

***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 12 Janvier 2021.

Section du dépôt légal

# La technologie au service de la documentation des interventions pharmaceutiques en antibiogouvernance

Mélanie Gilbert<sup>1-3</sup>, B.Pharm., M.Sc.

<sup>1</sup>Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Coprésidente du comité d'antibiogouvernance du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada

Reçu le 20 août 2020; Accepté après révision le 25 août 2020

L'implantation de programmes d'antibiogouvernance dans les établissements de santé sert à promouvoir l'utilisation optimale et efficiente des antimicrobiens. Le plan d'action ministériel de 2015-2020 mentionne que les établissements de santé doivent s'assurer d'avoir un nombre suffisant de pharmaciens pour garantir le service lié à l'antibiogouvernance<sup>1</sup>. Plusieurs modèles d'intervention sont possibles, allant d'un service centralisé pris en charge par un pharmacien expert en infectiologie à un service décentralisé, dont la responsabilité incombe aux pharmaciens attirés aux services ou aux soins pharmaceutiques<sup>2</sup>. En parallèle, l'Ordre des pharmaciens du Québec a imposé au pharmacien l'obligation légale de consigner ses interventions au dossier-patient<sup>3</sup>.

L'étude de Pagé et coll. nous révèle une information pertinente quant au respect de cette obligation dans un contexte d'antibiogouvernance<sup>4</sup>. On y mentionne que plus de la moitié (57 %) des patients à l'étude dans un centre universitaire utilisant un modèle décentralisé d'antibiogouvernance avaient à leur dossier médical ou pharmaceutique la documentation d'une intervention liée à l'amélioration de l'utilisation des antimicrobiens<sup>4</sup>. Bien que ce taux soit similaire à une autre étude québécoise ne se limitant pas au service d'antibiogouvernance, nous sommes en droit de nous questionner sur les éléments qui empêchent le pharmacien de documenter l'ensemble de ses interventions<sup>5</sup>.

L'étude de Pagé et coll. met également en lumière le fait que 38 % des interventions ont été faites dans le dossier pharmaceutique seulement<sup>4</sup>. L'Association des pharmaciens en établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) recommande la mise en place de canaux de communication efficaces, au moyen des nouvelles technologies, entre les différents prestataires de soins<sup>6</sup>. On stipule également que tous les documents de communication doivent être disponibles à l'ensemble des professionnels de la santé<sup>6</sup>. Tel que le notent Pagé et coll., une harmonisation des différents outils de documentation par les pharmaciens s'avère primordiale afin d'assurer en tout temps la légalité de la documentation de l'antibiogouvernance<sup>4</sup>. Le dossier médical du patient est reconnu pour être le moyen principal de communication entre les différents professionnels de la santé<sup>6,7</sup>.

Au-delà du respect de l'obligation légale, l'utilisation unique du dossier médical du patient comme lieu de documentation des interventions correspond en partie à une des stratégies les plus efficaces mentionnées par l'Infectious Disease Society of America (IDSA) en matière d'antibiogouvernance, soit la surveillance prospective de l'utilisation des antimicrobiens accompagnée d'une rétroaction au prescripteur<sup>8</sup>. Cette rétroaction peut se faire verbalement, lors d'un appel téléphonique ou d'une tournée médicale. Son impact peut être maximisé par la documentation de l'intervention au dossier du patient, qui peut servir d'outil d'enseignement pour tous les professionnels de la santé prenant connaissance de cette note.

Une autre stratégie mentionnée par l'IDSA dans le cadre d'un programme d'antibiogouvernance est l'utilisation d'un système de soutien à la décision clinique<sup>8</sup>. Pagé et coll. avancent que l'élaboration d'une liste de vérification, comprenant différents indicateurs associés à l'utilisation appropriée des antimicrobiens, pourrait faciliter l'uniformisation des interventions et l'identification des patients vulnérables<sup>4</sup>.

Les logiciels d'antibiogouvernance proposent en général des bases de connaissances permettant de cibler rapidement les prescriptions déviantes quant aux doses et aux interactions<sup>9</sup>. Cette base de connaissances intègre généralement différents éléments, tels que la fonction rénale, l'indice de masse corporelle, la présence de neutropénie ou d'antécédents de bactéries résistantes pour moduler sa recommandation<sup>9</sup>. Les logiciels d'antibiogouvernance peuvent également intégrer des règles d'utilisation des antimicrobiens basées sur des paramètres physiologiques (globules blancs, température, etc.), des données microbiologiques ou des guides de pratiques reconnus<sup>9</sup>. Ces paramètres objectifs permettent d'identifier rapidement les patients nécessitant une intervention, peu importe la spécialité du professionnel de la santé en charge, et d'uniformiser la pratique entre les différents pharmaciens. La littérature nous démontre également que les logiciels d'antibiogouvernance ont permis de générer des économies, de diminuer des durées de séjour, de réduire la consommation des antimicrobiens et de suivre un plus grand nombre de patients<sup>9-12</sup>.

