente d'hyperéosinophilie est médicamenteuse. En effet, de nombreux médicaments sont décrits dans la littérature médicale comme étant susceptibles d'entraîner une hyperéosinophilie, mais toutefois rarement de manière isolée (sels d'or, psychotropes, cytolytiques et cytostatiques, allopurinol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques, antifongiques, dérivés iodés, etc.)^{6,7}. La clozapine a récemment été décrite comme responsable d'hyperéosinophilie isolée tout comme le tacrolimus et certaines familles d'antibiotiques (pénicillines, céphalosporines) ont également été décrites comme responsables d'hyperéosinophilie isolées asymptomatiques⁸⁻¹⁰. La disparition de l'hyperéosinophilie à l'arrêt du traitement est un argument en faveur du diagnostic médicamenteux. Toutefois, dans la littérature médicale, aucun cas d'hyperéosinophilie isolée sous ranélate de strontium n'a été décrit à notre connaissance. L'Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee répertorie en 2008 un cas d'hyperéosinophilie associée à un rash cutané imputable au ranélate de strontium¹¹. En France, la Commission nationale de pharmacovigilance du 6 juillet 2010 portant sur le suivi national du Protelos^{MD} depuis sa commercialisation a

répertorié tous les effets indésirables notifiés sous ranélate de strontium à la firme ou aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) entre janvier 2006 et le 31 mars 2009 : 22 cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ont été répertoriés parmi les cas graves, et deux cas d'hyperéosinophilie isolée ont été répertoriés par la firme ainsi que deux cas d'hyperéosinophilie avec toux et prurit par les CRPV¹². Aucun cas d'hyperéosinophilie n'a été décrit à ce jour sous abatacept. Quelques cas ont été rapportés sous méthotrexate, mais sont survenus pour la plupart en association avec une atteinte pulmonaire. Enfin, la metformine, le bisoprolol, le glimepiride et l'hydrochlorothiazide ne sont pas décrits comme étant responsables d'hyperéosinophilie.

Les étiologies non médicamenteuses d'hyperéosinophilie sont nombreuses ; infections virales ou parasitaires, allergies et maladies spécifiques d'organes ; maladie de Crohn, pemphigoïde bulleuse, tumeurs solides, hémopathies, vascularites et syndromes paranéoplasiques notamment. La PR est classiquement citée comme cause d'hyperéosinophilie, mais aucune donnée chiffrée concernant sa fréquence n'est retrouvée dans la littérature¹³.

Enfin, il est maintenant bien établi que le rôle de la vitamine D ne se limite pas à l'homéostasie phosphocalcique. Récemment, de multiples fonctions de cette hormone ont été mises en évidence, dont toutes ne sont pas encore bien comprises et connues à ce jour¹³. Une équipe française a récemment mis en évidence une corrélation inverse entre le taux de 25 hydroxy-vitamine D et la ferritinémie dans une cohorte de 24 patients ayant présenté un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. Devant cette constatation, l'hypothèse d'un rôle de la carence et de l'insuffisance en vitamine D dans l'apparition ou la gravité des syndromes syndrome d'hyper-sensibilité médicamenteuse a été émise¹⁴.

Discussion

S'appuyant sur la méthode française d'imputabilité, méthode générale et officielle d'imputabilité de type algorithmique, le score d'imputabilité intrinsèque du ranélate de strontium se révèle alors vraisemblable (C3S1). L'imputabilité intrinsèque repose sur sept critères répartis en deux groupes : trois critères chronologiques et quatre critères sémiologiques. L'algorithme de Naranjo permet d'imputer également le ranélate de strontium comme « probable » dans la survenue de cette hyperéosinophilie isolée (score compris entre cinq et huit)^{15,16}. Les six autres médicaments pris par la patiente (hydrochlorothiazide, bisoprolol, abatacept, metformine, glimepiride et +/- méthotrexate) n'ont pas été imputés d'autant plus que la NFS s'est améliorée malgré la poursuite de ces traitements.

Nous pouvons nous interroger sur une poussée de PR de manière concomitante à cet épisode d'hyperéosinophilie (augmentation des marqueurs de l'inflammation en mars 2010) et à la prise du ranélate de strontium. Cette patiente a par ailleurs présenté deux petits épisodes inexpliqués d'élévation des PNE (discrète élévation à $0,6 \times 10^9/L$ en février et avril 2009). Seule une nouvelle poussée de PR pourrait permettre de réfuter cette hypothèse en cas d'absence de réascension des PNE. Cette hypothèse explique alors la cotation du score sémiologique à S1 (sémiologie douteuse) dans l'application de la méthode française d'imputabilité.

Aucune autre étiologie n'ayant été retenue, nous nous sommes également penchés sur la responsabilité d'une carence en vitamine D. L'épisode d'hyperéosinophilie chez notre patiente étant survenu en période hivernale, soit au cours d'une période de bas niveau d'ensoleillement, un dosage de 25 hydroxy-vitamine D a été pratiqué, mettant en évidence des stocks en vitamine D normaux. Ceci pourrait avoir eu, chez notre patiente, un rôle protecteur vis-à-vis de l'apparition de complications viscérales associées à l'hyperéosinophilie. Cependant, des investigations supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ou non le rôle de la carence et de l'insuffisance en vitamine D dans la genèse et la gravité du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse et en préciser la physiopathologie.

Certains auteurs ne conseillent l'arrêt du médicament qu'en cas d'hyperéosinophilie associée à une atteinte organique. Mais dans le cas présent, malgré l'augmentation isolée des éosinophiles, l'arrêt du traitement a été décidé devant la cinétique de ce phénomène à la mise en place, puis à l'arrêt et à la réintroduction du traitement, la concordance du délai d'apparition avec celui observé dans la littérature scientifique, le risque de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse décrit sous ranélate de strontium et le risque de myocardite ou d'atteinte tissulaire associés en cas d'hyperéosinophilie¹⁷⁻¹⁹. À la suite de l'arrêt définitif du traitement, l'hyperéosinophilie a disparu, et le taux de PNE est demeuré dans les valeurs normales durant une période de surveillance de plus de neuf mois.

Conclusion

Il s'agit ici d'un cas d'hyperéosinophilie majeure, isolée, découverte fortuitement, apparue après la prise de ranélate de strontium par une patiente âgée souffrant d'ostéoporose fracturaire. La cinétique de l'évolution du taux de PNE avant le début, tout au long et après l'arrêt du traitement renforce l'imputabilité de ce principe actif. Les 22 cas publiés de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse sous ranélate de strontium ainsi que les diverses atteintes d'organes pouvant être associées à une hyperéosinophilie chronique décrites dans la littérature médicale sous divers médicaments nous ont poussés à

préconiser l'arrêt de ce médicament. La balance avantage/risque était, dans ce cas, défavorable, bien que nous manquions de recul sur les risques d'une hyperéosinophilie isolée sous ranélate de strontium : évolution vers un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, myocardite, etc. Toutefois, la responsabilité de la pathologie sous jacente de la patiente (PR) ne peut pas être complètement écartée malgré la chronologie très évocatrice du rôle du médicament.

Nous recommandons de déclarer à la pharmacovigilance d'éventuels autres cas d'hyperéosinophilie isolée survenant sous ranélate de strontium pour évaluer leur fréquence et l'intérêt d'une surveillance systématique de l'hémogramme sous ce traitement.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Dr Mélanie Gilson

Clinique de rhumatologie, CHU de Grenoble

Hôpital Sud, Avenue de Kimberley, BP 338, 38434

Echirolles cedex

France

Téléphone : 04 76 76 54 58

Télécopieur : 04 76 76 56 02

Courriel : mgilson@chu-grenoble.fr

Références

1. Dictionnaire Vidal. Monographie du ranélate de strontium (Protelos®). 87^e éd. Paris: Ed du Vidal 2011. p1816-1817.
2. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121-9.
3. European Medicines Agency. EMEA recommends changes in the product information for Protelos/Psseor due to the risk of severe hypersensitivity reactions. [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500015592.pdf (site visité le 16 janvier 2012).
4. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Information importante de pharmacovigilance : Syndromes d'hypersensibilité associés à l'utilisation de PROTELOS® (ranélate de strontium). [en ligne] <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Syndromes-d-hypersensibilite-associes-a-l-utilisation-de-PROTELOS-R-ranelate-de-strontium> (site visité le 20 janvier 2011).
5. Decamp V, Ben Said B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P et coll. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venerol* 2010;137:703-8.
6. Mintzer DM, Billet SN, Chmielewski L. Drug-induced hematologic syndromes. *Adv Hematology* 2009; 2009: 495863. Epub 2009 jul 7.
7. Arnoulet C. Eosinophilie. Dans Sebahoun G, rédacteurs. *Hématologie Clinique et biologique*. 2^e éd. Rueil-Malmaison : Arnette ; 2005. p.151-4.
8. Zipris P, Melamed Y, Weizman A, Bleich A. Clozapine induced eosinophilia and switch to quetiapine in a patient with chronic schizophrenia with suicidal tendencies. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2007;44:54-6.
9. Granot E, Yakobovich E, Bardenstein R. Tacrolimus immunosuppression-an association with asymptomatic eosinophilia and elevated total and specific IgE levels. *Pediatr Transplant* 2006;10:690-3.
10. Lim KG, Weller PF. Eosinophilia and eosinophil-related disorders. Dans: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson FK, Yunginger JW, Busse WW rédacteurs. *Allergy: Principles and Practice Vol II*. 5^e Ed. St Louis: Mosby ; 1998. p.783-98.
11. ADRAC. Severe skin reactions and venous thromboembolism with strontium ranélate (Protos). *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2008; 27: 10. [en ligne] <http://www.tga.gov.au/hp/aadrb-0806.htm> (site visité le 10 mai 2011).
12. Commission Nationale de Pharmacovigilance du 06/07/2010. [en ligne] http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/983689c685fa3540ba7ce84211185148.pdf (site visité le 16 janvier 2012).
13. Kahn JE, Girszyn N, Blety O. Orientation diagnostique devant une hyperéosinophilie. *Hématologie* 2006 ;12: 201-9.

14. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y et coll. Drug-induced hypersensitivity syndrome clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:131-40.
15. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985;40:111-8.
16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
16. Maidment I, Williams C. Drug-induced eosinophilia. *Pharmaceutical J* 2000;264:71-6.
17. Al Ali AM, Straatman LP, Allard MF. Eosinophilic myocarditis: case series and review of literature. *Can J Cardiol* 2006;22:1233-7.
18. Jonville-Bera AP, Crickx B, Aaron L, Hartingh I, Autret-Leca E. Strontium ranélate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy* 2009; 64: 658-9.

Isolated hypereosinophilia with strontium ranélate: a case report

Abstract

Objective: We describe a case of isolated hypereosinophilia that was discovered fortuitously, appearing after the administration of strontium ranélate and regressing following treatment discontinuation.

Case summary: A patient age 73 treated with a biologic agent for rheumatoid arthritis was proposed treatment with strontium ranélate for osteoporosis with fragility fracture. During routine follow-up three months later, hypereosinophilia was discovered, reaching values of $3.7 \times 10^9/L$, without any other clinical or biochemical abnormalities. Following discontinuation of strontium ranélate, the hypereosinophilia disappeared. This abnormality of the complete blood count reappeared after treatment was restarted. Given this suggestive chronology of drug causality, treatment was suspended indefinitely. Eosinophils returned to baseline one month later and this was persistent nine months later.

Discussion: Twenty-two cases of drug hypersensitivity syndrome (or drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) have been reported with use of strontium ranélate. To our knowledge, however, no cases of isolated hypereosinophilia have been reported thus far. No monitoring is recommended during treatment. Serious visceral complications could have occurred had the administration of strontium ranélate been continued.

Conclusion: We recommend routine monitoring of the complete blood count when treating with strontium ranélate.

Key words: strontium ranélate, osteoporosis, hypereosinophilia, drug hypersensitivity syndrome, iatrogenic, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).

Bilan comparatif des médicaments : Projet-pilote d'implantation aux soins à domicile

Lise Grenier

Résumé

Objectif : Développer un modèle d'organisation des soins permettant la réalisation d'un bilan comparatif des médicaments dans le cadre des soins à domicile.

Mise en contexte : À l'automne 2010, les quatre Centres de santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale se sont réunis afin de parler du bilan comparatif des médicaments. À la suite de cette rencontre, un projet-pilote a été créé pour implanter cette pratique auprès des usagers des soins à domicile.

Résultats : Seize usagers ont participé au projet-pilote. Le meilleur schéma thérapeutique possible a été élaboré pour chacun d'entre eux, les divergences ont été détectées et l'information obtenue a été communiquée au médecin de famille et au pharmacien de l'utilisateur. Cet exercice a demandé aux acteurs de ce projet deux heures trente de travail en moyenne pour chaque usager. La majorité des divergences rencontrées étaient liées au comportement de non-adhésion des usagers.

Discussion : Le projet-pilote a permis la réalisation du meilleur schéma thérapeutique possible adapté aux soins à domicile, mais la résolution des divergences nécessaires à l'achèvement du bilan comparatif des médicaments n'a pu être menée à terme. Le processus actuel est remis en question en ce qui concerne les objectifs recherchés, l'amélioration de la communication et de la sécurité.

Conclusion : Le projet-pilote a convenu à la population ciblée, mais ne s'est pas fait au moment critique d'un changement de médication. Établir la liste des médicaments d'un usager sans analyse ne vaut pas l'investissement en temps requis.

Mots-clés : bilan comparatif des médicaments, soins à domicile, pratique organisationnelle requise

Introduction

Le bilan comparatif des médicaments (BCM) consiste à réaliser l'histoire pharmacothérapeutique complète d'un usager et à comparer les informations obtenues avec d'autres sources afin d'identifier et de résoudre les divergences. Une divergence est définie par l'Institut

pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada (ISMP) comme un écart entre la liste des médicaments que le patient prend et celle obtenue d'autres sources. Ainsi, ce processus permet de documenter un nombre important de divergences¹. La résolution de celles-ci vise des soins de santé plus sécuritaires et prépare l'utilisateur à fournir une information juste au soignant suivant¹.

Cet article présente les étapes d'implantation et de réalisation des BCM pour les soins à domicile. Les objectifs retenus par l'ensemble des centres de santé et des services sociaux (CSSS) de la Capitale-Nationale et par l'Hôpital Jeffery Hale-Saint Bridgid's sont de développer un modèle d'organisation des soins permettant la réalisation du BCM dans le cadre des soins à domicile, d'uniformiser les outils de travail, d'évaluer le temps requis à l'élaboration du BCM, de déterminer et de valider les mesures de performance, de rassembler des informations sur les obstacles, de formuler des recommandations et finalement de favoriser une culture qui valorise la participation des usagers.

Méthodologie

Population à l'étude

Dans la phase préparatoire, la population cible a été définie comme exposée à un risque élevé de subir un événement indésirable d'origine médicamenteuse. Il fallait aussi prendre en compte la nécessité d'un repérage spécifiant que la gestion des médicaments faisait partie des soins. Lors d'une demande de services de soins à domicile, le procédurier ne prévoyait pas ce mode de triage. Étant donné l'absence d'éléments permettant d'identifier notre population cible à partir du guichet d'accès aux soins à domicile, la sélection des usagers sera définie comme l'ensemble des usagers requérant les soins de l'infirmière premier évaluateur. Cette dernière intervient auprès d'une population complexe, ayant un profil gériatrique, par exemple en perte d'autonomie liée au vieillissement, encore inconnue du service des soins à domicile et consommant cinq médicaments ou plus.

Les critères d'inclusion dans la population à l'étude se résumaient à l'inscription des quinze premiers usagers

Lise Grenier, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne, adjointe clinique au Département de pharmacie, CSSS de la Vieille-Capitale

confiés à l'infirmière premier évaluateur et pour lesquels on prévoyait plus d'une visite à domicile, exception faite des cas de soins palliatifs. Les territoires de trois centres locaux de services communautaires (CLSC) ont été choisis. De plus, un de ces territoires est aussi l'hôte du projet-pilote du Dossier santé Québec. Voulant bénéficier de cette nouvelle technologie de l'information, nous avons entrepris des démarches pour avoir accès au Dossier santé Québec. Malheureusement, cet accès nous a été refusé.

Nous avons donc convenu que l'infirmière premier évaluateur produirait une liste complète de tous les médicaments de l'utilisateur en réalisant une histoire de la médication prescrite ou non, consommée de façon régulière ou au besoin. Ceci correspond à l'élaboration du meilleur schéma thérapeutique possible¹. Trois infirmières devaient chacune réaliser hebdomadairement et pendant cinq semaines le meilleur schéma thérapeutique possible pour un usager, une fréquence estimée optimale pour la durée du projet. À la demande des membres du comité du « BCM pour les soins à domicile », quelques usagers participant au projet novateur « Habitation vivre chez soi » se sont ajoutés à la cohorte. Finalement, seize usagers ont participé au projet-pilote.

Variables à l'étude

Les variables étudiées sont le taux d'utilisateurs ayant au moins une divergence, le pourcentage de divergences découvertes selon le type, la gravité des divergences, le temps moyen nécessaire à l'établissement du meilleur schéma thérapeutique possible et le degré de satisfaction des infirmières premiers évaluateurs.

Collecte des données

De nouveaux outils de travail ont été mis en place afin de faciliter la collecte de données, et un formulaire du meilleur schéma thérapeutique possible a aussi été mis à l'essai. De plus, un formulaire de demande de consentement de la transmission du profil pharmaceutique de la pharmacie privée a été créé. Une démarche de travail a aussi été proposée et mise en œuvre, dont voici la séquence.

Avant la visite au domicile de l'utilisateur, l'infirmière premier évaluateur contacte l'utilisateur pour fixer un rendez-vous. Dès le premier entretien téléphonique, l'infirmière invite l'utilisateur à préparer la liste de ses médicaments (avec, au besoin, l'aide d'un proche) et à rassembler ses flacons, son pilulier, ses vitamines et ses produits de santé naturels avant leur rencontre. L'infirmière commence par obtenir le consentement verbal de l'utilisateur en vue d'obtenir son profil pharmaceutique de sa pharmacie. Ce consentement sera signé à la première visite². Le profil obtenu servira de référence de base pour bâtir le meilleur schéma thérapeutique possible.

Au moment de la première et de la deuxième visite à domicile, l'infirmière premier évaluateur explique à nouveau les raisons de l'entrevue portant sur les médicaments et la durée probable de celle-ci. Elle précise que l'entrevue a lieu afin d'obtenir le nom des médicaments et la façon dont l'utilisateur les consomme. Elle utilise un guide d'entrevue favorisant une approche systématisée. Si cela est possible, l'infirmière utilise plus d'une source d'information pour établir le meilleur schéma thérapeutique possible. En plus du profil pharmaceutique de la pharmacie, elle utilise le BCM au congé de l'hôpital s'il y a lieu, les flacons de médicaments ou le pilulier, le carnet de santé et, bien sûr, l'entrevue. Elle inscrit sur le formulaire du meilleur schéma thérapeutique possible la liste des médicaments prescrits, des médicaments en vente libre, des produits de santé naturels, des échantillons, etc. L'infirmière recherche les divergences entre les médicaments listés au profil pharmaceutique obtenu de la pharmacie privée ou des autres sources et ce qui est réellement consommé par l'utilisateur. Elle amorce la résolution des divergences avec l'utilisateur si cela est possible ou avec le pharmacien de l'utilisateur si cela s'avère pertinent, comme lorsqu'elle ne retrouve pas dans le profil un médicament encore actif et prescrit au besoin. Avant de quitter l'utilisateur, l'infirmière souligne l'importance de maintenir à jour sa liste de médicaments (culture de participation) et elle valide le consentement de l'utilisateur pour permettre la transmission de l'information consignée au formulaire du « Meilleur schéma thérapeutique possible » au pharmacien et au médecin de famille.

De retour au CLSC, l'infirmière premier évaluateur avise le pharmacien de l'utilisateur, le médecin ou l'infirmière de la clinique médicale qu'une liste à jour de la médication consommée par l'utilisateur leur sera transmise au moyen du formulaire « Meilleur schéma thérapeutique possible ». Elle précise les situations qui demandent une clarification et invite le médecin à les résoudre. Finalement, elle note au dossier de l'utilisateur les mesures prises et encode l'indicateur de performance dans le système informatique soit, intervention achevée au début des services, « Meilleur schéma thérapeutique possible » rempli.

À la visite suivante au domicile de l'utilisateur, l'infirmière premier évaluateur confirme la résolution des divergences le cas échéant, communique la liste des médicaments à jour à l'utilisateur ou à son proche aidant et s'assure que celui-ci comprend les changements qui ont été apportés à sa pharmacothérapie s'il y a lieu. Si tel est le cas, un autre indicateur de performance est encodé soit, BCM terminé au début des services.