Pour toute correspondance : Mélanie Gilbert, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, 3001, 12e avenue Nord, Fleurimont (Québec) J1H 5N5, CANADA; Téléphone : 819 346-1110; Courriel : melanie.gilbert.ciussse-chus@ssss.gouv.qc.ca

Dans un contexte de pénurie d'effectifs, d'absence de couverture ou de présence partielle du pharmacien en soins pharmaceutiques, ces solutions informatisées déployées à l'échelle provinciale permettraient d'augmenter l'efficacité des pharmaciens et d'identifier tous les patients d'un centre hospitalier nécessitant une intervention en antibiogouvernance. Elles pourraient également résoudre en partie le manque de temps invoqué par Pagé et coll. comme barrière à la documentation des interventions<sup>4</sup>. En effet, certains logiciels d'antibiogouvernance proposent l'impression de notes préprogrammées, pouvant être améliorées par le pharmacien. Ces dernières sont par la suite versées au dossier médical du patient.

Les recommandations sur la pratique de la pharmacie en établissement de santé publiées par l'A.P.E.S. rapportent deux variables liées au département de pharmacie qui influencent l'offre de soins pharmaceutiques : la technologie et les ressources humaines<sup>6</sup>. Puisque le manque de personnel est récurrent et touche plusieurs établissements de santé québécois, nos décideurs doivent appuyer et prioriser l'implantation d'une technologie indispensable à l'antibiogouvernance. Le regroupement de pharmaciens experts en infectiologie travaille d'ailleurs à l'élaboration de critères de sélection d'une solution informatisée optimale<sup>13</sup>.

La COVID-19 augmentera certainement l'usage des antimicrobiens sur notre territoire. Des données chinoises ont mentionné le recours à l'antibiothérapie pour 58 à 95 % des patients atteints du SARS-CoV-2<sup>14,15</sup>. Cette crise sanitaire de la

COVID-19 a également engendré l'implantation rapide d'avancées technologiques dans le réseau de la santé québécois. Ces progrès informatiques devraient être favorisés en antibiogouvernance, un des secteurs névralgiques de la lutte contre les infections nosocomiales et la résistance bactérienne<sup>1</sup>.

Un fort leadership et des ressources financières à la hauteur de la contribution de l'antibiogouvernance au système de santé sont souhaitables pour favoriser l'implantation de logiciels d'antibiogouvernance à l'échelle provinciale. Il est également temps pour les pharmaciens d'envisager des méthodes de pratique différentes, où la technologie jouera un rôle plus important. Il s'agit d'une étape cruciale qui permettra à tous de dégager le temps nécessaire pour remplir leurs obligations légales relatives à la documentation des interventions tout en orientant leurs efforts vers les patients les plus vulnérables.

## Financement

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

## Conflits d'intérêts

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

## Références

1. Ministère de la Santé et des Services Sociaux. Pour une prestation sécuritaire des soins de santé au Québec - Plan d'action ministériel 2015-2020 sur la prévention et le contrôle des infections nosocomiales. Gouvernement du Québec;2015. 66 p.
2. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Rôle du pharmacien d'établissement en infectiologie : Données probantes. Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en infectiologie. Montréal, Québec : A.P.E.S.;2018. 52 p.
3. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Loi 41 : Guide d'exercice pour les pharmaciens des établissements de santé du Québec. Montréal, Québec : A.P.E.S.;2016. 47 p.
4. Pagé J, Cloutier I, Racicot J, Simard C. Description de la documentation de l'antibiogouvernance réalisée par les pharmaciens pour les usagers recevant au moins trois à cinq jours d'antibiotiques intraveineux dans un centre hospitalier universitaire de Québec. *Pharmactuel* 2020;53:197-207.
5. Adam JP, Trudeau C, Pelchat-White C, Deschamps ML, Labrosse P, Langevin MC et coll. Documentation in the patient's medical record by clinical pharmacists in a canadian university teaching hospital. *Can J Hosp Pharm* 2019; 72: 194-201.
6. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Recommandations sur la pratique de la pharmacie en établissement de santé. Axe 1 : Soins pharmaceutiques. Montréal, Québec : A.P.E.S.;2018. 77 p.
7. Ordre des pharmaciens du Québec. Standards de pratique. Montréal : O.P.Q.;2016, 35 p.
8. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ et coll. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51-77.
9. Perron J, Gilbert M, Nault V, Valiquette L. Optimiser la prescription d'antimicrobiens : une solution informatisée. *Pharmactuel* 2013;46:40-5.
10. Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, Carson PJ. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:1500-8.
11. Nault V, Pepin J, Beaudoin M, Perron J, Moutquin JM, Valiquette L. Sustained impact of a computer-assisted antimicrobial stewardship intervention on antimicrobial use and length of stay. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:933-40.
12. Curtis CE, Al-Bahar F, Marriott JF. The effectiveness of computerised decision support on antibiotic use in hospitals: A systematic review. *PLoS One* 2017;12:e0183062.
13. Communication personnelle. Regroupement de pharmaciens experts en infectiologie. Juillet 2020.
14. Zhou F, Yu T, Du R et coll. Clinical course and risk factors for mortality in adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020; 395:1054-62.
15. Wei-jie G, Ni ZY, Hu Y, Liang WH et coll. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.

# Thrombocytopénie induite par l'héparine : un pas en avant

Louis-Étienne Marchand<sup>1</sup>, B.Pharm., M.Sc.