Comme l'élaboration du meilleur schéma thérapeutique possible suppose une entrevue structurée et systématisée, il a fallu statuer sur la formation à offrir dans ce contexte d'histoire médicamenteuse la plus exhaustive et précise possible. Une pharmacienne d'expérience a

accompagné les infirmières dans cet exercice en présentant la démarche, en dirigeant l'entrevue une première fois puis en supervisant l'infirmière auprès de l'utilisateur suivant.

Résultats

Seize personnes ont reçu notre visite, dont quatorze aux soins à domicile et deux à « Habitation vivre chez soi ». Il s'agit de treize femmes et de trois hommes. L'âge des participants varie de 68 à 103 ans, pour une moyenne et une médiane superposables de 82 ans.

Les résultats présentés ont été analysés en fonction des mesures de qualité proposées par Agrément Canada, comme le pourcentage d'utilisateurs admissibles ayant bénéficié du meilleur schéma thérapeutique possible. De plus, tel que le proposent les documents d'ISMP Canada, des mesures de processus et de résultats ont été comptabilisées dans le présent projet et sont présentées au tableau I¹.

Mesures de processus

Tous les utilisateurs participant au projet ont accepté l'entrevue et la réalisation du meilleur schéma thérapeutique possible. Le temps moyen pour mener l'exercice à son terme a été de 150 minutes. Il a fallu 25 minutes à l'infirmière premier évaluateur pour prendre connaissance du dossier de l'utilisateur et pour établir le premier contact téléphonique. Au domicile, l'entrevue a demandé une moyenne de 50 minutes. Puis, l'achèvement du processus réalisé par l'infirmière premier évaluateur et par la pharmacienne désignée à ce projet a demandé 75 minutes. Il s'agissait de revoir l'ensemble des divergences décelées, de remplir le formulaire du « Meilleur schéma thérapeutique possible » et de communiquer l'information au pharmacien et au médecin de famille de l'utilisateur. La pharmacienne du projet apporte son soutien dans

l'identification des divergences requérant ses compétences : duplication, interactions médicamenteuses, doses et présence d'un effet indésirable potentiel.

Mesures de résultats

Pour les seize utilisateurs participant à l'étude, on a dénombré un total de 309 médicaments pour une moyenne de 19,3 médicaments par utilisateur. Le profil des médicaments de la pharmacie privée a servi de référence permettant la comparaison avec la consommation médicamenteuse réelle de l'utilisateur. Tous les meilleurs schémas thérapeutiques possibles présentaient au moins une divergence. Le tableau II présente une description des types de divergences.

En tenant compte des types de divergences proposés dans le document intitulé « BCM en soins à domicile, Trousse en Avant ! » de l'ISMP Canada¹, la pharmacienne du projet a détecté quinze divergences de type A6, plus précisément des interactions médicamenteuses inconnues de l'infirmière premier évaluateur. Le taux de divergences détecté s'élève à 30,4 %. Exception faite des interactions, le taux de divergences obtenu est de 25,6 %. La description des divergences est présentée dans le tableau III selon la classification de la gravité des erreurs médicamenteuses développée par Overhage et Lukes³. Des soixante-dix-neuf (79) divergences décrites, les interactions médicamenteuses non comprises, onze (14 %) sont classées sérieuses, et parmi celles-ci, sept (64 %) ont été détectées par la pharmacienne et quatre (36 %) par l'infirmière premier évaluateur. Les erreurs dites significatives (54,4 %) sont majoritairement (72 %) des situations de non-adhésion au traitement.

Discussion

La première étape de ce projet consistait à cibler une population où le risque d'une erreur médicamenteuse

Tableau I : Mesures de processus et résultats¹

Type de Mesure	Description	Mesure
PROCESSUS MESURE-1	% d'utilisateurs admissibles ayant eu un MSTP et dont les divergences ont été communiquées	16 utilisateurs = 100 %
PROCESSUS MESURE-2	Temps moyen pour mener le MSTP à terme	Infirmière : 120 min Pharmacien : 30 min Total : 150 min (2,5 h)
RÉSULTAT MESURE-3	% d'utilisateurs admissibles ayant au moins une divergence	16 utilisateurs = 100 %
RÉSULTAT MESURE-4	% de divergences identifiées selon le type	94/309 = 30,4 % (y compris les interactions médicamenteuses) 79/309 = 25,6 % (sans les interactions médicamenteuses)

MSTP : meilleur schéma thérapeutique possible; % = pourcentage

Tableau II : Catégories de divergences

CATÉGORIES DE DIVERGENCES		Type de divergence (Code)	Nombre de divergences* n = 94	Nombre de divergences* n = 79
A	MÉDICAMENT	A1 Prend un médicament non prescrit	6 (6,4 %)	6 (7,6 %)
		A2 Cesse de prendre un médicament prescrit	18 (19,1 %)	18 (22,8 %)
		A3 Un MVL n'est pas pris selon l'indication	1 (1,1 %)	1 (1,3 %)
		A4 Allergie	0	0
		A5 Duplication	0	0
		A6 Interaction de médicaments	15 (16,0 %)	0
		A7 Forme pharmaceutique prise différente de l'ordonnance	0	0
B	DOSE	B1	4 (4,2 %)	4 (5,0 %)
C	VOIE D'ADMINISTRATION	C1	0	0
D	FRÉQUENCE	D1	35 (37,2 %)	35 (44,3 %)
E	AUTRES	E1 Ex. OPNA, effet indésirable médicamenteux	15 (16,0 %)	15 (19,0 %)

MVL = médicament en vente libre; OPNA = ordonnance potentiellement non appropriée

* : y compris les interactions médicamenteuses; + : sans les interactions médicamenteuses

liée aux divergences entre des sources d'information est élevé. Un de ces moments est celui où la médication d'un usager est changée. Parallèlement, la population âgée polymédicamentée, qui voit sa thérapie médicamenteuse modifiée au moment d'une hospitalisation, par exemple, est reconnue par Foster et ses collaborateurs comme une population exposée au risque de présenter des événements indésirables lors du congé de l'hôpital⁴. Mais comment, de façon reproductible, sélectionner les membres de la population à risque dans le contexte des soins à domicile? C'est pourtant par là qu'il faut commencer si l'on veut obtenir un dénominateur commun si cher à la statistique. Cette étape, *a priori* simple et élémentaire, reste aujourd'hui encore la plus laborieuse si l'on veut en arriver à un processus clair.

Le BCM est une pratique organisationnelle requise de communication et dans la définition du BCM aux soins à domicile, il est bien précisé de « s'assurer du transfert complet et exhaustif de l'information sur les médicaments aux interfaces de soins au moment où il y a un risque de divergences »⁵⁻⁶. Mais qu'est-ce qu'une interface de soins ? Une occasion d'améliorer la communication

au moyen du BCM dans un contexte de changements et, dans la situation qui nous préoccupe, de changements de médication⁵⁻⁶. Ajoutons à ceci le test de conformité d'Agrément Canada, qui se lit comme suit : « L'équipe produit un meilleur schéma thérapeutique possible au début des services quand la gestion des médicaments fait partie des soins⁷. »

Dans ce projet-pilote, nous sommes au moment d'une interface de soins (usager en perte d'autonomie, nouvellement inscrit au service des soins à domicile), la gestion des médicaments fait partie des soins, mais il n'y a pas eu de changements récents dans la médication. Ceci explique pourquoi les divergences rencontrées sont majoritairement liées au comportement intentionnel de l'utilisateur plutôt qu'à des divergences liées à la transmission ou à la compréhension de nouvelles consignes à propos des médicaments. Le meilleur schéma thérapeutique possible n'est pas une valeur ajoutée dans ce contexte, puisque l'adhésion au traitement est déjà une préoccupation inhérente au travail actuel de tous les soignants, et les différentes approches pour améliorer cette situation sont d'un autre ordre. Il faut tenir compte de l'aspect

Tableau III : Gravité des divergences

Gravité3	Nombre n = 79	Description
Potentiellement mortelles	0	Aucune
Sérieuses	11(14,0 %)	Infirmières : Benzodiazépines (3 cas) : Prescription au besoin mais consommation régulière Atropine gouttes ophtalmiques (1 cas) : En main, mais pas au profil pharmacologique Pharmacienne : Effets indésirables potentiels (5 cas) : 2 quinine 300 mg : usage chronique par habitude, une toux avec un ARA, une ↑ récente de la dose de théophylline de 30 % sans dosage prévu, 1 arrêt nitroglycérine timbre avec ↑ de la consommation de nitroglycérine S/L Bisphosphonate (1 cas) : En mangeant le midi Glucosamine (1 cas) : Consommation dépendant du prix de vente par une personne sous anticoagulant
Significatives	43 (54,4 %)	Interruption sur ordre verbal d'un spécialiste à l'usager (1 cas) : Prégabaline Abandon de médicaments par l'usager (5 cas) : 1 antibiotique, 1 opioïde, 3 inhalateurs ↑ dose : Ordre téléphonique du médecin à l'usager (3 cas) : 2 inhalateurs : Pulmicort ^{md} , Oxeze ^{md} , 1 sennoside ↑ dose par usager (2 cas) : 1 nitroglycérine S/L, 1 acétaminophène ↓ dose par usager (1 cas) : 1 Advair ^{md} Non-adhésion : (31 cas)
Mineures	25 (31,6 %)	Ajout volontaire d'un médicament par l'usager (4 cas) : (Larmes artificielles (3), vitamines (1)) Médicaments inscrits au profil pharmacologique mais non utilisés (11 cas) : Laxatifs (4), acétaminophène (7) Médicaments pris au besoin non inscrits au profil : (10 cas)

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, S/L : sous la langue, ↑ : augmentation, ↓ : diminution

cognitif, comportemental, social et environnemental de l'individu⁸⁻⁹.

Tel que nous l'avons mentionné précédemment, un des moments critiques pour la population âgée est le retour à domicile après une hospitalisation où des changements sont souvent apportés dans la thérapie médicamenteuse¹⁰. Toutefois, cette population n'est pas systématiquement dirigée vers le service des soins à domicile. Faute de ressources, les demandes de soins à domicile à partir d'une demande de services interétablissements sont souvent consacrées à des techniques de soins, telles que perfusions, injections, sondes urinaires, soins de plaies complexes et pompes à pression.

Les usagers risquant de subir des événements indésirables dus aux médicaments, telle la personne âgée hospitalisée pour un diabète débalancé, une décompensation respiratoire ou pour un épisode d'insuffisance cardiaque, sont sous-représentés dans la population bénéficiant de soins à domicile au moment critique du retour à la maison, alors que la thérapie médicamenteuse a été modifiée.

Une autre difficulté a été la confusion, encore une fois, entourant l'interprétation de l'énoncé retrouvé dans le cahier de normes d'Agrément Canada, qui dit que « Le BCM est largement reconnu comme une initiative importante du point de vue de la sécurité. Des preuves démontrent que le BCM permet de réduire les risques d'anomalies liées aux médicaments, telles que les omissions, les doubles prescriptions et les erreurs de dosages. Identifier les divergences diminue le risque de potentiels accidents ou événements indésirables liés à la médication⁷. »

Par ailleurs, qui d'entre nous maîtrise parfaitement les différences entre événements indésirables médicamenteux, effets indésirables médicamenteux et erreurs médicamenteuses? Pourtant, il existe une distinction d'une importance majeure. L'événement indésirable médicamenteux est défini comme un préjudice non intentionnel résultant d'une intervention médicale liée à un médicament. Cette définition inclut les effets indésirables et les erreurs. Les effets indésirables médicamenteux, tels les effets secondaires, les allergies, les réactions toxiques ou l'idiosyncrasie, peuvent survenir lorsque des médicaments sont utilisés dans des conditions normales, et ils

se distinguent par leur caractère imprévisible. L'erreur médicamenteuse, quant à elle, survient au moment de la prescription, comme une mauvaise transcription, une double prescription ou une omission, et aussi lors des pratiques, des procédures ou de l'utilisation; incidents/accidents dans l'administration, procédures de distribution; étiquetage, emballage, information ou compréhension insuffisante, utilisation inappropriée, suivi inadéquat. L'erreur médicamenteuse est évitable, mais ne suppose pas d'emblée un effet indésirable.

En définitive, l'analyse du profil pharmacologique visant à individualiser la thérapie médicamenteuse par l'ajustement des doses, par l'adjonction d'une note explicative aux ordonnances potentiellement non appropriées, par la gestion des interactions, par la prise en compte des préférences de la personne pour une meilleure adhésion (choix de l'horaire, de la voie d'administration du médicament, ex. comprimé ou timbre) a été attestée comme une pratique « sécuritaire » qui diminue le nombre d'effets indésirables médicamenteux (chutes, fractures, pertes cognitives), de réhospitalisations, de consultations médicales, le taux de morbidité et de mortalité¹¹.

En contrepartie, l'étude de Hansen et coll. a démontré qu'il n'existe pas d'association entre les réadmissions à l'hôpital et le BCM visant la détection et la résolution des divergences¹². Bookvar et coll. concluent que les résultats de leur étude appuient en partie les organisations pour la sécurité des patients, qui affirment que les divergences médicamenteuses documentées sont une mesure d'efficacité du BCM¹³. Moins de 5 % des divergences causent des événements (non pas des effets) indésirables médicamenteux¹⁴. Une seule étude avec un pharmacien réalisant un BCM au congé de l'hôpital a démontré que la « réconciliation » médicamenteuse a réduit le nombre de visites médicales durant les 30 jours qui ont suivi l'hospitalisation, mais n'a pas réduit le nombre de réadmissions ni amélioré l'état de santé général des patients¹⁵. Donc, améliorer uniquement la justesse de la liste des médicaments ne réduit pas significativement les effets indésirables médicamenteux ni n'améliore l'état de santé des patients sans un processus de révision du profil médicamenteux (soins pharmaceutiques) réalisée en collaboration interprofessionnelle. L'obtention d'une liste exacte est un début (initiative), mais c'est insuffisant pour améliorer la sécurité et ce procédé est étonnamment complexe¹⁶.

Les termes « erreurs médicamenteuses » et « divergences » sont incomplets pour décrire les événements indésirables médicamenteux. Les divergences sont très fréquentes et causent rarement des effets nuisibles^{14,17-18}. Une mesure de qualité doit avoir un lien fort avec l'objectif de santé et doit cibler les patients exposés à un risque important. Une divergence n'est pas une mesure de santé, c'est le résultat de la communication¹³.

Tout ce que nous pouvons dire est que la communication est l'un des facteurs qui influencent la sécurité. Le manque de communication ne touche pas seulement les erreurs dans la liste des médicaments mais aussi le suivi médical à accorder de manière approfondie¹⁹. Le projet-pilote corrobore cette observation, car les divergences importantes et les interactions médicamenteuses significatives relevées résultent d'une étude critique de l'ensemble de la médication. Même s'il existe peu de données probantes portant sur les améliorations cliniques résultant du BCM, cette pratique est néanmoins une obligation imposée par nos organismes d'accréditation, et elle est même qualifiée de mesure de sécurité pour les usagers.

L'obligation de maintenir un meilleur schéma thérapeutique possible à jour est un processus dynamique. La liste de médicaments change souvent et devient rapidement obsolète. Pour que la communication de l'information soit efficace, elle doit être à jour en temps réel⁶. Chaque établissement de santé tente la mise en place de programmes informatisés, qui ne répondent pas aux besoins en soins de première ligne, de telle sorte qu'il nous faut réaliser le meilleur schéma thérapeutique possible en faisant des retranscriptions à la main, en communiquant par télécopieur de nombreuses feuilles qui alourdissent les dossiers et qui sont même parfois contestées aux archives et dans les cliniques médicales. Les technologies de l'information sont indispensables à la réalisation du BCM, car il faut n'avoir qu'une seule source d'information fiable rapportant les ordonnances médicamenteuses pour ensuite la comparer à la consommation réelle de l'utilisateur. Les supports informatiques soutenant les professionnels de la santé pour la mise à jour du dossier des médicaments des usagers en temps réel ne sont actuellement pas disponibles (Dossier santé Québec, prescripteur électronique).

L'utilisateur lui-même est le seul trait d'union possible entre tous les professionnels de la santé de son cercle de soins. Aucun des usagers rencontrés ne s'est montré sensible à l'importance d'une liste de médicaments à jour en tout temps. À l'Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, seul un usager sur dix se présente à l'urgence avec une liste de médicaments à jour²⁰. Les usagers ont un rôle majeur à jouer dans les soins qu'ils reçoivent. Le degré de connaissance du patient ou de sa famille est essentiel. Les différents paliers de gouvernement ont une contribution à fournir quand il s'agit de sensibiliser l'ensemble de la population. Les établissements de santé de première ligne ont été tenus de passer à l'action avant la communication et la sensibilisation, tant auprès des usagers que des prescripteurs et des autres partenaires.

Élaborer un BCM pour les soins à domicile est un processus complexe et exigeant. Notre expérience a permis la réalisation et la communication du meilleur schéma thérapeutique possible, mais pas d'un BCM complet,

Figure 1 : Outil d'identification des usagers bénéficiant de soins à domicile nécessitant un BCM

IDENTIFICATION DE L'USAGER

Cochez toutes les cases (facteurs de risque) se rapportant à l'utilisateur :

Bloc 1 : Formulaire DSIE

DSIE remplie pour SOINS À DOMICILE

Bloc 2 : Âge (ans)

65-74

75-84

≥ 85

Bloc 3 : Nombre de médicaments au congé de l'hôpital (sur la DSIE)

5

6

7

≥ 8

Bloc 4 : Motif principal d'hospitalisation

Fracture ou chirurgie orthopédique

Insuffisance cardiaque

Infarctus du myocarde

Diabète débalancé ou nouvellement diagnostiqué

Accident vasculaire cérébral

Problèmes respiratoires (décompensation, infection)

Confusion, *delirium*

Bloc 5 : Médicaments de niveau d'alerte élevé prescrits au congé de l'hôpital

Anticoagulant(s)

Trois médicaments ou plus pour le traitement des maladies cardiovasculaires incluant : Antihypertenseurs, antiarythmiques, hypolipémiants, AAS ou autres antiplaquettaires, digoxine, diurétiques

Médicaments pour le traitement du diabète

Médicaments pour le traitement du cancer

Médicaments anticonvulsivants

Médicaments à index thérapeutique étroit : théophylline, lithium, clozapine (pour son suivi)

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Opioides

Antidépresseurs dont la prise a débuté à l'hôpital

DSIE : demande de services interétablissements; SAD : soins à domicile; BCM : bilan comparatif des médicaments. Si vous obtenez au moins un crochet dans chacun des blocs, un BCM doit être réalisé. Autorisation obtenue des CSSS pour reproduction.

puisque la résolution des divergences n'a pas été menée à terme faute de temps pour sensibiliser et mobiliser la communauté médicale de première ligne face aux impératifs qu'exige cette nouvelle priorité. Cette façon de faire nous mène à l'échec, car elle crée des incompréhensions, voire même des frustrations. N'oublions pas que nos partenaires du secteur privé sont peu sensibilisés au concept du BCM et qu'ils revêtent pourtant une importance capitale dans les soins et les suivis de première ligne. De plus, la résolution des divergences demande du temps, cet investissement doit être reconnu. Rémunérer le médecin de famille pour le temps accordé à la résolution des divergences rencontrées dans la réalisation du BCM est un moyen à envisager pour soutenir l'adoption et l'efficacité de ce processus.

Quant à la satisfaction des infirmières premiers évaluateurs, elles disent avoir apprécié l'expérience. Elles reconnaissent d'abord que le temps investi est énorme et qu'il faudra restreindre d'autres soins infirmiers pour arriver à satisfaire à ces nouvelles exigences. Elles veulent donc avoir l'assurance que les avantages seront substantiels du point de vue de la sécurité des patients. Elles affirment que leurs compétences sont mal utilisées lorsqu'elles sont invitées à remplir le formulaire du meilleur schéma thérapeutique possible, tel qu'il est présenté dans ce projet-pilote. Elles apprécieraient, comme professionnelles de la santé, avoir accès à une liste des médicaments à jour, mais ne veulent pas jouer un rôle d'agent de recherche pour obtenir cette liste²¹.

À la lumière des résultats obtenus, il apparaît souhaitable de poursuivre les travaux en favorisant d'abord les canaux interorganisationnels, notamment les transferts des usagers d'un établissement à un autre. La demande de services interétablissements devient le point de départ (interface de soins) pour repérer notre population cible nécessitant des soins à domicile²². À l'aide d'une grille, le personnel situé au point de chute de la demande de services interétablissements de soins à domicile précisera la présence ou non de facteurs de risque liés aux événements indésirables médicamenteux : âge, nombre de médicaments, motif principal d'hospitalisation et médicaments qui risquent davantage de produire des effets indésirables. Par exemple, certains médicaments ont une valeur prédictive sur l'apparition d'un effet indésirable médicamenteux, citons entre autres les anticoagulants, les analgésiques narcotiques et les médicaments pour le diabète^{12-13, 23-29}. En présence d'un résultat positif, une infirmière et une pharmacienne collaboreront à l'élaboration du meilleur schéma thérapeutique possible puis du BCM de cet usager. L'automne 2011 sera une période d'essai d'une grille de repérage présentée à la figure 1 afin de circonscrire plus efficacement une population cible².

Conclusion

Le projet-pilote d'implantation du BCM aux soins à domicile, tel que nous l'avons mené, a touché des populations vulnérables, mais ne s'est pas fait au moment critique du changement de médication. L'inventaire de la médication sans analyse ne vaut pas l'investissement de temps accordé pour assurer une amélioration de la sécurité des usagers. Le processus actuel ne facilite pas le continuum de soins étant donné l'ajout de formulaires, la multiplication des téléphones et des télécopies et l'incompréhension entourant tout ce remous. Un programme conjoint infirmière-pharmacien dans les groupes de médecins de famille est une des clés souvent retenue pour assurer un suivi efficace des changements intentionnels apportés à la médication prescrite à l'hôpital^{24-25,30}. Pour réussir, il faut donc renforcer les principes d'une approche multidisciplinaire et d'une collaboration interprofessionnelle.

La mise en œuvre d'un tel changement doit se faire à l'échelle nationale. Il existe une interdépendance indubitable entre les différents ministères de la Santé, fédéral et provincial, et les professionnels de la santé des secteurs publics et privés. Pour un BCM réussi, les échanges à tous les niveaux sont indispensables afin de coordonner les actions de chacun vers une priorité commune, si tel est le but visé. La notion de responsabilité partagée s'applique aussi au secteur gouvernemental. L'implantation des nouvelles technologies de l'information, l'intégration des rôles élargis qui tiennent compte du secteur privé, la rémunération des professionnels de façon à faciliter le déploiement des compétences de chacun sont des obstacles que l'on rencontre au quotidien.

Remerciements

Des remerciements sincères et remplis de cordialité aux différentes directions des CSSS de Charlevoix, de Portneuf, de Québec-Nord, de la Vieille-Capitale et de l'hôpital Jeffery Hale-Saint-Bridgid's. Un merci chaleureux aux infirmières premiers évaluateurs pour leur collaboration inestimable.

Déclaration de l'auteur

L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :
Lise Grenier, adjointe clinique
Département de pharmacie
CSSS de la Vieille-Capitale
Édifice Christ-Roi
900, boulevard Wilfrid-Hamel
Québec (Québec) G1M 2R9
Téléphone : 418 682-1711, poste 2322
Télécopieur : 418 682-1730
Courriel : lise.grenier@csssvc.qc.ca

Références

1. Campagne québécoise : Ensemble, améliorons la prestation sécuritaire des soins de santé. La Trousse «En Avant» août 2010, Bilan comparatif des médicaments en soins à domicile. ISMP Canada, Von Canada, CPSI-ICPS 2010;78.
2. Réalisation du bilan comparatif des médicaments dans les établissements de santé québécois. Guide produit par le groupe de travail sur le bilan comparatif des médicaments de l'Association des pharmaciens des établissements de santé (APES) du Québec, 2009;82.
3. Overhage JM, Lukes A. Practical, reliable, comprehensive method for characterizing pharmacists' clinical activities. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:2444-50.
4. Foster AJ, Clark HD, Menard A, Dupuis N, Chernish R, Chandok N et coll. Adverse events among medical patients after discharge from hospital. *CMAJ* 2004;170:345-9.
5. Conrad D, SHN! Medication reconciliation in home care, pilot project, VON Canada, Oct. 2009;43.
6. ISMP Canada, BCM aux soins à domicile. Programme d'apprentissage virtuel sur le bilan comparatif des médicaments en soins à domicile : Série d'actions virtuelles, 5 séances d'apprentissage de 90 minutes chacune à l'automne 2010.
7. Programme QMentum. Normes, Soins et services à domicile. Agrément Canada, Février 2011;39.
8. Mayer C. La non-adhésion au traitement: une perspective psychologique et communicationnelle. Le conseil canadien de l'éducation permanente en pharmacie 2007 (août).
9. Hugues CM. Medication non-adherence in the elderly. *Drugs Aging* 2004;21:793-811.
10. Coleman EA, Smith JD, Raha D, Min SJ. Posthospital medication discrepancies. *Arch Intern Med* 2005;165:1842-47.
11. Hanlon TJ, Pieper CF, Hajjar ER, Sloane RJ, Lindblad CI, Ruby CM. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *J Gerontol* 2006;61A:511-5.
12. Hansen LO, Strater A, Smith L, Lee J, Press R, Ward N et coll. Hospital discharge documentation and risk of rehospitalisation. *BMJ Qual Saf* 2011;20:773-8.
13. Bookvar KS, Liu S, Goldstein N, Nebeker J, Siu A, Fried T. Prescribing discrepancies likely to cause adverse drug events after patient transfer. *Qual Saf Health Care* 2009;18:32-6.
14. Bookvar KS, Blum S, Kugler A, Livote E, Mergenhagen KA, Nebeker JR et coll. Effect of admission medication reconciliation on adverse drug events from admission medication changes. *Arch Intern Med* 2011;171:860-61.
15. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care. *Arch Intern Med* 2006;166:955-64.
16. Bayoumi I, Howard M, Holbrook AM, Schabert I. Interventions to improve medication reconciliation in primary care. *Ann Pharmacother* 2009;43:1667-75.
17. Varkey P, Cunningham J, Bisping S. National patient safety goal: Improving medication reconciliation in the outpatient setting. *JT Comm J Qual Patient Saf* 2007; 33:286-92.
18. Nassaralla CL, Naessens JM, Chaudhry R, Hansen MA, Scheitel SM. Implementation of a medication reconciliation process in an ambulatory internal medicine clinic. *Qual Saf Health Care* 2007;16:90-4.
19. Witherington EMA, Pirzada OM, Avery AJ. Communication gaps and readmissions to hospital for patients aged 75 years and older: observational study. *Qual Saf Health Care* 2008;17:71-5.
20. Metras ME, Dupont I. L'importance d'une liste de médicaments conforme lors d'une hospitalisation. *Québec Pharmacie* 2011;58:37-9.
21. Lang A, Edwards N, Fleischer A. Safety in home care: a broadened perspective of patient safety. *Int J Qual Health Care* 2008;20:130-35.
22. Coleman EA, Boulton C. Improving the quality of transitional care for persons with complex care needs. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:556-57.
23. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E et coll. Patient safety: Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003;348:1556-64.
24. Setter SM, Corbett CF, Neumiller JJ, Gates BJ, Sclar DA, Sonnett TE. Effectiveness of a pharmacist-nurse intervention on resolving medication discrepancies for patients transitioning from hospital to home health care. *Am J Health-Syst Pharm* 2009;66:2027-31.
25. Willis JS, Hoy RH, Jenkins WD. In-home medication reviews: A novel approach to improving patient care through coordination of care. *J Community Health* 2011;36:1027-31.
26. Meredith S, Feldman P, Frey D, Giammarco L, Hall K, Arnold K et coll. Improving medication use in newly admitted home healthcare patients: A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1484-91.
27. Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, Baker DW, Lindquist L, Liss D et coll. Results of the medications at transitions and clinical handoffs (MATCH) study: An analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. *J Gen Intern Med* 2010;25:441-7.
28. 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.
29. Wilson T, Sheikh A. Enhancing public safety in primary care. *BMJ* 2002;324:584-7.
30. Bailey AL, Moe G, Moe J, Oland R. Implementation and evaluation of a community-based medication reconciliation (CMR) system at the hospital-community interface of care. *Healthc Q* 2009;13:91-7.

Medication reconciliation: Implementation of a pilot project for home care

Abstract

Objective: To develop an organizational model of care allowing the implementation of medication reconciliation in the context of home care.

Context: During fall 2010, the four *Centres de santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale* met to discuss medication reconciliation. Following this meeting, a pilot project was created to implement this practice for homecare patients.

Results: Sixteen patients participated in the pilot project. The best possible therapeutic scenario was developed for each patient, discrepancies were detected, and the information obtained was transferred to the patient's pharmacist and family physician. This exercise required on average 3.5h of work by project members per patient. The majority of discrepancies that were noted were related to patient non-compliance.

Discussion: In this pilot project, the best possible therapeutic scenario adapted to home care was developed, but the resolution of discrepancies necessary to finalize medication reconciliation was not completed. This calls into question the actual process with regards to its objectives, that is, improvement of communication and safety.

Conclusion: The pilot project was appropriate for the target population but was not done at the critical moment of a change in medication. To establish a patient's list of medications without further analysis is not worth the time invested.

Key words: medication reconciliation, home care, required organizational practices

Assurer la protection des renseignements personnels en recherche dans les départements de pharmacie

Aurélie Guérin, Cynthia Tanguay, Denis Lebel, Jean-François Bussières

Résumé

Objectif : L'objectif de cet article est de faire le point sur la protection des renseignements personnels en recherche clinique et évaluative et de déterminer les actions requises pour assurer la confidentialité dans le cadre de la recherche en établissement de santé.

Description de la problématique : Malgré un effort important pour assurer la confidentialité, il existe souvent des lacunes sur le plan de la protection des renseignements personnels dans le cadre d'activités de recherche.

Discussion : Inspirée des dix pratiques exemplaires en matière de protection de la vie privée dans la recherche en santé proposées par les Instituts de recherche en santé du Canada, une liste de 32 actions pertinentes aux activités de recherche d'un département de pharmacie a été élaborée, notamment en ce qui a trait à la collecte, au partage et à la conservation de données. De plus, 17 exemples de pratiques non exemplaires et fictives illustrent l'importance d'établir des procédures en ce qui a trait à la protection des renseignements personnels.

Conclusion : Tout pharmacien engagé dans des activités de recherche devrait prendre le temps de se questionner et d'élaborer des procédures assurant la confidentialité des données personnelles des patients avant d'entreprendre un nouveau projet de recherche.

Mots-clés : confidentialité; éthique; sécurité; actions correctives; pratiques exemplaires

Introduction

Les départements de pharmacie exerçant des activités de recherche clinique et évaluative sont amenés à collecter, à utiliser, à communiquer, à conserver ou à détruire des données de recherche. La gestion non optimale de ces données peut contribuer à des bris de confidentialité. L'objectif de cet article est de faire le point sur la protection des renseignements personnels dans le cadre de la recherche et de déterminer les actions requises pour assurer la confidentialité en établissement de santé.

Description de la problématique

Il existe de nombreuses balises f d rales¹⁻³ et provinciales encadrant la protection des renseignements personnels et ayant des retombées sur la pratique phar-

maceutique dans le cadre d'activités de recherche. Au Canada, l'* nonc  de politique des trois conseils* (EPTC2)⁴ et les *Bonnes pratiques cliniques de Santé Canada*⁵ sont les documents pivots sur le sujet.

Au Québec, la *Charte québécoise des droits et libertés de la personne* précise que toute personne a droit au respect de sa vie privée et au respect du secret professionnel⁶. Deux lois balisent la protection des renseignements personnels dans les secteurs privé et public^{7,8}. De plus, la Loi sur la santé et les services sociaux précise les modalités d'accès aux dossiers et au consentement donné dans le cadre d'activités de recherche⁹. Quatre documents normatifs québécois sont aussi très importants, soit le *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique*, publié en juin 1998¹⁰, le *Guide d'éthique de la recherche et d'intégrité scientifique* (2003)¹¹, le *Guide d'élaboration de normes sur la gestion des banques de données* (2003)¹² et les *Modes opératoires normalisés* (MON) au sujet de la gestion des données et documents de base et au sujet de la sécurité et de la confidentialité des données (2007)¹³.

En pharmacie, le *Code de déontologie des pharmaciens*, dont la plus récente version a été publiée en 2008, détermine les obligations quant au secret professionnel et à la participation du pharmacien à des activités de recherche¹⁴. En outre, l'Ordre des pharmaciens a aussi publié en 2002 des lignes directrices relatives à la protection et à l'utilisation des renseignements personnels en pharmacie¹⁵.

Si les pharmaciens de la santé font de leur mieux pour protéger les renseignements personnels dans le cadre d'activités de recherche, force est de constater que des difficultés existent. El Emam et coll. ont démontré la probabilité élevée de reconstitution de l'identité des patients

Aurélie Guérin est interne en pharmacie à l'Université de Paris V et assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Cynthia Tanguay, B.Sc., M.Sc., est coordonnatrice de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, est adjoint au chef – soins pharmaceutiques, enseignement et recherche du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Jean-François Bussières, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, est chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine et professeur titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Tableau I : Actions proposées pour la protection des renseignements personnels en recherche clinique et évaluative

PE ¹⁹	Propositions d'actions	Pratiques non exemplaires (exemples fictifs)
1	• Utiliser une liste de vérification lors de la conception du protocole, par exemple selon l'EQUATOR Network²¹. • Anticiper les questions de recherche.	• Mettre en œuvre le projet sans protocole ou objectifs définis, ce qui entraîne l'exploration de données cliniques sans balises et l'extraction de données sans cadre de gestion des données.
2	• Établir une politique/procédure sur l'anonymisation et la codification des données. • N'extraire que les données requises dans le cadre des questions de recherche et des variables définies au protocole.	• Extraire toutes les données provenant d'un système et procéder à l'épuration des données à partir de l'extrait réalisé.
3	• Rédiger une politique/procédure sur le consentement. • Recueillir le consentement d'un patient/parent pour rapporter un cas ou une série de cas limités (< 10 cas). • Obtenir le consentement des patients lorsqu'il est requis. • Obtenir l'autorisation de la Direction des services professionnels pour toute consultation de dossiers patients dans un cadre de recherche.	• Obtenir le consentement d'un patient après que l'information est extraite ou que le manuscrit est rédigé. • Un patient découvre sur le web un article scientifique décrivant sa condition alors qu'il n'y a jamais consenti.
4	• Conserver la preuve que le consentement a été obtenu. • Rédiger une politique/procédure pour le suivi du consentement (recontacter les participants, amendement, annonce des résultats).	• Omettre de prévoir de modalités de suivi ou de recontact de participants.
5	• Informer les participants que des données de recherche peuvent être versées au dossier patient. • Prévoir lors du consentement si les participants veulent être recontactés. • Informer les participants de la communication des résultats de recherche.	• Un patient découvre sur le web les résultats d'une étude à laquelle il a participé.
6	• Utiliser des méthodes de recrutement qui assurent la PRP. • Le contact initial avec le participant est réalisé par un professionnel de la santé qui a normalement accès à son dossier.	• Un patient est contacté par un agent de recherche et se demande comment il a pris connaissance de sa condition.
7	• Établir une politique/procédure des moyens organisationnels, technologiques et matériels qui assurent la PRP. • Établir une politique/procédure d'octroi de mots de passe. • Établir une politique/procédure pour la gestion des déchets (c.-à-d. déchiquetage, poubelles verrouillées). • Établir une politique/procédure d'accès aux locaux. Assurer le plus haut niveau de sécurité pour l'accès aux locaux de recherche (p. ex. une clé qui ne quitte pas l'établissement et registre à signer à l'arrivée et au départ); favoriser les accès sécurisés (puces, biométrie)¹³.	• Se faire voler (p. ex. ordinateur portable) ou perdre des données (p. ex. clé USB). • Omettre de vérifier périodiquement l'historique les accès à des lieux (p. ex. caméra, cartes à puce) ou des répertoires de données (p. ex. historique des entrées dans le système [login]). • Utiliser le même identifiant pour les différents membres du groupe de recherche.
8	• Établir une politique/procédure sur le partage des données. • Restreindre l'accès aux répertoires de recherche. • Anonymiser ou codifier les données avant le partage. • Fournir uniquement les données essentielles à la question de recherche.	• Jumeler différentes sources de données non prévues à un protocole. • Partager des données sans se soucier de la possibilité de réidentification des participants par un tiers. • Partager des mots de passe.

Tableau I : Actions proposées pour la protection des renseignements personnels en recherche clinique et évaluative (suite)

PE ¹⁹	Propositions d'actions	Pratiques non exemplaires (exemples fictifs)
9	• Établir une politique/procédure de conservation de documents en pharmacie. • Conserver les données de recherche clinique au moins 25 ans²⁰. • Prévoir la durée de conservation des données de recherche évaluative lors de l'élaboration du protocole. • Intégrer la date de rédaction au nom de sauvegarde d'un document afin de conserver une trace de la date originale. • Maintenir une liste des répertoires contenant des données personnelles à jour afin de respecter la durée de conservation. • Favoriser l'archivage numérique des données et courriels.	• Retrouver une ancienne collecte de données et répondre à une nouvelle question de recherche avec celle-ci. • Ne plus avoir en sa possession les données requises lors d'un audit.
10	• Identifier un membre du département de pharmacie responsable de surveiller la gestion des données personnelles. • Utiliser un formulaire d'engagement à la protection des renseignements personnels pour tous. • Publier sur l'intranet du département une formation en ligne sur les exigences et les enjeux reliés à la PRP.	• Discuter d'un cas de recherche dans un endroit non approprié, physique ou virtuel. • Reporter la responsabilité de la confidentialité sur autrui.

EQUATOR = Enhancing the quality and transparency of health research : PE = pratique exemplaire : PRP = protection des renseignements personnels

à partir des variables et des données originales demandées par une firme de recherche indépendante¹⁶. Les auteurs proposent une méthode de dépersonnalisation des données, basée sur la généralisation (p. ex. fournir la région et non pas le code postal entier, indiquer le trimestre d'hospitalisation plutôt que la date d'admission) et la suppression de certains champs. Les auteurs proposent une liste de vérification de 37 actions à mettre en place afin de protéger les renseignements personnels des patients. Dans une autre étude, El Emam et coll. soulignent la facilité avec laquelle les mots de passe protégeant les données de patients dans les essais cliniques peuvent être découverts¹⁷. Bussières et Lebel ont aussi mis en évidence les risques inhérents aux médias sociaux¹⁸.

Conscients de cette problématique, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) ont élaboré en septembre 2005 des pratiques exemplaires en matière de protection de la vie privée dans la recherche en sant ¹⁹. Les dix étapes encadrant les pratiques exemplaires proposées sont : 1) Déterminer les objectifs de la recherche et justifier les données nécessaires pour atteindre ces objectifs; 2) Limiter la collecte de données personnelles; 3) Déterminer si le consentement des participants est requis; 4) Gérer et appuyer le consentement sur des documents; 5) Informer les participants éventuels au sujet de la recherche; 6) Recruter des participants éventuels pour la recherche; 7) Protéger la confidentialité des données personnelles; 8) Contrôler l'accès et la divulgation des données personnelles; 9)  tablir des limites raisonnables pour la conservation des données personnelles; 10) Assurer la responsabilité et la transparence dans la gestion des données personnelles.

Résolution de la problématique

Au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, les activités de recherche clinique sont liées au Service pharmaceutique de support à la recherche, tandis que les activités de recherche évaluative et pratique sont liées à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique.

Le Service pharmaceutique de support à la recherche assure l'appui pharmaceutique aux essais cliniques réalisés par des promoteurs industriels ou institutionnels. Le soutien inclut une étude de la faisabilité du protocole, le budget, la gestion des stocks, la gestion du dossier pharmacologique, la préparation, la dispensation, la tenue de registre, le maintien de la chaîne thermique et le suivi avec le personnel soignant. Environ 50 protocoles actifs sont soutenus, pour un total d'environ 450 dispensations annuelles. Le Service pharmaceutique de support à la recherche est aménagé dans une pièce particulière du Département de pharmacie, et ce local comporte des registres des informations personnelles de patients.

L'Unité de recherche en pratique pharmaceutique a pour mission de favoriser l'émergence de pharmaciens-chercheurs ainsi que le développement et le rayonnement d'activités novatrices de recherche sur les pratiques pharmaceutiques. L'Unité de recherche en pratique pharmaceutique assure le soutien d'au moins une cinquantaine de protocoles actifs par année pour une vingtaine d'étudiants et de collaborateurs.

Inspirée des dix pratiques exemplaires des IRSC¹⁹, une liste a été élaborée, comportant des propositions

d'actions et des exemples fictifs de pratiques non exemplaires (Tableau I).