<sup>1</sup>Pharmacien, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 30 août 2020; Accepté après révision le 3 septembre 2020

En juin 1957, Rodger E Weismann, chirurgien vasculaire du New-Hampshire, a décrit une série de 10 patients ayant développé des thromboses artérielles massives survenant en moyenne une dizaine de jours après le début de la prise d'héparine<sup>1</sup>. Il s'agit de la première série de cas publiée sur ce qu'on appelle aujourd'hui la thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH). Le monitoring des plaquettes étant peu fréquent à l'époque, il a fallu attendre quelques années pour qu'on associe cette réaction paradoxale à une baisse du décompte plaquettaire. Dès les années 1970, on suspectait la nature immunologique de la TIH et elle a été confirmée en 1992 par la découverte du complexe antigénique formé par l'héparine et le facteur 4 plaquettaire (PF-4)<sup>2</sup>. Depuis, la TIH fait toujours l'objet d'une recherche intensive qui nous a permis au fil des ans de mieux comprendre sa nature et de mieux traiter nos patients. Quelques découvertes majeures méritent d'être soulignées. Notons, sans être exhaustif :

- Fin des années 80 : mise au point des tests fonctionnels (dont le test à la sérotonine)<sup>2</sup>;
- 1995 : étude clé montrant un risque de TIH plus faible avec les héparines de bas poids moléculaires<sup>3</sup>;
- Fin des années 90 : mise au point de tests immunologiques (détection d'anticorps dirigés contre le complexe héparine-PF-4)<sup>2</sup>;
- 2005 : étude clé montrant que seul le complexe héparine-PF4-IgG cause l'activation des plaquettes (et non les IgA et les IgM)<sup>4</sup>;
- 2006-2012 : validation du score 4T pour déterminer la probabilité pré-test de TIH<sup>5</sup>.

Historiquement, depuis le début des années 1990, les lignes directrices sur la TIH étaient toujours publiées par l'American College of Chest Physicians (ACCP). En 2018, l'American Society of Hematology (ASH) a pris le relais et c'est cette mise à jour que résume Pierre Lemieux dans le présent numéro du *Pharmactuel*<sup>6</sup>.

La TIH est un diagnostic qu'on ne veut surtout pas manquer, même si son incidence, variable selon la population étudiée, dépasse rarement 2 %<sup>7</sup>. Les données historiques indiquent que même après l'arrêt de l'héparine, 17 à 55 % des patients développeront une thrombose veineuse et 3 à 10 %, une thrombose artérielle dans le mois suivant. Le ratio semble s'inverser et le risque de thrombose artérielle est prédominant en postopératoire de chirurgie cardiaque<sup>7</sup>. Ces

chiffres témoignent du risque thromboembolique important de la TIH. À titre comparatif, rappelons-nous qu'on recommande d'anticoaguler les patients atteints de fibrillation auriculaire lorsque le risque embolique annuel dépasse 2 %<sup>8</sup>.

Au cours des dernières années, les efforts de sensibilisation ont mené à une hausse importante de diagnostics inappropriés de TIH. La faible spécificité des tests immunologiques (autour de 85 %) et leur prescription pour les patients dont la probabilité pré-test de TIH est faible sont en cause<sup>9</sup>. En règle générale, on estime que 50 % des échantillons envoyés pour une confirmation par un test fonctionnel ressortent négatifs<sup>10</sup>. Aux soins intensifs, où les autres causes de thrombocytopénie sont fréquentes, cette proportion atteint 70 à 80 % dans certaines études<sup>10-11</sup>. Le test fonctionnel utilisé au Québec est le test à la sérotonine. Les analyses sont concentrées dans un seul centre ontarien en raison de leur méthodologie complexe (sérotonine radiomarquée, banque fixe de donneurs aux plaquettes réactives, etc). Le délai d'obtention des résultats par les hôpitaux est donc de quelques semaines, ce qui implique qu'une proportion importante de patients sont traités inutilement pendant cette période. Les conséquences d'un mauvais diagnostic de TIH sont nombreuses : prolongation de la durée et des coûts d'hospitalisation, augmentation du risque de saignement lié à une anticoagulation non nécessaire et retards supplémentaires de certaines chirurgies ou procédures diagnostiques<sup>12-13</sup>. Sans compter que les patients restent souvent « étiquetés » comme étant allergiques à l'héparine même si leur test fonctionnel se révèle négatif.

Pour réduire le risque de surdiagnostic, l'ASH 2018 propose un algorithme clair basé sur l'utilisation systématique du score 4T<sup>9</sup>. Cet algorithme est un apport important pour le clinicien et était absent de la version précédente des lignes directrices publiées par l'ACCP en 2012. Cet outil va d'ailleurs dans le même sens que la recommandation de l'ASH faite dans le cadre de la campagne *Choosing Wisely* en 2014, qui déconseille la prescription de tests immunologiques pour les patients avec un faible score 4T<sup>14</sup>. Dans les prochaines années, de nouveaux algorithmes combinant le score 4T et la densité optique obtenue lors du test immunologique permettront de définir encore plus précisément le risque de TIH<sup>15-16</sup>.