Conclusion

Si les pharmaciens hospitaliers sont conscients de l'importance de la protection des renseignements personnels en offrant des services et des soins pharmaceutiques, ils doivent porter une attention particulière aux activités de recherche clinique et évaluative. Tout pharmacien engagé dans des activités de recherche devrait prendre le temps de se questionner et d'élaborer des procédures assurant la confidentialité des données personnelles des patients avant la mise en œuvre d'un nouveau projet de recherche. Les étudiants en pharmacie devraient également être sensibilisés à cet aspect avant d'entreprendre, par exemple, une revue rétrospective ou un projet de résidence.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières

Chef du Département de pharmacie

et Unité de recherche en pratique pharmaceutique

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4820

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

Références

1. Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques, L.C. 2000, ch. 5. [en ligne] <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/P-8.6/index.html> (site visité le 8 mars 2012).
2. Loi sur la protection des renseignements personnels, L.R.C. (1985), ch. P-21. [en ligne] <http://lois-laws.justice.gc.ca/fra/lois/P-21/index.html> (site visité le 8 mars 2012).
3. Loi sur l'accès à l'information, L.R.C. (1985), ch. A-1. [en ligne] <http://lois-laws.justice.gc.ca/fra/lois/A-1/index.html> (site visité le 8 mars 2012).
4. Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Instituts de recherche en santé du Canada. 2  édition de l'Enoncé de politique des trois Conseils :  thique de la recherche avec des êtres humains. Décembre 2010. [en ligne] <http://www.pre.ethics.gc.ca/fra/policy-politique/initiatives/tcps2-eptc2/Default/> (site visité le 8 mars 2012).
5. Santé Canada. Directives du programme des produits thérapeutiques. Directive tripartite harmonisée de la CIH. Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées. [en ligne] http://www.tbethics.org/Textes/ICH_BPC-VF.pdf (site visité le 26 janvier 2012).
6. Charte québécoise des droits et libertés, L.R.Q., chapitre C-12 articles 5 et 9. [en ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/C_12/C12.HTM (site visité le 8 mars 2012).
7. Loi sur la protection des renseignements personnels dans le secteur privé, L.R.Q., chapitre P-39.1. [en ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/S_4_2/S4_2.html (site visité le 8 mars 2012).
8. Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels, L.R.Q., c.a-2.1. [en ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/A_2_1/A2_1.html (site visité le 8 mars 2012).
9. Loi sur la santé et les services sociaux, L.R.Q., chapitre S-4.2. [en ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/S_4_2/S4_2.html (site visité le 8 mars 2012).
10. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique. Juin 1998. [en ligne] http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/ethique/pdfs_ethique/PAE.pdf (site visité le 8 mars 2012).

11. Fonds de la recherche en santé du Québec. Guide d'éthique de la recherche et d'intégrité scientifique. Standards en éthique de la recherche et en intégrité scientifique du FRSQ (2 me édition). Août 2003. [en ligne] http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/ethique/pdfs_ethique/GUIDE2003.pdf (site visité le 8 mars 2012).
12. Ministère de la santé et des services sociaux. Circulaire 2003-06-19. Guide d'élaboration de normes sur la gestion des banques de données. [en ligne] http://assets.muhc.ca/files/research/Guide_de_normes_120504.pdf (site visité le 31 janvier 2012).
13. Fonds de Recherche en Santé du Québec. Modes opératoires normalisés (MON) pour assurer les bonnes pratiques de recherche clinique. MON-23 Gestion des données et documents de base. MON-26 Sécurité et confidentialité des données. 2007. [en ligne] <http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/financement/MON.shtml> (site visité le 9 mars 2012).
14. Ordre des pharmaciens du Québec. Code de déontologie des pharmaciens, Section III, 3.06.01. [en ligne] <http://guide.opq.org/documents/Confidentialite.pdf> (site visité le 8 mars 2012).
15. Ordre des pharmaciens du Québec. Lignes directrices relatives sur la protection et l'utilisation des renseignements personnels en pharmacie. Février 2002. [en ligne] http://www.opq.org/cms/Media/812_38_fr-CA_0_ld_reseignement_perso_pharm.pdf (site visité le 9 mars 2012).
16. El Emam K, Dankar FK, Vaillancourt R, Roffey T, Lysyk M. Evaluating the risk of re-identification of patients from hospital prescription records. *Can J Hosp Phar* 2009;62:307-19.
17. El Emam K, Moreau K, Jonker E. How strong are passwords used to protect personal health information in clinical trials? *J Med Internet Res* 2011;13:e18.
18. Bussières JF, Lebel D. Impact des sites de réseau social en pratique pharmaceutique. *Québec Pharmacie* 2010;57:24-6.
19. Instituts de recherche en santé du Canada. Pratiques exemplaires en matière de protection de la vie privée dans la recherche en santé. [en ligne] <http://www.cih-irsc.gc.ca/f/22085.html> (site visité le 8 mars 2012).
20. Loi sur les aliments et drogues, L.R.C. (1985), ch. F-27. [en ligne] <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/F-27/> (site visité le 8 mars 2012).
21. EQUATOR Network. Enhancing the quality and transparency of health research. [en ligne] <http://www.equator-network.org/> (site visité le 9 mars 2012).

Ensuring privacy in research in pharmacy departments

Abstract

Objective: The objective of this article is to consider protection of personal information in clinical and evaluative research and to determine the actions required to ensure confidentiality in research in healthcare establishments.

Problem description: Despite significant efforts to ensure confidentiality, there exist many gaps in regard to protection of personal information in the context of research activities.

Discussion: Guided by the ten best practices regarding privacy in health research developed by the Canadian Institutes of Health Research, a list of 32 actions relevant to the research activities of a pharmacy department was developed, mainly in regard to data collection, sharing, and storing. In addition, 17 examples of fictive and non-exemplary practices demonstrate the importance of implementing procedures for the protection of personal information.

Conclusion: Any pharmacist involved in research activities should take the time to question and develop procedures that ensure the confidentiality of patient personal data, and this prior to starting a new research project.

Key words: confidentiality; ethics; safety; corrective measures; best practices

Proposition d'une marche à suivre pour la gestion et la prévention d'extravasation d'agents non cytotoxiques

Jean-Christophe Devaud, Thérèse Sigrist, Claudia Zaugg, Bertrand Guignard,
André Pannatier, Pascal Bonnabry

Résumé

Objectifs : Revoir la documentation scientifique et proposer une marche à suivre lors d'extravasation d'agents non cytotoxiques.

Problématique : La documentation scientifique concernant l'extravasation d'agents non cytotoxiques est limitée. Un groupe de travail multidisciplinaire au sein des Hôpitaux universitaires genevois a été créé afin de déterminer les différents facteurs de risques d'extravasation et d'élaborer une démarche de prise en charge lors d'extravasation d'agents non cytotoxiques.

Discussion : Afin d'éviter de lourdes conséquences pour le patient, le pharmacien se doit de connaître la marche à suivre ainsi que les mesures spécifiques à appliquer lors d'extravasation de certaines substances. La gestion et le suivi des extravasations passent par une bonne connaissance des mécanismes des dommages tissulaires provoqués par une molécule ainsi que des différents facteurs de risques associés. La nature de la molécule injectée (irritante ou vésicante), l'administration (la voie, le volume, la durée et le site), le type de patient ainsi que le personnel soignant sont tous des éléments pouvant influencer la probabilité d'avoir une extravasation symptomatique.

Conclusion : Cette procédure a permis de standardiser la prise en charge des patients lors d'extravasation avec des agents non cytotoxiques. Les professionnels de la santé dans ce milieu hospitalier ont accès à ces informations sur le site internet de l'établissement.

Mots-clés : Extravasation, médicaments non cytotoxiques, gestion

Introduction et mise en perspective

L'extravasation représente une injection inappropriée ou non intentionnelle de médicaments dans les espaces périvasculaires ou sous-cutanés plutôt que dans le compartiment vasculaire cible¹⁻³. La fréquence des extravasations varie dans la littérature médicale, mais il est admis qu'elles surviennent dans 10 à 30 % des cas. La plupart des extravasations survenant avec des produits non cytotoxiques entraînent généralement peu de séquelles

aux tissus. On a rapporté néanmoins des dommages graves, nécessitant un débridement chirurgical avec greffe tissulaire ou une amputation de membre^{2,4}.

Afin de faire le point sur cette problématique, un groupe de travail multidisciplinaire réunissant des dermatologues, des angiologues, des pharmaciens et des infirmiers a été créé. Les différents facteurs pouvant augmenter les risques d'une extravasation ont été déterminés en vue de l'élaboration d'une marche à suivre pragmatique de prise en charge lors d'extravasation.

Le type et l'étendue des dommages aux tissus dépendent des propriétés de la molécule active, des excipients ainsi que de la quantité extravasée. Ceci est défini par la concentration de la solution et la quantité de médicament extravasée. Ces substances peuvent être classées en trois catégories distinctes : non irritantes, irritantes ou vésicantes. Une substance non irritante est un composé qui ne provoque pas d'inflammation ni de dommages au site d'administration. À l'inverse, une substance irritante peut produire une douleur au site d'injection, une sensation de brûlure ou des signes locaux d'inflammation, voire des phlébites, sans pour autant donner lieu à des nécroses. Un agent vésicant peut entraîner une irritation intravasculaire, une ulcération et une nécrose.

Le résultat final de l'extravasation d'une substance vésicante peut être une dystrophie ou une atrophie, la formation d'une cicatrice, des dommages aux nerfs, aux

Jean-Christophe Devaud, pharmacien d'hôpital, responsable de fabrication par lots et doctorant, pharmacie du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Suisse

Thérèse Sigrist, pharmacienne d'hôpital en assistance pharmaceutique, pharmacie des Hôpitaux universitaires genevois, Suisse

Claudia Zaugg, pharmacienne d'hôpital et clinique, pharmacie de l'Hôpital cantonal d'Aarau, Suisse

Bertrand Guignard, pharmacien d'hôpital en assistance pharmaceutique, Ph.D., pharmacie des Hôpitaux universitaires genevois, Suisse

André Pannatier, pharmacien chef de service, Ph.D., pharmacie du Centre hospitalier universitaire vaudois, Suisse

Pascal Bonnabry, pharmacien chef de service, Ph.D., pharmacie des Hôpitaux universitaires genevois, Suisse

muscles, aux ligaments ou aux articulations, voire la perte de fonction d'un membre. Un débridement, une greffe de peau ou une amputation peuvent s'avérer nécessaires. Nous présentons une proposition de marche à suivre pour la gestion et la prévention d'extravasation d'agents non cytotoxiques.

Résultats et discussion

Facteurs de risques influençant les dégâts provoqués par une extravasation

Facteurs de risque associés à la molécule : Le potentiel vésicant ou irritant du principe actif ou des excipients, qui dépend également de la concentration, de l'osmolarité (> 290 mOsm), du pH (en dehors de la fourchette 5,5-8,5)^{5,6}.

Facteurs de risque associés à l'administration : Durée de l'exposition à la suite d'une extravasation (p. ex. une extravasation sur voie centrale qui ne se voit pas tout de suite), volume extravasé qui va parfois à l'encontre de la concentration (p. ex. un faible volume administré pour une forte concentration de principe actif ou des excipients et inversement), site d'injection

(p. ex. cathéters veineux centraux et structures anatomiques environnantes vulnérables avec risque que l'extravasation passe inaperçue) et profondeur d'insertion du cathéter (p. ex. risque que la lumière proximale se retrouve en dehors de la veine).

Facteurs de risque associés au patient : âge (p. ex. diminution de la sensation de la douleur), état nutritionnel (p. ex. fragilité des veines), anatomie (p. ex. veines difficiles, réduction du flux lymphatique et de la circulation veineuse, phénomène de rappel), absence de collaboration du patient (p. ex. les enfants), altération de l'état de conscience (p. ex. état confusionnel d'une personne âgée), certaines pathologies (p. ex. thrombopénie induite par héparine, insuffisance cardiaque droite, cancer, syndrome de la veine cave supérieure, maladie de Raynaud).

Facteurs de risque associés au personnel soignant : manque de formation pour reconnaître une extravasation, diminution de la vigilance (p. ex. fatigue), sous-estimation des séquelles potentielles, sélection d'un site non favorable à l'injection (p. ex. sites difficiles à piquer), technique d'injection non optimale, injections multiples

Tableau I : Actions proposées pour la protection des renseignements personnels en recherche clinique et évaluative

Etapes	Description	N	I	V
Procédure générale d'urgence	1 Stopper immédiatement l'injection/la perfusion et demander de l'aide	✓	✓	✓
	2 Marquer la zone d'extravasation avec un stylo (si possible prendre également une photo) et prévenir le médecin	✓	✓	✓
	3 Mettre des gants stériles (si ce n'est pas déjà fait)	✓	✓	✓
	4 Retirer la seringue/la tubulure en laissant en place l'aiguille/le venflon et prélever autant que possible de liquide extravasé avec une seringue de 5 ml. Déterminer la classe du médicament extravasé (N/I/V). (Attention ! ne pas appliquer de pression sur la zone de l'extravasation)	✓	✓	✓
	5 Retirer lentement la voie veineuse tout en aspirant 3 à 5 mL de sang	✓	✓	✓
	6 Si des cloques apparaissent : aspirer avec une seringue de 1 mL, munie d'une canule sous-cutanée et utiliser du matériel neuf à chaque nouvelle tentative d'aspiration	-	✓	✓
	7 Élever le membre et l'immobiliser	✓	✓	✓
Procédure spécifique	8 Commencer par les mesures spécifiques appropriées à la substance extravasée (tableau disponible sur http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/extravasation_non_cyto.pdf)	-	✓	✓
Description, suivi et monitoring	9 Décrire l'extravasation de manière détaillée	✓	✓	✓
	10 Informer le patient et ses proches	✓	✓	✓
	11 Contrôler régulièrement	✓	✓	✓
	12 Consulter un chirurgien plastique dans les 72 heures	-	-	✓

Spécialités : N = non irritant ; I = irritant ; V = vésicant

✓ : Mesure à mettre en œuvre

- : Aucune mesure à mettre en œuvre

Tableau II : Prise en charge d'extravasation de médicaments non cytotoxiques

Médicaments	pH	Osmolalité [mOsm/kg]	Classe	Compresses Chaud/ Froid	Remarque sur le produit extravasé
Aciclovir	~ 11	150-200	V	Froid	Dommages pH alcalin, nécrose cutanée
Adrénaline 1 mg/mL	2,2-4	285-315	I	Chaud	Nécrose tissulaire (vasoconstriction)
Aminophylline 24 mg/mL	8,6-9	114	V	Chaud	Dommages pH alcalin
Amphotéricine	7,4-7,7	46	V	Froid	Irritation d'origine chimique
Ca chlorure 88 mg/mL	5,3	1748	V	Chaud	Nécrose tissulaire
Ca glubionate 137,5 mg/mL	5,8	1305	V	Chaud	Phlébogène et nécrose tissulaire
Diazépam 5 mg/mL	6,2-7	7775	V	Chaud	Excipients en cause : éthanol + propylène glycol
Digoxine 0,25 mg/mL	6,7-7,3	-	V	Froid	Excipients en cause : éthanol + propylène glycol
Dobutamine 5 mg/mL	3	302	I	Chaud	Nécrose tissulaire (vasoconstriction)
Dopamine 5 mg/mL	2,5-5	311	I	Chaud	Nécrose tissulaire (vasoconstriction)
Foscarnet 24 mg/mL	7,2-7,6	290	I	Froid	Phlébites/artérite (chimique)
Ganciclovir	~11	-	V	Froid	Nécrose cutanée
Saline hypertonique	5-7	-> 3400	V	Froid	Nécrose tissulaire (hyperosmolaire)
Nutrition parentérale	5-7	> 900	V	Froid	Dommages combinés entre osmolarité, pH et ions
Phénobarbital 65 mg/mL	8,5-10,5	-	I	Froid	Nécrose tissulaire (pH alcalin)
Phentolamine 10 mg/mL	4,5-6,5	-	I	Froid	Effet recherché contre vasoconstricteurs
Prométhazine 25 mg/mL	4-5,5	291	V	Froid	Irritation d'origine chimique
Phénytoïne 15 mg/mL	11-13,5	224	V	Chaud	pH alcalin excipients en cause : éthanol + propylène glycol
Potassium Chlorure 7,45 %	5-7	2000	V	Chaud	Phlébogène (hyperosmolaire)
Sodium Bicarbonate 8,4 %	7-8,5	1555	V	Chaud	Nécrose tissulaire si extravasation (hyperosmolaire)
Vancomycine	2,5-4,58	57	I	Froid	Phlébogène

I = irritant ; V = vésicant

au même site à cause de l'impossibilité de se retrouver dans une veine, immobilisation insuffisante du bras lors de l'injection (p. ex. enfant qui bouge lors de l'injection), absence de prise en compte des commentaires du patient, manque d'information donnée au patient, surveillance insuffisante des perfusions.

Mécanismes des dommages tissulaires

Les mécanismes de dommages associés à l'extravasation peuvent être expliqués par des phénomènes de nature ischémique et des phénomènes de toxicité cellulaire directe. Les solutions concentrées d'électrolytes peuvent causer une dépolarisation des cellules avec contraction prolongée de la musculature lisse pré- et postcapillaire, entraînant ainsi une ischémie et des dommages tissulaires².

Les substances vasoactives provoquent une vasoconstriction importante, qui entraîne une ischémie puis des dommages tissulaires². On a également avancé le fait qu'une substance vasoconstrictrice peut entraîner une pression de retour dans la veine, qui provoque une fuite au site de l'insertion de l'aiguille ou du venflon et conduire à une extravasation⁷. Dans le cas des solutions hyperosmolaires, il y a formation d'un œdème, puis, par compression, d'une ischémie avec nécrose tissulaire⁸. La compression mécanique provoquée par un volume extravasé accroît la pression intratissulaire, comprime les veines et, dans certains cas, même les artères, ce qui donne lieu à une nécrose des tissus par ischémie⁸. Dans le cas des solutions acido-basiques, des pH extrêmes vont perturber l'homéostasie de la cellule⁵. Des modifications de pH affectent, entre autres, la conformation des

protéines, les réactions enzymatiques, la communication intercellulaire ou le système immunitaire.

Gestion des extravasations

Les mesures non spécifiques lors d'une extravasation sont décrites dans le tableau I⁸. Idéalement, cette marche à suivre doit être **mise en place dans les 10 minutes** qui suivent l'extravasation.

Les mesures spécifiques non pharmacologiques pour quelques molécules extravasées sont présentées dans le tableau II⁷⁻⁹. Les compresses sèches, chaudes et froides ne peuvent pas être utilisées dans tous les cas d'extravasation. Les compresses réfrigérées sèches permettent de diminuer la diffusion du produit ainsi que son activité chimique rémanente et de délimiter la zone d'extravasation. Les compresses chaudes sèches favorisent une augmentation du flux sanguin, ce qui augmente la distribution et l'absorption au site des tissus touchés et diminue simultanément les concentrations locales de la substance extravasée.

Parmi les traitements médicamenteux, le diméthylsulfoxyde (DMSO) augmente la perméabilité des tissus, ce qui accélère la distribution systémique du médicament extravasé⁷⁻⁹. Le DMSO est également pourvu d'un effet anti-inflammatoire au travers de la captation de radicaux libres. Il existe actuellement un consensus sur la méthode à suivre lors d'extravasation de molécules vésicantes, qui recommande d'appliquer une solution de DMSO (99 %) toutes les huit heures au moyen d'une gaze stérile sans appliquer de pression et de laisser les tissus atteints à l'air ambiant (attention, ne pas couvrir) tout en continuant le traitement au minimum pendant sept jours⁸. Un flush salin de NaCl 0,9 % (effectué uniquement par un chirurgien plasticien) permet la dilution et le rinçage du médicament et par conséquent une diminution du risque de dommages causés par l'extravasation.

La phentolamine permet de réduire la réponse vasoconstrictrice aux extravasations de vasopresseurs (adrénaline, noradrénaline) par un blocage simultané des récepteurs vasculaires α_1 et α_2 postjonctionnels^{10,12}. L'information officielle recommande d'injecter 5 à 10 mg de phentolamine dans 10 mL de solution saline au site d'extravasation dans les 12 heures qui suivent l'incident. Plus contestée, l'hyaluronidase est parfois utilisée pour l'extravasation de solution hyperosmolaire. En dégradant l'acide hyaluronique, elle permet d'augmenter la perméabilité des tissus, qui absorbent alors les fluides, ce qui entraîne la diffusion du médicament extravasé. Un consensus se dégage actuellement pour recommander d'injecter jusqu'à 1500 UI (dans 2 mL d'eau pour préparation injectable) d'hyaluronidase (selon la taille de l'extravasation) par voie sous-cutanée autour de la zone affectée à raison de 0,1 à 0,2 mL en six à huit fois en sous-cutané autour de la circonférence de la zone

d'extravasation^{10,12}. Les corticostéroïdes ne sont pas indiqués lors d'une extravasation, car celle-ci n'est que rarement accompagnée d'un processus inflammatoire.