Une autre nouveauté importante des lignes directrices de l'ASH 2018 est l'intégration des anticoagulants oraux directs (AOD) et du fondaparinux aux premières lignes de

traitement<sup>9</sup>. Contrairement aux lignes directrices de 2012, les auteurs ont mis l'accent sur l'aspect pratique et ils ne classifient pas distinctement chaque molécule selon le poids des données probantes disponibles. La warfarine fait exception, car les auteurs recommandent d'y recourir en deuxième intention comme relais oral lorsque les AOD ne peuvent être utilisés<sup>9</sup>. Le choix revient au clinicien de prescrire le traitement le mieux adapté à son patient. Plusieurs arguments plaident en faveur de cette démarche. Bien que les études sur le fondaparinux et les AOD aient inclus un nombre assez faible de patients sans répartition aléatoire, les données d'efficacité et d'innocuité sont rassurantes et comparables aux données historiques obtenues avec les autres traitements<sup>17-18</sup>. À l'inverse, les études sur l'argatroban et le danaparoiide datent de plus d'une vingtaine d'années et une proportion élevée (jusqu'à 50 %) des TIH sans thrombose n'étaient pas confirmées par un test fonctionnel<sup>19</sup>. De plus, la transition de l'argatroban vers ces agents est beaucoup plus simple que vers la warfarine et n'implique pas d'attendre la récupération du décompte plaquettaire. Les coûts et le monitoring requis sont également moindres avec ces molécules.

De nombreux progrès dans le diagnostic et la prise en charge de la TIH ont eu lieu au cours des 30 dernières années. Les

lignes directrices de l'ASH 2018 sont un excellent guide pour le clinicien et marquent un progrès majeur par rapport à la version précédente. Le pharmacien a un rôle important à jouer dans la détection de la TIH et l'application sécuritaire des traitements disponibles.

## Financement

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

## Conflit d'intérêts

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

## Remerciements

L'auteur tient à remercier Laurence Blanchet, pharmacienne au Centre hospitalier universitaire de Québec, pour la relecture de ce texte. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

## Références

- Kelton JG, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood* 2008;112:2607-16.
- Warkentin TE. HITlights: a career perspective on heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2012;87(suppl. 1):92-9.
- Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M et coll. Heparin-induced thrombocytopenia inpatients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-5.
- Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, Moore KM, Sigouin CS, Kelton JG. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? *J Lab Clin Med* 2005;146:341-6.
- Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012;120:4160-7.
- Lemieux P. Thrombocytopenie induite par l'héparine : mise à jour par les lignes directrices de l'American Society of Hematology (ASH). *Pharmactuel* 2020;53:173-184.
- Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S et coll. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(suppl. 2):495-530.
- Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D et coll. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2014;30:1114-30.
- Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y et coll. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2:3360-92.
- Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:49-60.
- Berry C, Tcherniantchouk O, Ley EJ, Salim A, Mirocha J, Martin-Stone S et coll. Overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in surgical ICU patients. *J Am Coll Surg* 2011;213:10-7.
- Rice L. HITs and misses in 100 years of heparin. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:667-73.
- Smythe MA, Koerber JM, Fitzgerald M, Mattson JC. The financial impact of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2008;134:568-73.
- Choosing Wisely Learning Network/ American Society of Hematology. Don't test or treat for suspected heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in patients with a low pre-test probability of HIT. [en ligne] <https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-society-hematology-testing-treating-suspected-heparin-induced-thrombocytopenia> (site visité le 6 août 2020).
- Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: an integrated approach. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:106-14.
- Raschke RA, Gallo T, Curry SC, Whiting T, Padilla-Jones A, Warkentin TE et coll. Clinical effectiveness of a Bayesian algorithm for the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2017;15:1640-45.
- Linkins LA, Hu G, Warkentin TE. Systematic review of fondaparinux for heparin-induced thrombocytopenia: When there are no randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:678-83.
- Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, Shivakumar S, Manji RA, Wells PS et coll. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost* 2016;14:1206-10.
- Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM et coll. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838-43.

## Dapagliflozine pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite : étude DAPA-HF

Vincent Leclerc<sup>1-3</sup>, B.Pharm., M.Sc.

<sup>1</sup>Pharmacien, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Chargé d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Rédacteur associé, *Pharmactuel*, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 20 janvier 2020; Accepté après révision par les pairs le 8 juin 2020

**Titre :** *Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction*. N Engl J Med 2019;381:1-13<sup>1</sup>.

**Auteurs :** McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et coll. pour le groupe d'investigateurs DAPA-HF.

**Commanditaires :** L'étude a été financée par la compagnie AstraZeneca, qui a participé à l'élaboration et à la conduite de l'étude ainsi qu'à l'analyse des données, le tout en collaboration avec le comité exécutif du groupe d'investigateurs.