Suivi des extravasations

Il est important d'adapter le suivi et la surveillance après l'extravasation en fonction du risque potentiel d'un produit donné. La littérature médicale est contradictoire quant aux intervalles de surveillance qu'il faudrait appliquer⁸. Cependant, après l'extravasation d'un produit vésicant, il est généralement admis qu'il faudrait contrôler le site toutes les quatre heures pendant 24 heures et par la suite, une fois par jour. De plus, il est important de contrôler d'autres paramètres que l'aspect visuel, comme la fonctionnalité des articulations et la sensibilité neurologique, puisque des nécroses sous-cutanées étendues peuvent survenir sans apparition d'érythème.

Pour les produits vésicants, il est également nécessaire de consulter un chirurgien plastique dans les 72 heures après l'extravasation pour s'assurer que des structures sensibles (tendons, muscles, etc.) n'ont pas été touchées. Après une extravasation d'un produit irritant, il faudrait en général contrôler le site une fois par jour. Toutefois, selon le site atteint, la vulnérabilité du patient ou le type de produit irritant (ex. amines), il peut être nécessaire d'augmenter la fréquence des contrôles jusqu'à toutes les quatre heures.

En l'absence de complications (ulcère, nécrose, atteinte de structures profondes) et dans le cas d'une évolution favorable qui s'étend sur 10 jours, il ne devrait pas être nécessaire de maintenir la surveillance ou les traitements. Pour les patients qui continuent à avoir des douleurs localisées et qui ne répondent pas au traitement habituel, un traitement chirurgical pourra être envisagé. En fonction des symptômes, on peut recommander de faire appel à un physiothérapeute pour le suivi (évaluation de la fonctionnalité musculaire et neurologique). En fin de compte, les extravasations qui sont produites doivent être soigneusement décrites, en particulier l'évolution (la prise de photographies est recommandée) et les résultats des traitements et des mesures prises.

Prévention des extravasations

L'adhésion à des lignes directrices concernant l'injection parentérale de médicaments (cytotoxiques ou non) peut réduire le risque d'extravasation^{2,8,11,13,14}. Avant d'injecter un médicament à un patient, il faut toujours se demander quel est le risque potentiel que peut entraîner une extravasation (c.-à-d. à quelle catégorie appartient le médicament injecté). Les substances à risque (c.-à-d. vésicant) devraient être injectées par du personnel bien formé et habitué à le faire. Les patients devraient être informés de l'éventualité d'une extravasation, de ses symptômes et des risques encourus.

Lors de l'administration intraveineuse, le retour de sang doit être positif (aspiration de sang dans la seringue

pour confirmer la présence de l'aiguille dans la veine) et l'injection doit être possible sans résistance. Dans le cas d'un accès veineux central, il faut toujours administrer une substance vésicante au travers de la lumière distale. Avec les accès veineux périphériques, il est recommandé d'établir un nouvel accès pour les substances vésicantes, en préférant une grosse veine au milieu de l'avant bras (p. ex : veine céphalique, antébrachiale médiane ou basilique), et en évitant les veines sur le dos de la main, du poignet, et de la fosse antécubitale du bras. Une immobilisation du membre et un site d'injection clairement visible permettent de diminuer le risque d'extravasation.

Conclusion

La revue des différents paramètres et facteurs augmentant le risque d'extravasation de produits non cytotoxiques et la discussion avec les différents spécialistes cliniques ont permis l'élaboration d'une marche à suivre lorsqu'une extravasation se présente dans notre établissement. La mise à disposition des informations sur le site internet et dans les techniques de soins infirmiers permet une meilleure sensibilisation et prise en charge de cette problématique.

Il est également important, sur le plan institutionnel, d'avoir en place une description détaillée du suivi de chaque extravasation. Le dispositif utilisé pour l'administration, la voie choisie, le produit injecté, le site touché, l'âge du patient, l'âge de la voie veineuse ainsi que la répercussion clinique le cas échéant (p. ex. le débridement) sont des éléments à consigner. Pour éviter de lourdes conséquences pour le patient, il est important que le pharmacien connaisse la marche à suivre ainsi que les mesures spécifiques à appliquer lors d'extravasation de certaines substances.

Remerciements aux personnes du groupe de travail

Béatrice Junod, Victoria Rollason, Sandrine Decosterd, Christa Prins, Helia Robert-Ebadi

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :
Jean-Christophe Devaud
Pharmacie du Centre hospitalier universitaire vaudois
BH04, rue du Bugnon 46
1011 Lausanne, Suisse
Téléphone : 41 79 556 6206
Télécopieur : 41 21 314 4992
Courriel : jean-christophe.devaud@chuv.ch
ou Bertrand.Guignard@hcuge.ch

Références

1. Buck ML. Treatment of intravenous extravasations. *Pediatr Pharm* 1998;4:1-4.
2. Schummer W, Schummer C, Bayer O, Muller A, Bredle D, Karzai W. Extravasation injury in the perioperative setting. *Anesth Analg* 2005;100:722-7.

3. Allwood M, Stanley A, Wright P. The cytotoxics handbook. 4^e éd. Oxford: Radcliffe Medical Press; 2002. 496 p.
4. The National Extravasation Information Service. [en ligne] <http://www.extravasation.org.uk/home.html> (site visité le 5 mars 2012).
5. Fromm LA, Graham DL. Oxacillin-induced tissue necrosis. *Ann Pharmacother* 1999;33:1060-2.
6. Gil ME, Mateu J. Treatment of extravasation from parenteral nutrition solution. *Ann Pharmacother* 1998;32:51-5.
7. Clifton-Koeppel R. Wound Care After Peripheral Intravenous Extravasation: What Is the Evidence? *Newborn & Infant Nursing Reviews* 2006;6:202-11.
8. Mader I, Fürst-Weger PR, Mader RM, Nogler-Semenitz E, Wassertheurer S. Extravasation of cytotoxic agents. Compendium for prevention and management. Wien:Springer Wien New York 2003. 1^e éd. 250 p.
9. Ramasethu J. Pharmacology Review: Prevention and Management of Extravasation Injuries in Neonates. *NeoReviews* 2004;5:491-7.
10. Chen JL, O'Shea M. Extravasation Injury Associated with Low-Dose Dopamine. *Ann Pharmacother* 1998;32:545-8.
11. Weinstein SM. Principles and Practice of Intravenous Therapy. 7^e éd. Philadelphia: Lippincott; 2001. 762 p.
12. NHS Grampian Guidance for the Safe Use of Cytotoxic Chemotherapy in Grampian, Orkney and Shetland. [en ligne] http://www.nhsgrampian.org/grampianfoi/files/Cytotoxic_Guidelines_Dec2005_1.pdf (site visité le 5 mars 2012).
13. Bellin MF, Jakobse JA, Tomassin I, Thomsen HS, Morcos SK, Thomsen HS et coll. Contrast medium extravasation injury: guidelines for prevention and management. *Eur Radiol* 2002; 12:2807-12.
14. Kumar RJ, Pegg SP, Kimble RM. Management of extravasation injuries. *ANZ J Surg* 2001; 75:285-9

A proposal for preventing and managing the extravasation of non-cytotoxic agents

Abstract

Objectives: To review the scientific literature and to suggest steps to follow during the extravasation of non-cytotoxic agents.

Problem: The scientific literature for the extravasation of non-cytotoxic agents is limited. A multidisciplinary workgroup at the Geneva university hospitals was created to determine the different risk factors for extravasation and to develop a procedure to follow during the extravasation of non-cytotoxic agents.

Discussion: To avoid harmful consequences to the patient, the pharmacist should know the steps to follow in addition to the specific measures to apply during the extravasation of certain substances. Proper knowledge of the mechanism of tissue damage induced by each substance and knowledge of associated risk factors are needed for the management and follow-up of extravasations. The nature of the injected substance (whether an irritant or vesicant), administration issues (route, volume, duration, site), the type of patient as well as healthcare providers—these are all factors that can influence the probability of symptomatic extravasation.

Conclusion: This procedure standardized the management of patients during extravasation with non-cytotoxic agents. Healthcare professionals in this hospital have access to this information on the hospital's website.

Key words: extravasation, non-cytotoxic medications, management

Le rôle de l'huile de poisson en alimentation parentérale pédiatrique

Maxime Thibault, Christina Nguyen, Valérie Marchand

Exposé de la question

L'Omegaven^{MD} est une émulsion lipidique d'huile de poisson concentrée à 10 g/100 mL (10 %) utilisée pour l'alimentation parentérale. Ce produit est approuvé dans plusieurs pays d'Europe, dont la France et l'Allemagne, comme supplément en acide éicosapentaénoïque et en acide docosahexaénoïque, en combinaison avec d'autres émulsions lipidiques. La dose approuvée est de 0,2 g/kg/jour¹. L'Omegaven^{MD} n'est pas commercialisé au Canada, mais peut être obtenu au moyen du Programme d'accès spécial de Santé Canada.

Réponse à la question

La déficience en acides gras essentiels est une complication connue d'une alimentation parentérale sans lipides². Les acides gras essentiels chez l'humain sont l'acide alpha-linolénique (oméga-3) et l'acide linoléique (oméga-6). Dans les situations de déficience en acides gras essentiels, le ratio sanguin triène:tétraène (acides gras 20:3 oméga-9 par rapport aux acides gras 20:4 oméga-6) augmente, surtout en raison de la production d'un acide oméga-9 (l'acide 5,8,11-eicosatriénoïque) par conversion de l'acide oléique produit par lipogénèse. Un bébé peut présenter des symptômes en une semaine, et l'enfant plus âgé ou l'adulte en quatre à six semaines. Ces symptômes consistent en une dermatite, un retard de croissance, une alopecie, une vision altérée, une thrombocytopénie, une susceptibilité aux infections et une stéatose hépatique par lipogénèse^{3,4}.

En 2005, Gura et coll. de Boston ont publié le premier rapport de cas d'utilisation de l'huile de poisson en remplacement de l'émulsion lipidique à base d'huile de soya Intralipid^{MD}⁴. L'objectif visait à renverser un déficit en acides gras essentiels causé par une alimentation parentérale sans lipides en raison d'une allergie à l'Intralipid^{MD} chez un patient de 17 ans. L'administration d'huile de poisson a commencé à 0,2 g/kg/jour, puis la dose a été augmentée à 0,67 g/kg/jour. La déficience en acides gras essentiels a été renversée, ceci ayant été objectivé par une normalisation du ratio triène:tétraène. Les mêmes auteurs ont publié un cas d'utilisation de l'huile de poisson pour un garçon de 12 ans ayant développé une hypertriglycéridémie avec l'huile de soya⁵. L'administration des lipides a été interrompue, mais le patient a développé une déficience en acides gras essentiels. Ainsi, l'administration d'huile de poisson a été entreprise, puis la dose augmentée jusqu'à 1 g/kg/jour, ce qui a permis de normaliser le ratio triène:tétraène. De Meijer et coll. ont

publié une série de 10 cas d'enfants sous alimentation parentérale ayant comme seule source de lipides l'huile de poisson, afin d'observer l'incidence de déficience en acides gras essentiels définie par un ratio triène:tétraène > 0,2. Après une médiane de 3,8 mois de traitement, aucun enfant n'a présenté d'élévation du ratio³. Cependant, d'autres centres ont observé des cas de déficience en acides gras essentiels chez des patients sous huile de poisson en monothérapie, mais ces données ne sont pas encore publiées. (Communication personnelle avec I. Diamond, MD, novembre 2010)

La cholestase associée à l'alimentation parentérale est une complication majeure de l'alimentation parentérale à long terme, associée à une mortalité et à une morbidité significatives, affectant particulièrement les enfants atteints du syndrome d'intestin court⁶. La maladie se caractérise par une élévation des paramètres hépatiques, dont la bilirubine conjuguée, et peut progresser jusqu'à une fibrose portale et hépatique ainsi qu'à une cirrhose pouvant nécessiter une transplantation hépatique. Dans la littérature médicale récente, les experts s'entendent sur une étiologie multifactorielle impliquant plusieurs composantes de l'alimentation parentérale, mais plus particulièrement les émulsions lipidiques de soya comme agent causal. Les phytostérols contenus dans l'huile de soya, de même que les éicosanoïdes pro-inflammatoires découlant du métabolisme des oméga-6 ont été ciblés^{7,8}. Le remplacement d'une partie des lipides par des acides gras oméga-3 permettrait de favoriser la production d'éicosanoïdes aux propriétés anti-inflammatoires⁹.

Les mesures de traitement habituelles comprennent la cyclisation de l'alimentation parentérale, la maximisation de l'alimentation entérale et la réduction des lipides intraveineux ainsi que l'administration d'antibiotiques oraux ou d'ursodiol^{10,11}. La diminution de la dose de lipides a été tentée avec des résultats encourageants afin de prévenir et de traiter la cholestase associée à l'alimentation parentérale^{7,12}. Cependant, ceci n'est pas toujours facile,

Maxime Thibault, B.Pharm., M.Sc., CNSC, est pharmacien au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Christina Nguyen, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Valérie Marchand, MD, FRCPC, est pédiatre gastroentérologue au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, professeure adjointe de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal

car les lipides sont une source importante de calories pour les nouveau-nés et les enfants en croissance, et l'augmentation compensatoire de la quantité de glucose est associée à la stéatose hépatique¹³.

En 2006, le groupe de Gura et coll. a publié deux cas d'utilisation d'huile de poisson pour des enfants atteints de cholestase associée à l'alimentation parentérale¹⁴. Ce produit a été administré à une dose de 1 g/kg/jour en remplacement de l'huile de soya et a permis la normalisation de la bilirubine conjuguée en 60 jours. Un des patients a pu être retiré de la liste d'attente pour une transplantation. Les mêmes auteurs, en 2008, ont publié leur expérience portant sur 18 patients ayant reçu ce traitement, puis ils ont mis à jour ces données en 2009, la normalisation de la bilirubine étant six fois plus rapide (après ajustement statistique) parmi les patients traités par rapport à la population témoin constituée de cas historiques^{15,16}. Diamond et coll., de Toronto, ont aussi publié leur expérience avec l'huile de poisson, dans une série de cas de 12 patients ayant reçu ce traitement pour une bilirubine conjuguée supérieure à 100 µmol/L seule ou supérieure à 50 µmol/L et accompagnée de symptômes d'insuffisance hépatique¹⁷. L'huile de poisson était dosée à 1 g/kg/jour en combinaison avec 1 g/kg/jour d'huile de soya, ce qui est considéré plus physiologique par les auteurs et permet de limiter le manque énergétique à combler par une augmentation compensatoire du glucose. Neuf patients de cette cohorte ont obtenu une résolution complète de l'hyperbilirubinémie, dont cinq après le passage à l'huile de poisson en monothérapie. Dans toutes ces publications, il faut noter que les effets observés pourraient être dus à la réduction des doses de lipides plutôt qu'à l'huile de poisson, aucune étude n'ayant comparé l'huile de soya et l'huile de poisson à des doses équivalentes. Une publication rapporte deux cas où, malgré une normalisation de la bilirubine conjuguée, la fibrose hépatique induite par l'alimentation parentérale ne s'est pas résolue après l'utilisation d'huile de poisson¹⁸. Aucune étude n'a évalué l'huile de poisson en prévention de la cholestase associée à l'alimentation parentérale. Cependant, plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours.

Les études mentionnées ci-dessus n'ont rapporté aucun effet indésirable de l'huile de poisson. Cependant, un cas d'anémie échinocytaire faisant suite à l'utilisation d'Omegaven^{MD} dosé à 1 g/kg/jour a été rapporté chez un bébé. Des transfusions ont été nécessaires afin de maintenir l'hémoglobine du patient. L'anémie s'est résolue sur plusieurs mois après l'arrêt du produit. Une étude *in vitro* avait auparavant démontré la formation d'échinocytes pendant l'incubation de globules rouges en présence d'huile de poisson¹⁹. Il est important de souligner qu'aucune étude n'a évalué les effets développementaux à long terme de l'huile de poisson aux doses élevées utilisées pour la cholestase associée à l'alimentation parentérale.

Nasr et coll. ont évalué le devenir de 104 patients atteints de cholestase associée à l'alimentation parentérale légère (définie comme une bilirubine conjuguée supérieure à 34 µmol/L), qui avaient été hospitalisés avant la disponibilité de l'huile de poisson, afin de déterminer si l'utilisation habituelle de ce produit pour de tels patients aurait été justifiée²⁰. Plus de 80 % des patients évalués ont été sevrés de l'alimentation parentérale sans répercussions hépatiques importantes, même si leur bilirubine conjuguée avait augmenté au-delà du seuil initial durant l'étude. Les auteurs concluent que l'utilisation régulière de ce produit n'aurait pas été justifiée.

Conclusion

En alimentation parentérale pédiatrique, il semble donc préférable d'utiliser l'huile de poisson pour le traitement de la cholestase associée à l'alimentation parentérale de patients sous alimentation parentérale chronique, présentant une dysfonction hépatique importante (particulièrement ceux atteints du syndrome d'intestin court), lorsque les paramètres hépatiques n'ont pas répondu aux mesures habituelles, dont une diminution importante de la dose d'huile de soya. La dose d'huile de poisson rapportée dans la littérature médicale est de 1 g/kg/jour, seule ou combinée à 1 g/kg/jour d'huile de soya. Des données futures permettront de clarifier le rôle de ce produit en prévention de la cholestase associée à l'alimentation parentérale et de confirmer sa sécurité à long terme.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Maxime Thibault, pharmacien

CHU Sainte-Justine, Département de pharmacie

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4931, poste 4603

Télécopieur : 514 345-4820

Courriel : maximethibault1@gmail.com

Références

1. Fresenius Kabi France. Monographie de produit: Omegaven. [en ligne] http://www.fresenius-kabi.fr/data/produit/document_produit_501.pdf (site visité le 11 mars 2011).
2. Fleming CR, Smith LM, Hodges RE. Essential fatty acid deficiency in adults receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1976;29:976-83.
3. de Meijer VE, Le HD, Meisel JA, Gura KM, Puder M. Parenteral fish oil as monotherapy prevents essential fatty acid deficiency in parenteral nutrition-dependent patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:212-8.
4. Gura KM, Parsons SK, Bechard LJ, Henderson T, Dorsey M, Phipatanakul W et coll. Use of a fish oil-based lipid emulsion to treat essential fatty acid deficiency in a soy allergic patient receiving parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2005;24:839-47.

5. Gura K, Strijbosch R, Arnold S, McPherson C, Puder M. The role of an intravenous fat emulsion composed of fish oil in a parenteral nutrition-dependent patient with hypertriglyceridemia. *Nutr Clin Pract* 2007;22:664-72.
6. Willis TC, Carter BA, Rogers SP, Hawthorne KM, Hicks PD, Abrams SA. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34:32-7.
7. Cober MP, Teitelbaum DH. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: lipid minimization. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:330-3.
8. Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of omega-3 fish oil. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:334-40.
9. Calder PC. The 2008 ESPEN Sir David Cuthbertson Lecture: Fatty acids and inflammation—from the membrane to the nucleus and from the laboratory bench to the clinic. *Clin Nutr* 2010;29:5-12.
10. Cowles RA, Ventura KA, Martinez M, Lobritto SJ, Harren PA, Brodie S et coll. Reversal of intestinal failure-associated liver disease in infants and children on parenteral nutrition: experience with 93 patients at a referral center for intestinal rehabilitation. *J Pediatr Surg* 2010;45:84-7.
11. Sigalek D, Boctor D, Robertson M, Lam V, Brindle M, Sarkhosh K et coll. Improved outcomes in paediatric intestinal failure with aggressive prevention of liver disease. *Eur J Pediatr Surg* 2009;19:348-53.
12. Rollins MD, Scaife ER, Jackson WD, Meyers RL, Mulroy CW, Book LS. Elimination of soybean lipid emulsion in parenteral nutrition and supplementation with enteral fish oil improve cholestasis in infants with short bowel syndrome. *Nutr Clin Pract* 2010;25:199-204.
13. Slicker J, Vermilyea S. Pediatric parenteral nutrition: putting the microscope on macronutrients and micronutrients. *Nutr Clin Pract* 2009;24:481-6.
14. Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistran BR et coll. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics* 2006;118:e197-201.
15. Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM et coll. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* 2009;250:395-402.
16. Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP et coll. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics* 2008;121:e678-86.
17. Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB, Kim JH, Wales PW. Changing the paradigm: omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:209-15.
18. Soden JS, Lovell MA, Brown K, Partrick DA, Sokol RJ. Failure of resolution of portal fibrosis during omega-3 fatty acid lipid emulsion therapy in two patients with irreversible intestinal failure. *J Pediatr* 2010;156:327-31.
19. Mallah HS, Brown MR, Rossi TM, Block RC. Parenteral fish oil-associated burr cell anemia. *J Pediatr* 2010;156:324-6.
20. Nasr A, Diamond IR, de Silva NT, Wales PW. Is the use of parenteral omega-3 lipid emulsions justified in surgical neonates with mild parenteral nutrition-associated liver dysfunction? *J Pediatr Surg* 2010;45:980-6.