**Cadre de l'étude :** Plusieurs grandes études cliniques ont porté sur la sécurité cardiovasculaire des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) dans les dernières années<sup>2-4</sup>. Ces études ont démontré une réduction des hospitalisations pour de l'insuffisance cardiaque dans une population atteinte de diabète de type 2 (DB2)<sup>2-4</sup>. Il est à noter que seulement 10 à 15 % des patients de ces études étaient atteints d'insuffisance cardiaque (IC) à l'inclusion, sans précision sur l'étiologie ou la sévérité de la condition<sup>2-4</sup>. Cette diminution des hospitalisations observée tôt après la répartition aléatoire ainsi que les avantages rénaux observés évoquent un mécanisme d'action et de protection cardiovasculaire indépendant des effets hypoglycémisants<sup>5-7</sup>. L'étude DAPA-HF a donc été conduite afin de tester ces hypothèses et de démontrer l'efficacité d'un iSGLT2, la dapagliflozine, pour une population atteinte d'IC à fraction d'éjection réduite, atteinte ou non de DB2.

**Protocole de recherche :** Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire menée en double aveugle, internationale et multicentrique. Après avoir fourni un consentement éclairé, le patient entraînait dans une phase de dépistage afin de valider les critères d'inclusion. S'en suivait la répartition aléatoire dans un ratio 1:1 par un système automatisé, stratifiée selon la présence ou non de DB2, défini comme la présence d'un diagnostic établi ou par un résultat d'hémoglobine glyquée d'au moins 6,5 % pendant la phase de dépistage. Les patients étaient évalués au 14<sup>e</sup> et au 60<sup>e</sup> jour après la répartition aléatoire et tous les quatre mois par la suite. Les investigateurs portaient une attention particulière à la volémie, à la fonction rénale et à certains effets secondaires. L'analyse principale était effectuée en intention de traiter (ITT), avec une hiérarchisation des analyses statistiques pour les objectifs primaires et secondaires. Les analyses portaient sur 14 sous-groupes différents afin de vérifier la constance des effets du traitement. On ne procédait aux analyses de sécurité que pour les patients ayant reçu au moins une dose du traitement. Un comité indépendant a validé les analyses statistiques.

**Patients :** Les patients d'au moins 18 ans ayant une fraction d'éjection maximale de 40 % avec une classe fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) II, III ou IV étaient inclus si leur taux de *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* (NT-proBNP) était supérieur à 600 pg/mL. Le taux limite était de 400 pg/mL si le patient avait été hospitalisé pour une IC dans l'année précédente ou de 900 pg/mL si le patient présentait une fibrillation ou un flutter auriculaire. Le traitement standard de l'IC, médicaments et cardiostimulateurs, devait être en place et stable depuis au moins quatre semaines, à l'exception des diurétiques. Les patients devaient recevoir un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou du sacubitril-valsartan en combinaison avec un bêtabloquant, à moins d'une contre-indication ou d'intolérance antérieure. L'utilisation d'un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) était encouragée, sans être obligatoire.

Les patients souffrant de diabète de type I, ayant reçu dans les huit semaines précédentes un iSGLT2, ayant une pression artérielle systolique de moins de 95 mmHg ou un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> étaient exclus. Les patients ayant été hospitalisés dans les quatre semaines précédentes ou ayant subi un événement cardiovasculaire, une intervention coronarienne ou valvulaire dans les 12 semaines précédentes étaient aussi exclus. Une dysfonction hépatique, définie comme une élévation des transaminases dépassant de plus de trois fois la limite supérieure de la normale ou la bilirubine dépassant de plus de deux fois la limite supérieure de la normale empêchait l'inclusion dans l'étude. Une cardiomyopathie obstructive, restrictive, une myocardite, une péricardite constrictive, une cardiomyopathie valvulaire non corrigée ou le port d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche étaient aussi des critères d'exclusion.

Pour toute correspondance : Vincent Leclerc, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, 2725, chemin Sainte-Foy, Québec (Québec) G1V 4G5, CANADA; Téléphone : 418 656-4590; Courriel : vincent.leclerc@ssss.gouv.qc.ca

**Interventions :** Les patients recevaient une dose de 10 mg une fois par jour de dapagliflozine ou un placebo équivalent. La dose pouvait être réduite à 5 mg ou le traitement suspendu temporairement en présence d'hypotension, de déplétion volémique ou de détérioration aiguë de la fonction rénale. La reprise du traitement avec une augmentation subséquente de la dose à 10 mg était recommandée, si cela était possible. Les doses d'insuline et de sulfonylurée des patients présentant un DB2 pouvaient être réduites afin de diminuer le risque d'hypoglycémie.

**Points évalués :** L'objectif primaire était un composite formé de dégradation de l'IC, soit une hospitalisation pour une IC ou une visite urgente résultant en l'administration d'une thérapie intraveineuse pour une IC (diurétique ou agent vasoactif), et de mortalité cardiovasculaire. L'objectif secondaire principal était un composite formé d'hospitalisation pour une IC et de mortalité cardiovasculaire. Les autres objectifs secondaires d'efficacité et de sécurité sont énumérés dans le tableau I. Un comité de vérification indépendant effectuait la révision des événements.

**Résultats :** Entre février 2017 et août 2018, 4744 patients provenant de 20 pays ont été répartis aléatoirement, 2373 dans le groupe dapagliflozine et 2371 dans le groupe placebo. À la fin de l'étude, environ 11 % des patients avaient arrêté le traitement, dans une proportion semblable entre les deux groupes. Environ 98 % des patients de chaque groupe, qui étaient toujours sous traitement à la fin du suivi, recevaient le traitement à la dose de 10 mg. Le suivi médian a duré 18 mois.

Les caractéristiques de base étaient bien équilibrées entre les deux groupes. Environ 67 % des patients étaient des hommes âgés de 66 ans en moyenne. Plus de 70 % des patients étaient caucasiens (provenant d'Europe à 45 % et d'Amérique du Nord à 14 %) et environ 23 % étaient asiatiques. Environ 67 % des patients étaient en classe fonctionnelle de la NYHA II. La pression artérielle moyenne se situait à 122 mmHg avec une fréquence cardiaque moyenne de 72 battements par minute, la fraction d'éjection du ventricule gauche à 31 %, le NT-proBNP moyen à 1400 pg/mL et le DFGe moyen à 66 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Un peu plus de 40 % des patients avaient un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Une proportion de 57,3 % des patients du groupe placebo souffraient de cardiomyopathie ischémique contre 55,5 % dans le groupe dapagliflozine. Seulement 42 % des patients étaient considérés comme diabétiques à l'inclusion. Environ 95 % des patients recevaient un IECA, un ARA ou du sacubitril-valsartan, 96 % un bêtabloquant et 70 % un ARM. Le sacubitril-valsartan n'était donné qu'à 11 % des patients, tandis que 19 % des patients recevaient de la digoxine.

Un événement de l'objectif primaire composite s'est produit chez 16,3 % des patients du groupe dapagliflozine, contre 21,2 % des patients du groupe placebo, soit une réduction de 4,9 % du risque absolu et 26 % du risque relatif (risque relatif [RR] : 0,74, intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,65-0,85,  $p < 0,001$ ). Le taux d'événements de chaque composante de l'objectif primaire favorisait le groupe dapagliflozine, avec la plus grande réduction pour la composante des hospitalisations pour une IC, soit une réduction relative de 30 % (IC 95 % : 0,59-0,83). La réduction relative de la mortalité cardiovasculaire atteint, quant à elle, 18 % (IC 95 % : 0,69-0,98). Le nombre de patients nécessaires à traiter (NNT) afin d'éviter un événement de l'objectif primaire est de 21 à 18 mois.

L'incidence de l'objectif secondaire principal a aussi diminué de manière significative dans le groupe dapagliflozine. Un total de 567 événements se sont produits dans le groupe dapagliflozine comparativement à 742 pour le groupe placebo (RR: 0,75, IC 95 % : 0,65-0,85,  $p < 0,001$ ).

Un plus grand nombre de patients du groupe dapagliflozine ont amélioré leur score au *Kansas City cardiomyopathy questionnaire* (KCCQ) d'au moins cinq points (58,3 % contre 50,9 %, rapport des cotes : 1,15, IC 95 % : 1,08-1,23). Aucune différence entre les deux groupes n'a été détectée pour le composite formé de la détérioration de la fonction rénale ou de la mortalité rénale et de la mortalité toutes causes confondues. Pour la mortalité toutes causes confondues, une réduction de 17 % a été observée dans le groupe dapagliflozine. Les analyses statistiques n'ont cependant pas pu être effectuées sur ce point, puisque l'analyse hiérarchique s'est arrêtée au composite rénal.

L'effet du traitement demeure constant parmi 13 des 14 sous-groupes prédéfinis. Seuls les patients se situant dans la classe NYHA III ou IV semblaient moins bénéficier du traitement. L'effet du traitement restait semblable, que le patient soit diabétique ou non.

Les patients du groupe dapagliflozine subissaient une diminution de leur hémoglobine glyquée de 0,2 %, de leur poids de 0,9 kg, du NT-proBNP de 200 pg/mL et de la pression artérielle de  $2 \pm 15$  mmHg. La créatinine sérique augmentait de 6  $\mu$ mol/L et l'hématocrite de 2 %.

Du côté des effets secondaires, aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre les deux groupes, tant sur le plan des événements d'hypovolémies que sur celui des fractures, des amputations ou des acidocétoses diabétiques. Trois acidocétoses diabétiques se sont produites dans le groupe dapagliflozine, toutes chez des patients diabétiques. Bien que le nombre d'événements indésirables rénaux soit similaire entre les deux groupes, on a observé moins d'événements graves dans le groupe dapagliflozine (1,6 % contre 2,7 %,  $p = 0,009$ ).

**Tableau I.** Objectifs primaires et secondaires évalués

| Objectifs primaires                                                                                                                                                        | Objectifs secondaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Composite de mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour IC ou visite urgente résultant en l'administration de thérapie intraveineuse (diurétique ou agent vasoactif) | <p>Composite d'hospitalisation pour IC et de mortalité cardiovasculaire</p> <p>Composite du nombre total d'hospitalisations pour IC et de mortalité cardiovasculaire</p> <p>Changement au niveau du score au KCCQ</p> <p>Composite de détérioration de la fonction rénale (dialyse chronique, transplantation rénale, déclin soutenu de 50 % ou plus du DFGe ou DFGe inférieur à 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> de manière soutenue) ou de mortalité rénale et la mortalité toutes causes confondues</p> <p>Effets secondaires sérieux ou menant à l'arrêt de la médication à l'étude</p> <p>Effets secondaires d'intérêt : acidocétose diabétique, amputations, gangrène de Fournier, fractures, hypoglycémies majeures et événements dus à une déplétion volémique</p> <p>Effet après huit mois de traitement sur : pression artérielle, hémoglobine, hémoglobine glyquée, perte de poids, créatinine sérique et taux de NT-proBNP</p> |