21 et 22 septembre 2012 — Journées de formation et développement « Antimicrobiens • L'ère du parrainage est arrivée! »

• Lieu : Hôtel Delta Trois-Rivières • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces journées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



25 et 27 septembre 2012 — Soirées de formation et développement « Gestion sécuritaire des médicaments »

• Lieu : 25 septembre, Québec – 27 septembre, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



17 au 19 octobre 2012 — Séminaire administratif « Pharmaciens gestionnaires • Défis et enjeux »

mercredi 17 octobre, formation pour la relève dans les postes de gestion

jeudi 18 octobre et vendredi 19 octobre, séminaire administratif

• Lieu : Manoir des sables, Orford • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



6 et 8 novembre 2012 — Soirées de formation et développement « Processus de rédaction d'un article scientifique »

• Lieu : 6 novembre 2012, Montréal – 8 novembre 2012, Québec • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



22 et 23 novembre 2012 — Journées de formation « Soins critiques »

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



4 et 6 décembre 2012 — Soirées de formation et développement « Soins palliatifs / oncologie »

• Lieu : 4 décembre 2012, Québec – 6 décembre 2012, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.

Module de formation continue du *Pharmactuel*

Le *Pharmactuel* offre un module de formation continue accessible à tous. L'Ordre des pharmaciens accordera 3 UFC aux pharmaciens ayant suivi cette formation.

Pour avoir accès au module de formation continue et répondre aux questions, vous devez vous rendre sur le site du *Pharmactuel* www.pharmactuel.com et cliquer sur « module de formation continue » dans la section « formation continue ». Vous pourrez ainsi imprimer le formulaire, répondre aux questions et nous le faire parvenir par télécopieur au 514 286-1081. Vous pouvez également accéder au module par le site de l'A.P.E.S. www.apesquebec.org, sous l'onglet « formation continue » dans la section « Activités en cours/à venir » sous « Activités d'autoapprentissage ».

QUESTIONS

ÉVALUATION CRITIQUE DE LA DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE

- Concernant l'étude CURRENT-OASIS, lequel des énoncés suivants est **FAUX**?
 - Cette étude réunissait des patients présentant une angine instable ainsi qu'un infarctus du myocarde avec ou sans élévation du segment ST.
 - Le groupe assigné à la dose standard de clopidogrel recevait au départ 300 mg puis 75 mg par jour.
 - Pour le clopidogrel, aucune différence n'a été observée sur le résultat primaire (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC) entre les deux régimes posologiques testés.
 - Les saignements majeurs étaient comparables dans les deux régimes de clopidogrel évalués.
- Dans l'étude CURRENT-OASIS, aucune différence significative n'a été rapportée quant au résultat primaire (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC) parmi les patients présentant un syndrome coronarien et orientés vers une stratégie invasive pour les deux régimes testés avec l'aspirine (300 à 325 mg/jour versus 75 à 100 mg/jour).
 - Vrai
 - Faux

PHARMACOTHÉRAPIE

- Parmi les énoncés suivants traitant du mécanisme d'action de la dexamédétomidine, lequel est **VRAI**?
 - La dexamédétomidine inhibe les récepteurs GABA adrénergique de la zone ventrale tegmentaire, ce qui explique son rôle sédatif.
 - La dexamédétomidine active les récepteurs α_2 du *locus coeruleus*, ce qui explique son rôle sédatif.
 - La dexamédétomidine inhibe les récepteurs α_1 du SNC de l'hippocampe, ce qui explique sa capacité à réduire le délirium.
 - La dexamédétomidine inhibe la recapture présynaptique de la dopamine, ce qui explique sa capacité à réduire le délirium.
- Au sujet de l'efficacité clinique de la dexamédétomidine, lequel des énoncés suivants est **VRAI**?
 - La dexamédétomidine procure une analgésie grâce à la modulation des neurotransmissions nociceptives. Cette analgésie est suffisante pour diminuer de façon cliniquement significative l'emploi d'analgésiques supplémentaires.
 - La dexamédétomidine semble prévenir le délirium pour certains patients en période postopératoire, qui risquent davantage cette complication.
 - Puisque la dexamédétomidine ne cause pas de dépression respiratoire, elle diminue les durées de ventilation mécanique.
 - La dexamédétomidine est un puissant sédatif qui procure une sédation profonde sans le recours à des sédatifs supplémentaires.
- Parmi les énoncés suivants au sujet de l'innocuité de la dexamédétomidine, lequel est **FAUX**?
 - Les effets secondaires les plus fréquents de la dexamédétomidine sont la bradycardie et l'hypotension.
 - Lorsque la dexamédétomidine est donnée avec un bolus en début de traitement, il est possible d'observer de l'hypertension transitoire.
 - L'hypotension et la bradycardie sont des effets secondaires fréquents de la dexamédétomidine et nécessitent une intervention dans la majorité des cas.
 - Il n'y a pas, jusqu'à ce jour, de données probantes quant à une hypertension rebond et à des réactions de sevrage à l'arrêt brusque de la dexamédétomidine.

- Au sujet des doses de dexamédétomidine, lequel des énoncés suivants est **VRAI**?
 - Aucune étude n'a infusé de la dexamédétomidine pendant une période de plus de 24 heures, ce qui explique la recommandation de la FDA.
 - Des doses supérieures à celle recommandées par la monographie doivent parfois être utilisées pour atteindre le RASS visé.
 - Les infusions continues de dexamédétomidine doivent toujours être précédées de l'administration d'une dose de charge.
 - Il faut diminuer la dose de bolus de dexamédétomidine de 50 % pour un patient insuffisant rénal, dont la clairance à la créatinine est estimée à moins de 30 ml/min.

CAS CLINIQUE EN DIRECT DE L'UNITÉ

- Parmi les énoncés suivants, lequel est **VRAI**? Le ranélate de strontium est indiqué
 - dans le traitement de la maladie de Paget de l'adulte, douloureuse ou non, en poussée évolutive ou compliquée.
 - dans la prévention de l'ostéoporose pour les femmes ménopausées exposées à un risque élevé d'ostéoporose.
 - dans le traitement de l'ostéoporose pour la femme ménopausée.
 - dans le maintien ou l'augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées prenant des corticoïdes par voie systémique sur le long terme.
- À propos du mécanisme d'action du ranélate de strontium, quelle est ou quelles sont les propositions **VRAIES**?
 - Il stimule la différenciation ostéoclastique.
 - Il inhibe la réplique des précurseurs ostéoblastiques.
 - Il inhibe l'activité de résorption ostéoclastique.
 - Il inhibe le recrutement des précurseurs ostéoblastiques.
- Parmi les éléments clinico-biologiques suivants, lequel ou lesquels n'appartiennent pas aux critères diagnostiques d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ?
 - Une atteinte ophtalmique.
 - Une hyperéosinophilie.
 - Une atteinte hépatique.
 - Une péricardite.

AU CENTRE DE L'INFORMATION

- Parmi les énoncés suivants, lequel est **VRAI**?
 - L'efficacité de l'huile de poisson pour le traitement de la cholestase associée à l'alimentation parentérale de patients pédiatriques a été démontrée dans un essai clinique comparatif à répartition aléatoire.
 - À partir des données publiées à ce jour, on peut conclure que la diminution de la bilirubine conjuguée observée avec l'huile de poisson est certainement due à la forte teneur en acides gras oméga-3 de cette huile.
 - L'utilisation habituelle de l'huile de poisson pour les patients souffrant d'une cholestase légère associée à l'alimentation parentérale est justifiée par l'efficacité exceptionnelle de ce produit.
 - Il peut être bénéfique de combiner l'huile de poisson à l'huile de soya, cependant certains patients répondent mieux à l'huile de poisson en monothérapie.

Veuillez noter que le questionnaire sera disponible en ligne et à l'A.P.E.S. jusqu'au 14 octobre 2012 inclusivement.



**FORMULAIRE DE RÉPONSE POUR L'OBTENTION D'UNITÉS DE FORMATION CONTINUE
DE L'ORDRE DES PHARMACIENS DU QUÉBEC**

ACTIVITÉ

Titre : Pharmactuel, volume 45, numéro 2 (Avril-Mai-Juin 2012)

Type : Autoapprentissage (publication électronique)

Date(s) : Du 14 juillet au 14 octobre 2012

Répondre à toutes les questions. SVP écrire lisiblement. Les réponses illisibles, ambiguës ou multiples seront rejetées.

Noircir les cases appropriées										
1	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		6	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
2	A ☐	B ☐				7	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
3	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		8	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
4	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		9	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
5	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		10	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐

Nom : _____

Prénom : _____

Téléphone : _____

Date : _____ N° de permis : _____

Lieu d'exercice : ☐ Établissement ☐ Officine ☐ Industrie ☐ Autre

Cette activité a fait l'objet d'une demande d'accréditation par l'Ordre des pharmaciens du Québec afin que des UFC soient accordées aux participants qui auront la note minimale de 70 %.

Veuillez retourner ce formulaire par la poste ou par télécopieur à :

A.P.E.S.
4050, rue Molson, bureau 320
Montréal (Québec) H1Y 3N1

Télécopieur : 514 286-1081

ÉVALUATION DE L'IMPLANTATION D'UN NOUVEAU PROTOCOLE D'INSULINOTHÉRAPIE INTRAVEINEUSE AUX SOINS INTENSIFS DU CENTRE DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX DE RIMOUSKI-NEIGETTE

Anne-Marie Picard^{1,2}, B.Pharm., résidente en pharmacie
Louis Bergeron², M.Sc.
François Ste-Marie Paradis², M.Sc.
Michel Dorval^{1,3}, Ph.D.

1. Faculté de pharmacie, Université Laval
2. CSSS de Rimouski-Neigette
3. URESP, Centre de recherche du CHA

Introduction : Suite à la publication de données démontrant une augmentation de la mortalité lors d'un contrôle intensif par rapport à un contrôle conventionnel des glycémies aux soins intensifs, le CSSS de Rimouski-Neigette a modifié son protocole d'insulinothérapie intraveineuse pour viser des glycémies de 6 à 10 mmol/L plutôt que de 4.5 à 8 mmol/L.

Objectifs : Évaluer la capacité à viser les glycémies dans un intervalle cible et la sécurité quant à la survenue d'hypoglycémies du nouveau protocole d'insuline intraveineuse comparativement à l'ancien.

Méthodologie : Étude évaluative de type pré-test post-test, rétrospective, menée auprès de 54 patients admis aux soins intensifs, soit 31 patients ayant reçu l'ancien protocole d'insuline intraveineuse et 23 patients ayant reçu le nouveau.

Résultats : La proportion du temps durant lequel les glycémies se situaient dans l'intervalle cible est de 73,9% pour l'ancien protocole d'insuline intraveineuse par rapport à 80,4% pour le nouveau ($p=0,546$). Le temps médian avant l'atteinte de la première glycémie dans l'écart visé est de 10,7 heures pour l'ancien protocole comparativement à 5,4 heures pour le nouveau ($p = 0,064$). Dix-sept patients ayant reçu l'ancien protocole ont présenté au moins un épisode d'hypoglycémie alors qu'aucun patient ayant reçu le nouveau protocole n'en a présenté ($p \leq 0,001$). Parmi les 25 hypoglycémies répertoriées, quatre ont été sévères. La principale cause d'hypoglycémie identifiée est la diminution de l'apport en glucides.

Conclusion : L'implantation de la nouvelle structure a été réalisée avec succès au cours de la dernière année et a permis, notamment, une gestion efficace des articles soumis.

DESCRIPTION DE L'UTILISATION DE LA THROMBOPROPHYLAXIE ET DE LA CONFORMITÉ AUX LIGNES DIRECTRICES CHEZ LES USAGERS RECEVANT DES SOINS MÉDICAUX ET CHIRURGICAUX AU CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ LAVAL ET À L'HÔPITAL SAINT-FRANÇOIS D'ASSISE

Boucher Jean-Philippe^{1,2}, B.Pharm.
Besner Morin Olivier^{1,2}, B.Pharm.
Perreault Sébastien¹, B.Pharm., M.Sc.
Brouillette François¹, B.Pharm., M.Sc.
Dorval Michel^{2,3}, Ph.D.

1. Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ), Québec
2. Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec
3. Unité de recherche en santé des populations, Centre Hospitalier Affilié Universitaire de Québec, Québec

Introduction : La thromboembolie veineuse est responsable d'une morbidité et d'une mortalité cliniquement significatives, autant chez les patients médicaux que chirurgicaux. Malgré les nombreuses études cliniques et l'élaboration de lignes directrices internationales, la thromboprophylaxie est encore sous-utilisée de nos jours.

Objectifs : L'objectif général de cette étude est de décrire l'utilisation et la conformité de la thromboprophylaxie aux lignes directrices de l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) 2008 chez les patients médicaux et chirurgicaux au Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL) et à l'Hôpital Saint-François d'Assise (HSFA).

Méthodologie : Les patients adultes admis dans les unités de soins médicaux et chirurgicaux du 9 janvier 2012 au 3 février 2012 ont permis de constituer la population à l'étude.

Résultats : Les dossiers de 478 patients ont été analysés prospectivement, dont 325 répondaient aux critères d'inclusion. Plus de 6 % de ces derniers n'ont pas reçu de thromboprophylaxie alors qu'ils étaient éligibles selon les critères de l'ACCP 2008, tandis que près de 9 % des patients en ont reçu sans fondements, ce qui donne un taux de thromboprophylaxie adéquat de 85 % (valeur d'accord kappa = 0,70). Pour les patients médicaux et chirurgicaux, ce taux se situe à 79 % et 91 %, respectivement (valeurs d'accord kappa de 0,59 et 0,80, respectivement). Parmi les 198 patients qui ont reçu une thromboprophylaxie, 21 ont été notées non conformes quant à la dose et à la molécule utilisées, pour un taux de conformité de 89 %.

Conclusion : Les résultats obtenus mentionnent des taux de thromboprophylaxie adéquat plus élevés au CHUL et à l'HSFA que ceux rapportés dans la littérature, et plus élevés chez les patients chirurgicaux que chez les patients médicaux.

Projet de résidence réalisé à : Centre hospitalier de l'université Laval (CHUL) du CHUQ et Hôpital Saint-François d'Assise (HSFA) du CHUQ.

UTILISATION DE LA MINOCYCLINE EN PROPHYLAXIE DES ÉRUPTIONS CUTANÉES LORS D'UN TRAITEMENT À L'ERLOTINIB (TARCEVAM) CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES (CPNPC)

Tessier Jean-François^{1,2}, B.Pharm.
Côté Jimmy¹, B.Pharm., M.Sc.
Gagnon Pierre-Yves¹, B.Pharm., M.Sc.
Drolet Benoit^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.

1. Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec,
2. Université Laval-Faculté de Pharmacie

Introduction : L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase associée à l'EGFR (epithelial growth factor receptor) utilisé pour traiter le CPNPC de stade avancé (IIIb-IV). Ce médicament est reconnu pour causer des éruptions cutanées d'intensité variable (grade 0 à 3) chez environ 75 % des patients. Ces éruptions peuvent affecter la qualité de vie et mener à l'arrêt de l'erlotinib.

Objectifs : Évaluer l'hypothèse selon laquelle la minocycline réduit les éruptions cutanées associées à l'erlotinib, tout en étant bien tolérée.

Méthodologie : La minocycline à 100 mg deux fois par jour était débutée la journée précédant la 1^{re} dose d'erlotinib. Un journal de bord était fourni aux patients afin qu'ils notent leurs effets indésirables et ceux-ci étaient aussi notés lors de leurs visites à la clinique d'oncologie. La tolérance à la minocycline et à l'erlotinib a été répertoriée également.

Résultats : 52 % des patients ont eu des éruptions cutanées légères. Aucun patient n'a développé de toxicité cutanée de grade 3, seulement 1 patient a eu une toxicité de grade 2 et 45 % n'ont pas eu d'éruptions. 18 % des patients ont cessé l'erlotinib pour effets indésirables mais ceux-ci n'étaient pas d'origine cutanée dans aucun des cas. 33 % des patients ont cessé la minocycline pour effets indésirables. Seulement 15 % des patients ont rempli correctement leur journal de bord.

Conclusion : La minocycline diminue l'incidence globale des éruptions cutanées de même que l'incidence des éruptions de haut grade causées par l'erlotinib. La minocycline a été relativement bien tolérée.

Projet de résidence réalisé à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

ADAPTATION ET SUIVI POSOLOGIQUE DES ANTIMICROBIENS : COMPARAISON ENTRE UN HÔPITAL DU QUÉBEC ET DE LA FRANCE

Julie Méthot^{1,2}, B.Pharm., Ph.D.
Marie-Noëlle Bartholomé^{3,4}, Pharm.D.

1. Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec (IUCPQ)
2. Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec
3. Assistance publique hôpitaux de Marseille, France (AP-HM)
4. Faculté de pharmacie, Université de la Méditerranée, France

Introduction : L'avènement des antibiotiques en 1940, fut un progrès majeur de la médecine moderne. L'utilisation non optimale de l'antibiothérapie a généré l'apparition de souches multi-résistantes et l'augmentation du nombre d'échecs thérapeutiques. La mise en place d'une adaptation et d'un suivi thérapeutique s'est imposée d'elle-même.

Objectifs : Mener une étude comparative entre deux centres hospitaliers (québécois / français) pour évaluer la place et la mise en œuvre de ce dernier.

Méthodologie : En avril/mai 2012, le déroulement du suivi et de l'adaptation posologique au sein de l'IUCPQ et de l'AP-HM ont été étudiés. Des pharmacologues, des pharmaciens et un infectiologue québécois ont été consultés.

Résultats : À l'IUCPQ, les aminosides et la vancomycine font l'objet d'un suivi systématique. Les patients peuvent bénéficier d'un suivi par un infectiologue ou un pharmacien. Ils s'assurent des modalités de prélèvements et ajustent la thérapie selon les résultats des dosages, et du statut clinique du patient.

À l'AP-HM, plusieurs classes d'antibiotiques sont soumises à un suivi : aminosides, vancomycine, céphalosporines, bêta-lactamines et fluoroquinolones ; le médecin décide des analyses à réaliser mais les modalités et conditions de prélèvements sont définies par le laboratoire de pharmacologie. Les biologistes rendent les résultats et leur interprétation mais le choix final de l'adaptation de posologie revient au médecin.

Conclusion : Les modalités de prises en charge diffèrent principalement au niveau du rôle des acteurs de santé et des modalités de suivi. L'amélioration de cette dernière passerait par la mise en œuvre d'une politique d'inspiration commune aux deux établissements.

ÉTUDE DESCRIPTIVE DES INTERRUPTIONS DANS UN DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Aurélié Guérin¹, Interne en pharmacie
Mélina Rimbault¹, Interne en pharmacie
Denis Lebel¹, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P.

Jean-François Bussières^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P.

1. Département de pharmacie et Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

Introduction : Il existe une problématique portant sur l'interruption des professionnels de la santé. Les interruptions sont préoccupantes en pharmacie hospitalière compte tenu de la nature du travail : attention soutenue requise, validation d'ordonnances, processus complexes à effectuer.

Objectifs : Identifier et quantifier les stimuli reçus et émis par les pharmaciens et les assistants techniques (AT). Identifier la proportion des stimuli causant des interruptions.

Méthodologie : Étude descriptive transversale. Une observation pilote a d'abord identifié 20 types de stimuli pouvant être reçus et cinq pouvant être émis. Nous avons ensuite développé un protocole d'observation : observateur à quatre mètres du personnel observé et grille de collecte par stimuli. Soixante-deux périodes d'observation de 30 minutes ont été réalisées du 17-08-2010 au 02-09-2010.

Résultats : Un total de 2838 stimuli ont été observés, 51 % impliquant les pharmaciens et 49 % les AT. 88 % des stimuli ont été reçus. Les pharmaciens ont reçu un nombre similaire de stimuli à l'heure ($4,2 \pm 5,5$) que les AT ($4,2 \pm 6,0$) ($p = 0,97$). Les pharmaciens ont émis un nombre similaire de stimuli à l'heure ($3,0 \pm 2,1$) que les AT ($1,6 \pm 1,50$) ($p = 0,27$). Les cinq stimuli émis et reçus les plus fréquents étaient identiques chez les pharmaciens et les AT. Les pharmaciens ont subi un nombre similaire d'interruptions par heure ($2,44 \pm 2,7$) que les AT ($1,85 \pm 2,3$) ($p = 0,54$). 33 % des stimuli ont causé systématiquement une interruption.

Conclusion : Les pharmaciens et les AT ont subi davantage de stimuli et d'interruptions que ce qui est recensé dans la littérature pour les médecins et les infirmières. Un tel niveau d'interruptions nécessite des changements d'aménagement et de pratique.

BRUIT DANS UN DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Aurélié Guérin¹, Interne en pharmacie

Tony Leroux², Ph.D.

Jean-François Bussières^{1,3}, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P.

1. Département de pharmacie et Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal
2. École d'orthophonie et d'audiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal
3. Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

Introduction : Le bruit interfère avec l'attention, la compréhension et crée des interruptions.

Objectif : Comparer le bruit dans un département de pharmacie en 2007 et 2012.

Méthodologie : Étude transversale de type pré-post. Nous avons mesuré le niveau de bruit de neuf zones en 2007 et 12 zones en 2012, avec un sonomètre (TES-1353 classe 2 et Brüel et Kjaer modèle 2240 classe 2). Les mesures à chaque point ont été réalisées sur une durée de 5 minutes (LAeq 5 min) sur trépied à 1,45 m du sol. La valeur moyenne de jour et de soir a été comparée en 2007, et la valeur de jour a été comparée entre 2007 et 2012. Des mesures correctrices ont été implantées entre 2008 et 2010.

Résultats : Un total de 70 et 59 mesures ont été réalisées en 2007 et 2012. Les valeurs moyennes étaient moins élevées le soir pour quatre zones en 2007 (p. ex. zone de saisie des ordonnances $58,5 \pm 1,8$ dB(A) de jour c. $51,4 \pm 4,1$ dB(A) de soir, $p = 0,0004$). Il n'existait pas de différence significative entre les valeurs moyennes de jour entre 2007 et 2012 ($59,4 \pm 5,3$ dB(A) c. $58,07 \pm 6,0$ dB(A), $p = 0,22$). Les zones les plus bruyantes en 2012 étaient en ordre décroissant la zone de préparation stérile, le SAS, le centre d'information et la zone de préparation non-stérile.

Conclusion : Il existe un niveau de bruit élevé en pharmacie au sein de plusieurs zones. En dépit d'actions correctrices implantées après les mesures de bruit de 2007, les mesures demeurent comparables en 2012.

IMPACT DES DONNÉES PROBANTES SUR LA PERCEPTION DE PHARMACIENS CLINIENS EN ONCOLOGIE – ÉTUDE PILOTE

Sophie Renet¹, interne en pharmacie
Denis Lebel¹, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P.

Sonia Prot-Labarthe², D.Pharm., Ph.D.

Olivier Bourdon², D.Pharm., Ph.D.

Jean-François Bussières^{1,3}, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P.

1. Département de pharmacie et Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Hôpital Robert Debré et Université Paris Descartes, Paris, France,
3. Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

Introduction : Il existe peu de données sur l'utilisation de données probantes par les pharmaciens pour la mise en place soins pharmaceutiques.

Objectifs : 1) Évaluer le niveau d'accord pré-post intervention des pharmaciens français et québécois, à la présentation de données probantes montrant l'impact du pharmacien en oncologie. 2) Mettre en évidence les facteurs influençant le développement de la pratique pharmaceutique en oncologie.

Méthodologie : Étude descriptive pré-post. L'intervention comporte un site Web, 20 énoncés relatifs à l'impact du pharmacien oncologie et des données probantes (aucune donnée pour 6 énoncés, une donnée pour 11 énoncés et deux données pour 3 énoncés). Nous avons sollicité les pharmaciens par courriel par l'entremise de groupes d'intérêts en oncologie en 2011.

Résultats : 89 pharmaciens ont accédé au site et 64 ont complété le questionnaire (27 français et 37 québécois). On note une différence significative quant au niveau d'accord pré-post pour 3/20 énoncés. L'absence de données probantes éduit de 12-14% la proportion de pharmaciens en accord ($p < 0,05$). Le niveau d'accord est en moyenne de 81%. Les trois principaux facteurs ayant influencé le développement de la pratique pharmaceutique étaient : perception de l'impact favorable des activités sur la prestation sécuritaire de soins, demande médicale de présence pharmaceutique pour ce secteur et perception de l'impact favorable des activités sur les dépenses de santé. L'influence des données probantes sur le développement de la pratique pharmaceutique en oncologie demeure faible au 10^{ème} rang sur 12.

Conclusion : L'absence de données probantes influence la perception de pharmaciens hospitaliers exerçant en oncologie.

ANALYSE DES MODES DE DÉFAILLANCE, DE LEUR EFFET ET DE LEUR CRITICITÉ LIÉS À L'ADMINISTRATION PARENTÉRALE DE MÉDICAMENTS

Emmanuelle Delage¹, Interne en pharmacie

Julien Tourel¹, Interne en pharmacie

Denis Lebel¹, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P.

Brigitte Martin¹, B.Pharm., M.Sc.

Annie Lacroix², B.Sc. Inf., M.Sc.

Ahmed Moussa³, MD

Jean-François Bussières^{1,4}, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P.

1. Département de pharmacie et Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Cadre conseil en sciences infirmières, CHU Sainte-Justine, Montréal
3. Département de néonatalogie, CHU Sainte-Justine, Montréal
4. Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

Introduction : Le CHU Sainte-Justine a implanté des pompes intelligentes le 9/11/2011. Parallèlement, la prescription et la préparation des perfusions continues a été standardisée.

Objectif : L'objectif principal est de réaliser deux analyses des modes de défaillance, de leur effet et de leur criticité (AMDEC) pour comparer le processus d'administration des perfusions continues pré et post-implantation.

Méthodologie : AMDEC mené par une équipe pluridisciplinaire en mars 2012 (pharmacie, médecin, infirmière, pharmacien de gestion de risques et deux résidents en pharmacie). L'analyse cible la perspective de la néonatalogie. Une rencontre a permis d'identifier les modes de défaillance de chacune des trois étapes du processus en pré (pompe volumétrique) et post-implantation (pompe intelligente). Par consensus, les participants ont déterminé la fréquence (de 1 à 9), la criticité (de 0 à 95 %) et la probabilité de détection (de 1 à 10) de chaque défaillance.

Résultats : Au total, respectivement 11 et 16 modes de défaillance ont été identifiés en pré et post-implantation. La criticité a été chiffrée respectivement en pré et post à 504 c. 174 (prescription), 120 c. 110 (préparation) et 440 c. 530 (administration). On note une réduction théorique de la criticité grâce aux pompes intelligentes (c.-à-d. 1064 c. 814). Toutefois, le risque se déplace de la prescription vers l'administration du fait de l'augmentation du nombre d'étapes pour programmer la pompe.

Conclusion : Une analyse AMDEC comparée est utile pour évaluer les changements apportés à un processus à haut risque et les risques résiduels. Le recours à une pompe intelligente peut contribuer théoriquement à une réduction du risque.

ANALYSE DES ACCIDENTS ET INCIDENTS LIÉS À L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE DE MÉDICAMENTS

Julien Tourel¹, Interne en pharmacie
Emmanuelle Delage¹, Interne en pharmacie
Denis Lebel¹, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P.
Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P.

1. Département de pharmacie et Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

Introduction : Nous avons procédé à l'implantation de pompes intelligentes le 9/11/2011. Nous ne connaissons pas l'incidence des incidents/accidents médicamenteux liés à l'administration intraveineuse (I/A-IV).

Objectif : Décrire les I/A-IV pré-implantation de pompes intelligentes.

Méthodologie : Étude rétrospective des I/A-IV déclarés entre le 10/10/2010 et le 05/11/2010 à partir du registre local du CHU Sainte-Justine. Ont été inclus tous les I/A-IV comportant au moins un médicament (i.e. produit avec DIN). Chaque I/A-IV inclus a été recodé selon le type d'événement (i.e. liés à l'équipement, la fourniture ou les médicaments) et la classe de médicament. La capacité des pompes intelligentes à intercepter les I/A-IV a été analysée de manière indépendante par deux résidents en pharmacie supervisés par un pharmacien. Les divergences ont été corrigées par consensus.

Résultats : 2730 I/A ont été déclarés en 2010 et 1394 (51 %) I/A-IV inclus dans l'étude. 75 % des I/A-IV appartiennent aux catégories A, B et C et les médicaments représentent 81 % des événements. Près du trois-quart des I/A-IV ciblent quatre classes de médicaments soit : solutés (33 %), anti-infectieux (20 %), alimentation parentérale (11 %) et opiacés (9 %). 29 % des I/A sont considérés comme détectable par les pompes intelligentes et ciblent principalement les choix dans la bibliothèque et les alarmes d'occlusion et de mise en marche de la pompe.

Conclusion : Il existe peu de données sur les I/A-IV. La capacité des pompes intelligentes à sécuriser l'administration de médicaments doit être confirmée par une analyse 12 mois post-implantation.

UTILISATION DE LA VISUALISATION NUMÉRIQUE POUR LA DÉTERMINATION DU VOLUME D'UNE SERINGUE À PARTIR D'UNE IMAGE : PREUVE DE CONCEPT

Antoine Gagné-Turcotte¹, étudiant en génie biomédical
Denis Lebel¹, B.Pharm. M.Sc. F.C.S.H.P.
Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P.

1. Département de pharmacie et Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

Introduction : Au CHU Sainte-Justine, le logiciel Paris Batch (CHUSJ, Montréal, Canada) est utilisé pour la gestion de la préparation de seringues orales. Toutefois, ce logiciel ne permet pas la reconnaissance du volume contenu dans les seringues.

Objectif : L'objectif de cette étude est de décrire l'utilisation de la visualisation numérique pour la détermination du volume d'une seringue à partir d'une image.

Méthodologie : Nous avons développé un algorithme de reconnaissance visuelle avec la suite logicielle Scorpion Vision Software (Tordivel, Norvège). En utilisant les fonctions de concordance matricielle et d'analyse (modules Python), nous avons exploré le développement de prototypes.

Résultats : On a développé trois prototypes de seringues avec trois marqueurs visuels spécifiques (c.-à-d. un sur le piston et deux sur le corps de la seringue). On a utilisé la concordance matricielle pour identifier les deux marqueurs du corps de la seringue. Des calculs ont permis d'établir la distance entre les deux marqueurs et de déduire l'angle réel de la seringue sur l'image. La lecture du marqueur situé sur le piston permet de confirmer le volume total de la seringue. Enfin, la distance calculée entre le marqueur du piston et les deux autres marqueurs permet d'estimer le volume réel contenu dans la seringue à partir de l'éloignement du piston du corps de la seringue. Le temps d'analyse pour détecter la présence d'une seringue est suffisamment rapide pour être réalisé à partir d'un flux vidéo continu. L'analyse du volume nécessite quelques secondes. Cette preuve de concept pourrait être intégrée à des stratégies de vérification contenant-contenu ayant recours aux code-barres et permettre d'automatiser la vérification du volume de seringues.

Conclusion : Il est faisable de déterminer le volume d'une seringue de médicaments et de son contenu à partir d'une image. Toutefois, la commercialisation de seringues comportant des repères visuels prédéterminés est nécessaire.

UTILISATION DE LA VISUALISATION NUMÉRIQUE POUR LA RECONNAISSANCE DE DOCUMENTS EN PHARMACIE : PREUVE DE CONCEPT

Antoine Gagné-Turcotte¹, étudiant en génie biomédical
Denis Lebel¹, B.Pharm. M.Sc. F.C.S.H.P.
Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P.

1. Département de pharmacie et Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

Introduction : Au CHU Sainte-Justine, le logiciel NumeRx (CGSI TI, Québec, Canada) est utilisé pour la gestion des documents numérisés. Toutefois, ce logiciel ne permet pas la reconnaissance du contenu de documents.

Objectif : L'objectif de cette étude est de décrire l'utilisation de la visualisation numérique pour la reconnaissance et le classement automatique de documents en pharmacie. Il s'agit également de vérifier que la version du formulaire est celle la plus à jour.

Méthodologie : À partir d'une revue des technologies disponibles, nous avons retenu la suite de vision logicielle Scorpion Vision Software (SVS) (Tordivel, Norvège). Le logiciel comporte notamment un module de concordance matricielle et de reconnaissance de code-barres. Nous avons développé et implanté un algorithme de reconnaissance de la forme de documents.

Résultats : L'utilisation de SVS permet la reconnaissance des documents utilisés (p. ex. bilans comparatifs, ordonnances) entre le personnel soignant et la pharmacie. Chaque image numérisée d'un document reçue sur le serveur de télécopie est traitée par SVS qui attribue un type de document (tag xml) et exporte ce dernier dans NumeRx. Pour les documents dotés d'un code-barres GS-Datamatrix (n° ordonnance préédigée et date de publication), SVS valide s'il s'agit de la version en vigueur et retourne un commentaire à NumeRx. Du 20 au 29-12-2012, 4259 documents ont traités et 3836 reconnus (90 %). Des 385 ordonnances pré-rédigées reconnues, les codes-barres de 359 ont été interprétés (93 %). La non lecture est liée à la déformation de la forme du document ou de codes-barres. Le module permet aussi la reconnaissance de codes-barres dans les images de préparations.

Conclusion : La reconnaissance de documents est faisable en pharmacie.

CERTIFICATION DE SALLES ET D'ENCEINTES DE PRÉPARATION EN PHARMACIE – L'EXPÉRIENCE D'UN CHU

Julien Tourel¹, Interne en pharmacie
Emmanuelle Delage¹, Interne en pharmacie
Jean-Marc Forest¹, B.Pharm., M.Sc.
Roxane Therrien¹, B.Pharm., M.Sc.
Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P.

1. Département de pharmacie et Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

Introduction : La certification des salles de préparation est une nouvelle exigence qui sera requise dans la nouvelle norme sur les préparations stériles de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ).

Objectif : Décrire l'expérience d'un CHU pour l'identification de critères de sélection de certificateurs externes et de rapports de certification pour les enceintes et les salles de préparation.

Méthodologie : Revue documentaire du cadre normatif international, national et local. Identification et formulation de critères de sélection de certificateurs. Identification et formulation de critères de qualification de salles et d'enceintes et développement d'un rapport type de certification.

Résultats : Il existe plusieurs normes relatives aux salles (p.ex. *Control Environment Testing Association* (CETA), *National Environmental Balancing Bureau* (NEBB) et aux enceintes (*National Sanitation Foundation* – NSF, *Scientific Equipment and Furniture Association* – SEFA). En outre, la nouvelle norme de l'OPQ précisera les éléments requis au Québec. Nous avons identifié au moins huit critères de conformité de salles (c.-à-d. nombre de changement d'air par heure, intégrité des filtres, température, humidité, luminosité, bruit, différentiel de pression entre zones, décompte particulaire avec ou sans simulation. Nous avons identifié au moins six critères de conformité d'enceintes de préparation (c.-à-d. fonctionnalité des alarmes, vitesse d'alimentation, vitesse d'accès, intégrité des filtres, test de fumée, décompte particulaire).

Conclusion : Avec la publication prochaine de la nouvelle norme sur les préparations stériles en pharmacie par l'OPQ, les pharmaciens doivent connaître et comprendre les obligations relatives à la certification des salles et des enceintes de préparation en pharmacie.

MESURE DE L'IMPACT CLINIQUE DE LA STANDARDISATION À DES NORMES DE L'UNITED STATES PHARMACOLOGY (USP) SUR LA FABRICATION DE L'HÉPARINE

Maxime Morel-Richard^{1,2}, Résident en Pharmacie
Maude Blanchet¹, B.Pharm., M.Sc.
Julianna Juhasz², Professeure titulaire

1. Hôpital de l'Enfant-Jésus, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHA), Québec, Québec
2. Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec, Québec

Problématique : En 2009, l'*United States of Pharmacopeia* a modifié la définition de l'unité d'héparine utilisée. Cette modification a réduit de 10 % la puissance de l'héparine non fractionnée commercialisée au Canada. Bien que l'impact de ce changement n'a pas été évalué lors d'études cliniques, aucun ajustement de dose n'a été recommandé.

Objectif : Déterminer si l'atteinte des temps de céphalines activés thérapeutiques est influencée par la standardisation effectuée en 2009 lors de l'application des protocoles d'héparine couramment utilisés au Centre hospitalier affilié de Québec.

Méthodologie : Comparaison des temps de céphaline activé et du nombre d'ajustements nécessaire suite à l'utilisation des protocoles d'héparine de cardiologie, médecine interne ou neurologie pour des patients ayant reçu une perfusion durant plus de 24 heures entre août 2008 et septembre 2009 (groupe témoin) et août 2010 et septembre 2011 (groupe post-standardisation).

Résultats : 123 dossiers ont été révisés de façon rétrospective. Une moyenne de 2,39 ajustements des débits de perfusion de l'héparine fut nécessaire pour l'atteinte d'un temps de céphaline activé thérapeutique dans le groupe témoin comparativement à 2,40 dans le groupe de 2010 ($n = 49$ vs 45 , $p = 0,823$). Également, l'analyse des trois premiers temps de céphaline activé thérapeutiques indique que la proportion de patients dont les temps de céphaline demeurent dans l'intervalle thérapeutique est similaire dans les deux groupes ($1^{\text{er}} = 24,5\%$ vs $26,7\%$, $2^{\text{e}} = 22,4\%$ vs $24,4\%$, $3^{\text{e}} = 12,2\%$ vs $13,3\%$).

Conclusion : Pour les patients nécessitant une perfusion d'héparine non fractionnée, un ajustement des doses ne semble pas nécessaire puisqu'aucune différence n'a été observée entre les deux groupes.

Projet de résidence réalisé à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHA)

RECHERCHE CLINIQUE ET RÔLE DU PHARMACIEN : UNE COMPARAISON FRANCE-QUÉBEC

Aurélien Guérin^{1,2}, Interne en pharmacie
Cynthia Tanguay¹, B.Sc., M.Sc.
Denis Lebel¹, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P.
Jean-François Bussières^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P.
Olivier Bourdon^{3,4}, D.Pharm

¹Département de pharmacie et Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal

²Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

³Université Paris Descartes, Paris, France

⁴Hôpital Robert Debré, Paris, France.

Introduction : On constate actuellement une évolution de la recherche clinique et des pays impliqués.

Objectif : Identifier les similitudes et les différences en ce qui concerne l'organisation et le rôle du pharmacien dans la recherche clinique en France et au Québec.

Méthodologie : Étude descriptive transversale. Recensement de nombreux organismes et textes clés liés à l'organisation de la recherche clinique en France et au Québec.

Résultats : On note de nombreuses similitudes, compte tenu de l'adhésion aux Bonnes Pratiques Cliniques de la Conférence internationale sur l'harmonisation. Notre revue met en évidence 11 différences clés : autorisation pour réaliser une phase IV, enregistrement des essais, comité d'éthique, organisation, consentement chez les mineurs, abandon/interruption d'un essai, archivage, pharmacien comme investigateur principal, autorisation de production, fixation des coûts pharmaceutiques, gestion informatique, recherche sur les dispositifs médicaux stériles et médicaments dérivés du sang. Quant au rôle du pharmacien, il apparaît similaire en ce qui concerne les services (i.e. évaluation de la faisabilité du protocole et implantation, gestion des stocks, randomisation, tenue de dossier pharmacologique, distribution). Toutefois, les pharmaciens québécois s'impliquent davantage dans la prestation de soins.

Conclusion : Il existe davantage de similitudes que de différences quant à la pratique pharmaceutique en recherche clinique en France et au Québec.

AUTO-ÉVALUATION DE L'ORGANISATION ET DE LA PRESTATION PHARMACEUTIQUE EN RECHERCHE CLINIQUE

Aurélien Guérin^{1,2}, Interne en pharmacie
Cynthia Tanguay¹, B.Sc., M.Sc.
Denis Lebel¹, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P.
Jean-François Bussières^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P.

¹Département de pharmacie et Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal

²Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

³Université Paris Descartes, Paris, France

Introduction : Bien que les Bonnes pratiques cliniques aient été adoptées par Santé Canada en 1997, il n'existe pas de grille d'auto-évaluation récente permettant aux pharmaciens d'évaluer la conformité de leur pratique.