Abréviations : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; IC : Insuffisance cardiaque; KCCQ : Kansas City cardiomyopathy questionnaire; NT-proBNP : N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

## Grille d'évaluation critique

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement?</b> OUI. La répartition aléatoire s'est effectuée avec un système web interactif permettant une répartition aléatoire 1:1, stratifiée selon la présence ou non de diabète.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?</b> OUI. Le suivi de seulement 14 patients du groupe dapagliflozine et de 20 patients du groupe placebo était incomplet au regard de l'objectif primaire. Le statut vital de deux patients du groupe placebo est inconnu. Tous ces patients ont malgré tout été pris en compte dans les analyses. Les analyses de sécurité ne tiennent compte que des patients ayant reçu une dose de dapagliflozine ou de placebo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?</b> OUI. Le suivi moyen a été d'environ 18 mois. C'est l'atteinte du nombre d'événements primaires qui a mis un terme à l'étude.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?</b> OUI. L'analyse des objectifs primaires et secondaires d'efficacité a été effectuée en ITT. Les objectifs de sécurité ont été analysés en ITT modifiée, soit pour les patients ayant reçu au moins une dose de traitement.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?</b> OUI. Le traitement était fait en double aveugle.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?</b> OUI. Les principales caractéristiques des patients de l'étude étaient similaires. La médication de base était décrite, mais sans les doses moyennes. Cette information aurait été intéressante, puisque l'on sait que l'atteinte des doses cibles améliore le devenir clinique <sup>9</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?</b> Inconnu. Peu d'information est fournie sur le traitement à l'extérieur du contexte de recherche. L'ajustement du traitement de l'IC et du DB2 était laissé à la discrétion de l'équipe traitante. Des disparités régionales peuvent donc exister, mais elles devraient être bien réparties entre les deux groupes en raison de la répartition aléatoire.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>QUELS SONT LES RÉSULTATS?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?</b> L'étude DAPA-HF a démontré une réduction des hospitalisations pour une IC et une réduction de la mortalité cardiovasculaire avec l'utilisation de la dapagliflozine. Il faut traiter 21 patients pendant environ 18 mois pour prévenir l'un ou l'autre de ces événements. On observe la plus grande réduction pour les hospitalisations pour une IC. L'effet semble aussi apparaître précocement, soit dès les premiers mois après le début du traitement. L'effet du traitement ne varie pas selon le statut diabétique du patient. En effet, on observe une réduction de 27 % du RR (IC 95 % : 0,60-0,88) pour l'objectif primaire parmi les patients qui ne sont pas atteints de DB2, résultat qui est similaire à la cohorte totale. Le traitement améliore aussi la qualité de vie des patients, puisqu'une plus grande proportion de patients a vu son score au KCCQ s'améliorer de cinq points au minimum, soit la différence jugée cliniquement significative <sup>9</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Quelle est la précision de l'effet évalué?</b> L'effet évalué est assez précis, puisque les IC 95 % sont étroits pour l'objectif primaire et les principaux objectifs secondaires.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients?</b> OUI. Les critères d'inclusion et d'exclusion de DAPA-HF sont comparables à ceux à l'étude PARADIGM, soit la dernière grande étude de médicament pour l'IC <sup>10</sup> . Les caractéristiques des patients sont similaires à celles des patients d'autres études cliniques portant sur l'IC et à celles de patients suivis en clinique d'IC au Québec <sup>10-13</sup> . De plus, l'effet évalué demeure constant dans presque tous les différents sous-groupes analysés, dont les patients non diabétiques. L'âge moyen de 66 ans, la pression artérielle de plus de 120 mmHg et la fréquence cardiaque de plus de 70 battements par minute indiquent que les patients fragiles, très âgés et ayant une maladie avancée n'étaient pas représentés en grand nombre dans l'étude. Il faut donc y aller de prudence dans l'extrapolation des résultats à ce type de patient et bien choisir les patients à qui on prescrira cette molécule.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération?</b> OUI et NON. Les éléments du composite de l'objectif primaire sont ceux habituellement utilisés dans les études portant sur l'IC. La composante de visite urgente pour l'administration d'une thérapie intraveineuse est un nouvel objectif évalué et permet la prise en compte des décompensations des patients dans les endroits ayant des cliniques d'IC, dont le but est d'éviter les hospitalisations. Un objectif de qualité de vie a aussi été inclus, le KCCQ, qui est un questionnaire validé et utilisé régulièrement pour les patients souffrant d'IC <sup>9</sup> . Toutefois, il aurait été intéressant de connaître les doses des différents médicaments utilisés en début d'étude et aussi les ajustements faits en cours de route. Puisque les iSGLT2 possèdent des propriétés diurétiques, les modifications de doses de la médication diurétique de base est une information intéressante pour le clinicien <sup>14</sup> . Par ailleurs, la collecte d'effets secondaires n'a pas été faite de manière exhaustive, puisque seuls les effets secondaires majeurs ont été colligés. Les auteurs justifient ce point en mentionnant les données de sécurité obtenues dans l'étude DECLARE-TIMI 58 <sup>2</sup> . Il aurait été intéressant de valider si le profil d'innocuité de la dapagliflozine demeurerait le même dans une population différente. |
| <b>Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs?</b> OUI. Une diminution de la mortalité et des hospitalisations pour une IC de 26 % sous l'effet de la dapagliflozine et un nombre nécessaire à traiter de 21 à environ 18 mois est un avantage majeur sur le plan clinique. De plus, une amélioration de la qualité de vie a été notée chez un plus grand nombre de patients du groupe dapagliflozine.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## Discussion