Objectif : Présenter une grille d'auto-évaluation de l'organisation et de la prestation pharmaceutique en recherche clinique.

Méthodologie : Étude descriptive ayant pour objectif principal le développement d'un outil d'auto-évaluation de la recherche clinique en pharmacie hospitalière. À partir du document des Bonnes pratiques cliniques et plusieurs lignes directrices de sociétés pharmaceutiques, nous avons formulé des critères explicites d'évaluation. Nous avons soumis la grille préliminaire à 14 pharmaciens impliqués en recherche clinique au Québec afin de vérifier la clarté et l'évaluabilité de chaque critère. Les critères comportant au moins une réponse négative ont été revus par l'équipe de recherche et leur formulation a été améliorée.

Résultats : La grille finale contient six domaines (i.e. ressources humaines, ressources matérielles, gestion de l'essai, gestion des produits de recherche, soins aux patients, évaluation des pratiques) et 40 critères. Les éléments de conformité spécifiques à chaque critère ont été identifiés (p.ex. registre de dispensation conforme doit minimalement contenir la date, la paraphe de personne désignée, le nom du médicament, les quantités sorties/retournées, le destinataire, les numéros de lot, les dates de péremption, les copies d'étiquettes apposées sur les contenants de médicament, la documentation de l'observance).

Conclusion : Cette étude a permis le développement d'une grille d'auto-évaluation de l'organisation et de la prestation pharmaceutique en recherche clinique.

DESCRIPTION DES ORDONNANCES DE NARCOTIQUES DANS LES CHU DU QUÉBEC PHASE III - 2011

Julie Leblond², B.Pharm., M.Sc.
Nathalie Marcotte¹, B.Pharm., M.Sc.
Céline Dupont², B.Pharm., M.Sc.
Elaine Pelletier¹, B.Pharm., M.Sc.
France Varin², B.Pharm., M.Sc.
Marie-Claude Michel¹, B.Pharm., M.Sc.
Martin Turgeon², B.Pharm., M.Sc.
Daniel Froment², M.D.
Louise Deschênes¹, M.D.
Paul Farand², M.D.
Pierre Gaudreault¹, M.D.
Raghu Rajan², M.D.

1- Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHU Sainte-Justine)

2- Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

3- Centre hospitalier universitaire de Santé McGill (CUSM)

4- Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

5- Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM)

1 à 5 : Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

Introduction : Suite au rapport du coroner Ramsay en 2006, le PGTM a réalisé trois analyses descriptives (2006, 2008, 2011), afin de dresser un portrait de l'utilisation des narcotiques dans les cinq CHU du Québec.

Objectifs : Vérifier si les différentes mesures implantées suite aux deux premières analyses (2006 et 2008) ont influencé la prescription des narcotiques, et décrire l'utilisation actuelle des opioïdes dans les CHU.

Méthodologie : Collecte de données portant sur toutes les ordonnances de narcotiques lors d'une journée type dans les CHU.

Résultats : Chez l'adulte, 49,2 % des patients avaient au moins une ordonnance active d'opiacé. Cette proportion est de 18,5 % en pédiatrie. L'hydromorphone (41,6 %) et la morphine (30,2 %) demeurent les opiacés les plus utilisés chez l'adulte, alors que la morphine (60 %) et la codéine (15 %) sont privilégiées en pédiatrie. Une prescription du même narcotique à la même dose pour deux voies d'administration différentes (ex. : 5mg po ou sc) a été retrouvée dans 9,1 % des cas adultes, un résultat similaire à celui de 2008, alors que l'on note une amélioration pour les patients en pédiatrie (3,9 % vs 8 % en 2008). Malgré le peu de changement obtenu entre les résultats de 2011 et les deux analyses précédentes, certaines améliorations au niveau de la prescription des narcotiques ont été observées.

Conclusion : La forte utilisation de narcotiques chez les patients des CHU du Québec justifie la mise en place continue d'interventions afin d'en assurer une utilisation sécuritaire et adéquate.

MESURE DE L'EFFET D'UN APPEL TÉLÉPHONIQUE D'UN PHARMACIEN DANS UNE CLINIQUE EXTERNE D'ONCOLOGIE

Alexandre Thibault (auteur qui soumet le résumé)^{1,2}, B.Pharm.

Dominic Duquette (deuxième auteur)^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

Marianne Emond (troisième auteur)¹, B.Pharm., M.Sc.

Jocelyne Moisan (quatrième auteure)², Ph.D.

1. CHA, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec

2. Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec

Introduction : Les patients entreprenant un traitement de chimiothérapie risquent élevé de souffrir d'effets indésirables. Les patients ne semblent pas toujours contacter le pharmacien en présence d'effets indésirables et la prise en charge est donc retardée. Nous avons fait l'hypothèse que l'ajout d'un appel téléphonique améliore la prise en charge des patients au début un traitement de chimiothérapie.

Objectif : Comparer la présence d'effets indésirables, l'adhésion thérapeutique ainsi que la présence de questions lors du 2^e traitement de chimiothérapie et évaluer la satisfaction envers l'appel téléphonique.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude de cohorte quasi-expérimentale. Des patients ont été contactés par téléphone par un pharmacien entre 24 et 72 h après le premier traitement de chimiothérapie. Les autres n'ont pas été contactés. Les variables recueillies au 2^e traitement ont été comparées.

Résultats : Parmi les 26 personnes ayant reçu l'appel, 57 % souffrait d'au moins un effet indésirable lors du 2^e traitement, ce pourcentage était de 63 % chez les 64 personnes n'ayant pas reçu d'appel ($p = 0,6$), les proportions d'adhérents étaient de 94 % et 84 % respectivement ($p = 0,3$). Un patient (5 %) de ceux ayant reçu un appel a eu des questions, tandis que 11 % des autres en ont eues ($p = 0,2$). Suite à l'appel du pharmacien, 54 % ont nécessité une intervention et 81 % se sont dits satisfaits ou très satisfaits.

Conclusion : L'appel téléphonique n'a pu démontrer de différence statistiquement significative entre les groupes sur les variables étudiées mais a démontré un taux de satisfaction élevé.

Projet de résidence réalisé à : Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHA

ÉVALUATION DE LA FAISABILITÉ D'UNE PERFUSION PROLONGÉE DE CERTAINS ANTIBIOTIQUES BÊTA-LACTAMES À LARGE SPECTRE À L'USI DE L'HÔPITAL ENFANT-JÉSUS DU CHAUQ

Marie-Pier Bouchard-Dallaire^{1,2}, B.Pharm.

Tidjani Bichara-Idrissi^{1,2}, B.Pharm.

Virginie Turcotte², B.Pharm., M.Sc.

Mélanie Samson², B.Pharm., M.Sc.

Vicky Gélinas², B.Pharm., M.Sc.

Roxane Pouliot^{1,2,3}, B.Sc., M.Sc., Ph.D.

1. Faculté de pharmacie, Université Laval

2. Hôpital de l'Enfant-Jésus du Centre hospitalier universitaire de Québec

3. Laboratoire d'organogénèse expérimentale (LOEX)/Centre multidisciplinaire de développement du génie tissulaire (CMDGT)

Introduction : Plusieurs publications mentionnent une efficacité supérieure des bêta-lactames en perfusion continue pour les patients de l'unité de soins intensifs. Toutefois, ces derniers reçoivent de multiples médicaments intraveineux menant à des incompatibilités chimiques et physiques.

Objectif : L'objectif primaire est d'évaluer la faisabilité de l'implantation d'antibiotiques en perfusion continue en quantifiant, par jour, la possibilité d'administrer ou non l'antibiotique en perfusion continue selon les produits reçus par voie intraveineuse et le nombre de voies disponibles.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective comprenant des patients sélectionnés aléatoirement parmi une population hospitalisée à l'unité de soins intensifs ayant reçu un des quatre antibiotiques suivants : méropénem, imipénem, ceftazidime ou piperacilline-tazobactam. La valeur *non* était attribuée lorsqu'au moins un intervalle dans la journée comprenait une incompatibilité. L'hypothèse est qu'un problème d'incompatibilité survienne dans moins de 5 % des jours.

Résultats : Trois cent vingt-sept jours de traitements ont été répertoriés chez 50 patients. Les antibiotiques reçus sont la piperacilline-tazobactam et le méropénem (61 % et 39 % des jours). L'imipénem et la ceftazidime sont absents de l'échantillon. La valeur *oui* a été attribuée pour 83,3 % des journées, valeur significativement inférieure à 95 % ($p < 0,001$), valeur de référence déterminée au préalable. Aucune différence n'a été notée entre le méropénem et la piperacilline-tazobactam ($p = 0,541$).

Conclusion : L'implantation de perfusions continues de méropénem et de piperacilline-tazobactam provoquerait des incompatibilités plus fréquentes qu'attendu. Les raisons de ces incompatibilités peuvent cependant être expliquées par le caractère rétrospectif du devis et pourraient être gérées efficacement en contexte réel de soins.

Projet de résidence réalisé à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHAUQ

EFFET DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE DONNÉ EN PEROPÉRATOIRE SUR LES ÉVÉNEMENTS HÉMORRAGIQUES CHEZ LES PATIENTS DEVANT RECEVOIR UNE CHIRURGIE POUR UNE PROTHÈSE TOTALE DE HANCHE OU UNE RÉVISION DE PROTHÈSE TOTALE DE HANCHE À L'HÔPITAL SAINT-FRANÇOIS D'ASSISE

Andréanne Plante^{1,2}, B.Pharm., résidente en pharmacie

Marc-André Bernier^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

Dominique Fréchette^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

Marc Desgagné¹, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.

1. Faculté de pharmacie, Université Laval

2. Hôpital Saint-François d'Assise (Centre hospitalier universitaire de Québec)

Introduction : L'acide tranexamique est utilisé sans indication officielle afin de réduire les saignements lors de chirurgies orthopédiques. Cette pratique adoptée à l'Hôpital Saint-François d'Assise (HSFA) depuis 2006 est basée sur un nombre restreint d'études.

Objectif : Évaluer l'impact de l'usage de l'acide tranexamique en peropératoire sur les saignements lors de l'arthroplastie totale de la hanche (PTH) à l'HSFA.

Méthodologie : Les patients devaient avoir reçu au moins une dose entre 5000 et 7500 unités de daltéparine en postopératoire, ne pas avoir reçu d'anticoagulants de façon chronique et ne pas avoir utilisé d'hormonothérapie au cours des 30 jours précédant l'étude. Une cohorte de 180 patients, dont 90 ayant reçu un bolus de 10 mg/kg d'acide tranexamique suivi d'une perfusion de 1 mg/kg pendant 2 à 4 heures selon la procédure, a été étudiée de façon rétrospective. Le groupe exposé au médicament a été païré à un groupe témoin dans un rapport 1:1 selon les trois critères suivants : sexe, âge, et type de procédure.

Résultats : Pour les patients ayant reçu l'acide tranexamique, la moyenne des pertes de sang peropératoires est de 542 mL *versus* 992 mL dans le groupe non-exposé au médicament ($p = 0,003$) et les moyennes des variations d'hémoglobine sont respectivement 34 g/L *versus* 40 g/L au jour 1, $p = 0,02$ et 43 *versus* 48 au jour 3, $p = 0,036$. La moyenne des transfusions sanguines est réduite dans le groupe exposé au médicament (0.51 *versus* 1.48, $p = 0,0001$). Aucun patient n'a présenté d'événements thromboemboliques.

Conclusion : L'utilisation de l'acide tranexamique s'est avérée favorable pour réduire les pertes sanguines associées à la PTH.

ÉVALUATION DE L'UTILISATION SÉCURITAIRE DE L'INSULINE CHEZ LES SUJETS HOSPITALISÉS AU CHUS

Julie Leblond¹, B.Pharm., M.Sc.

Marie-France Beauchesne^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

Benoît Cossette¹, B.Pharm., M.Sc.

Marie-Pierre Rousseau¹, B.Pharm., M.Sc.

Frédéric Bernier¹, M.D.

Luc Lanthier¹, M.D.

1. Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

2. Université de Montréal

Introduction : L'insuline est un des cinq médicaments le plus impliqué dans les erreurs médicamenteuses rapportées au CHUS. Aucune donnée de l'utilisation de l'insuline au CHUS n'était disponible.

Objectifs : Mesurer la fréquence des épisodes d'hypoglycémie et décrire les forces, faiblesses et suggestions d'améliorations reliées à l'utilisation sécuritaire de l'insuline au CHUS.

Méthodologie : Une recherche rétrospective sur tous les dossiers de patients adultes ayant reçu de l'insuline au CHUS du 1^{er} juillet 2009 au 30 juin 2011 a été effectuée. Des *focus group* ont été réalisés auprès des infirmières, des médecins et des pharmaciens.

Résultats : Pendant la période à l'étude, 6443 patients (9195 hospitalisations) ont reçu de l'insuline au CHUS, ce qui représente 14,5 % des hospitalisations. Au moins un épisode d'hypoglycémie (inférieur à 3,9 mmol/L) est survenu dans 36,8 % des hospitalisations et au moins un épisode d'hypoglycémie sévère (ie. inférieure à 2,2 mmol/L) est survenu dans 4,4 % des hospitalisations. Au total, 31 professionnels ont participé aux *focus group*. La documentation systématique des glycémies capillaires a été rapportée comme une des principales forces tandis que le manque de rigueur lors de la documentation des doses d'insuline dans le dossier médical informatisé a été soulevé. De plus, des solutions ont été proposées, telles que le développement d'outils d'aide à la décision ainsi que la formation du personnel sur l'insulinothérapie.

Conclusion : L'analyse de la cohorte est en cours pour l'estimation des facteurs qui prédisent l'hypoglycémie. Les résultats obtenus nous permettront de proposer des solutions pour améliorer l'utilisation sécuritaire de l'insuline au CHUS.

ÉTUDE DESCRIPTIVE DES CONSULTATIONS À L'URGENCE DES PATIENTS QUI REÇOIVENT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE À LA CLINIQUE EXTERNE D'HÉMATO-ONCOLOGIE DU CENTRE DE RECHERCHE CLINIQUE ET ÉVALUATIVE EN ONCOLOGIE DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE QUÉBEC (CRCEO DU CHUQ)

Monica Khauy^{1,2}, B.Pharm., résidente en pharmacie,
Pascale Blais¹, B.Pharm, M.Sc.
Nancy Noreau¹, B.Pharm, M.Sc.,
Chantal Guillemette², Ph.D.

1. LHôtel-Dieu de Québec (CHUQ), Québec
2. Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec

Introduction : Il n'existe pas de moyen d'identifier parmi les patients suivis au CRCEO du CHUQ, ceux qui consultent à l'urgence et pour quelles raisons.

Objectif : L'étude vise à décrire les raisons de consultations à l'urgence de LHôtel-Dieu de Québec (LHDQ) des patients suivis au CRCEO du CHUQ qui reçoivent de la chimiothérapie.

Méthodologie : Une étude descriptive et rétrospective a été menée sur des patients suivis au CRCEO en février 2011 et qui ont consulté à l'urgence de LHDQ entre le 1^{er} février et le 31 mars 2011.

Résultats : Plus de 127 consultations ont été répertoriées pour 97 patients (59 % d'hommes et 41 % de femmes) dont l'âge moyen était de 65 ans. Plus de 63 % des consultations ont eu lieu le soir ou la fin de semaine et 43 % ont nécessité une hospitalisation. Le séjour moyen des patients à l'urgence était de 16 heures. Les principales plaintes menant à consulter étaient : la douleur (23 %), les troubles gastro-intestinaux (20 %), les troubles respiratoires (15 %) et la fatigue et les faiblesses (14 %). Les cancers colorectaux (18 %), les lymphomes non hodgkiniens (10 %) et les cancers du poumon (9 %) étaient les plus retrouvés. Le diagnostic posé à l'urgence était principalement une infection (14 %), des troubles gastro-intestinaux (12 %), un effet secondaire de la chimiothérapie (8 %), suivi par la progression de la maladie (8 %).

Conclusion : Les données recueillies ne permettent pas de cibler un problème dans le suivi actuel des patients qui les amèneraient à consulter à l'urgence.

Projet de résidence réalisé à : LHôtel-Dieu de Québec

UTILISATION DU MIDAZOLAM EN SOINS PALLIATIFS À LA MAISON MICHEL-SARRAZIN

Carrier Catherine^{1,2}, B.Pharm
Blais Pascale^{1,2,3}, B.Pharm, M.Sc
Simard Mélanie^{1,2,3}, B.Pharm, M.Sc, BCOP
Gagnon Pierre^{1,2,3}, MD, FRCPC

1. LHôtel-Dieu de Québec du CHUQ, Québec
2. Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec
3. Maison Michel-Sarrazin

Introduction : Le midazolam, une benzodiazépine onéreuse pouvant occasionner des effets indésirables importants, est couramment prescrite en soins palliatifs à la maison Michel-Sarrazin (MMS) et a vu son utilisation et ses indications croître au fil des années sans réévaluation critique.

Objectif : Décrire l'utilisation du midazolam en soins palliatifs à la Maison Michel-Sarrazin en termes de doses, d'indications, de posologies, de voies d'administration, de durée d'utilisation et d'efficacité.

Méthodologie : Une étude rétrospective longitudinale a été effectuée à l'aide des dossiers des 207 patients admis entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2011 à la MMS.

Résultats : Des 206 patients inclus dans l'étude, un seul n'avait pas de prescription de protocole à administrer en cas de détresse respiratoire. Chaque patient avait jusqu'à 4 doses différentes de midazolam prescrites dans ce protocole, variant entre 5 et 15 mg et 90 % des patients avaient au moins 4 indications sous-tendant son administration (tirage, tachypnée, dyspnée et anxiété intense étant les plus fréquentes). Seulement 6 % des protocoles prescrits ont été administrés. 87 % des prescriptions ayant d'autres indications (anxiété 18 %, dyspnée 12 %, douleur 10 %, insomnie 10 %) ont été administrées. 72 % des prescriptions étaient par la voie sous-cutanée, 26 % concernaient une initiation ou un changement de débit pour une perfusion sous-cutanée continue et 2 % étaient par la voie intraveineuse. Onze (11 %) des patients ont reçu une perfusion sous-cutanée continue, administrée en moyenne pendant 9,5 jours.

Conclusion : La prescription et l'administration du midazolam dans différentes indications sont pratique courante à la MMS et les doses optimales devront être précisées.

Projet de résidence réalisé à la Maison Michel-Sarrazin.

NEUTROPÉNIE ASSOCIÉE À LA PIPÉRACILLINE-TAZOBACTAM DANS LA POPULATION PÉDIATRIQUE

Pierre Lemieux^{1,2}, B.Pharm.,
Luc Bergeron², B.Pharm., M.Sc.,
Jean-Pierre Grégoire¹, MPH, PhD, FISPE,
Roseline Thibeault^{2,3}, MD, FRCPC

1. Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec, Canada,
2. CHUL du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), Québec, Canada,
3. Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Canada.

Introduction : La neutropénie est un effet indésirable connu associé à l'utilisation prolongée d'antibiotique de la famille des β -lactamines. Une série de cas de neutropénie au cours d'un traitement à la piperacilline-tazobactam (P/T) a été observée récemment dans notre centre.

Objectif : Nous avons mené une étude rétrospective afin de déterminer s'il existe un risque accru de développer une neutropénie chez les enfants exposés à la P/T en comparaison avec la ticarcilline-acide clavulanique (T/C).

Méthodologie : Les dossiers médicaux de sujets âgés de moins de 18 ans qui ont reçu au moins une dose de l'un ou l'autre des antibiotiques entre le 2008-01-01 et le 2011-06-30 ont été révisés.

Résultats : Trois cent cinq (305) épisodes de traitement (70 P/T, 235 T/C) ont été inclus dans l'étude. Parmi ces épisodes, 218 présentaient des données permettant une analyse de la formule sanguine complète et ont été inclus dans l'analyse finale. Quinze cas de neutropénie ont été observés au cours de la période à l'étude. Le délai moyen d'apparition était de $15,2 \pm 9,8$ jours. Neuf cas (16,7 %) sont survenus dans le groupe P/T et six (3,7 %) dans le groupe T/C (rapport de cote [RC]: 5,26; $p = 0,001$). Lorsqu'un ajustement est fait en fonction de l'âge, du décompte de neutrophiles à l'initiation de l'antibiotique et la durée du traitement, le RC demeure statistiquement significatif (RC : 4,43; $p = 0,015$).

Conclusion : Ces résultats laissent entendre une augmentation du risque de neutropénie associée à la P/T en comparaison avec la T/C chez les enfants.

Projet de résidence réalisé au CHUL du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)