L'étude DAPA-HF a démontré une réduction de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour une IC lorsque la dapagliflozine est ajoutée à une thérapie usuelle pour des patients atteints d'IC à fraction d'éjection inférieure ou égale à 40 %, qu'ils aient ou non un DB2. Ces résultats viennent confirmer la réduction observée dans les hospitalisations pour une IC et la mortalité cardiovasculaire observée dans les études précédentes avec les iSGLT2 dans une population diabétique ayant un risque cardiovasculaire élevé<sup>2-4</sup>. La réduction du risque relatif de 26 % se compare avantageusement avec l'étude PARADIGM, qui a étudié le sacubitril-valsartan dans une population similaire et qui a démontré une réduction du composite formé de la mortalité cardiovasculaire et de l'hospitalisation pour une IC de 20 % (RR : 0,80, IC 95 % : 0,73-0,87,  $p < 0,001$ )<sup>10</sup>. La réduction du risque d'hospitalisations pour une IC se compare aussi à celle prouvée dans l'étude SHIFT, sur l'ajout de l'ivabradine pour les patients avec une IC à fraction d'éjection inférieure ou égale à 35 %<sup>11</sup>. La réduction du risque d'hospitalisations était de 26 % (RR : 0,74, IC 95 % : 0,66-0,83)<sup>11</sup>. La réduction du composite formé de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations se rapproche aussi de celle observée dans l'étude EMPHASIS-HF, avec l'éplérénone, qui a démontré une réduction de 37 % (RR : 0,63, IC 95 % : 0,54-0,74)<sup>13</sup>.

La persistance de l'effet de la dapagliflozine même pour les patients sans DB2 est sans doute le résultat le plus intéressant de l'étude. Ce résultat vient appuyer le fait que les avantages que procurent les iSGLT2 ne sont probablement pas dus à leurs effets hypoglycémisants, d'autant plus qu'un contrôle glycémique intensif n'est pas lié à une réduction du risque de développer une IC<sup>6,7,15</sup>. Dans une sous-analyse de DAPA-HF examinant l'effet de la dapagliflozine en fonction du statut diabétique (non diabétique comparé à prédiabétique et à diabétique), Petrie et coll. ont observé une réduction de la survenue des éléments de l'objectif primaire comparable entre les groupes, malgré un taux plus élevé parmi les patients diabétiques<sup>16</sup>. L'étude DEFINE-HF, une étude évaluant l'effet de la dapagliflozine sur le NT-proBNP et la qualité de vie à la 12<sup>e</sup> semaine chez 130 patients souffrant d'IC et avec une fraction d'éjection réduite n'a pas démontré de réduction significative de ce biomarqueur comparativement au placebo, mais a amélioré la qualité de vie de manière significative<sup>17</sup>. Ces résultats diffèrent de l'effet du sacubitril-valsartan ou des IECA qui diminuent respectivement de 46,7 % et de 25,3 % le NT-proBNP chez des patients souffrant d'une IC décompensée, ce qui laisse penser à un mécanisme d'action différent<sup>18</sup>. Plusieurs mécanismes d'action sont proposés pour expliquer l'efficacité des iSGLT2 en situation d'IC. Entre autres, un effet simulant le système rénine-angiotensine-aldostérone, un maintien de la fonction rénale et de l'érythropoïèse, une diminution de l'inflammation et du stress oxydatif ainsi que des effets au niveau du métabolisme et de l'utilisation de l'énergie par le myocarde sont différents mécanismes avancés<sup>5,19,20</sup>. Tous ces effets ne sont pas affectés par le statut diabétique du patient et seraient complémentaires aux traitements actuels<sup>19</sup>. Les résultats de l'étude EMPEROR-reduced, qui a étudié l'effet de l'empagliflozine comparativement au placebo pour des patients souffrant d'IC à fraction d'éjection réduite sans égard à leur statut diabétique, permettent de confirmer les

résultats obtenus par l'étude DAPA-HF<sup>21</sup>. Les patients inclus à cette étude possédaient des caractéristiques semblables à ceux de l'étude DAPA-HF, sauf pour la fraction d'éjection (un peu plus faible) et les NT-proBNP (un peu plus élevés)<sup>21</sup>. Une réduction du risque relatif de 25 % de la fréquence de l'objectif primaire composite formé par la mortalité cardiovasculaire et par une première hospitalisation pour de l'IC a été observée, ce qui est comparable aux résultats de l'étude DAPA-HF<sup>21</sup>. Encore une fois dans cette étude, le statut diabétique ne change rien à l'effet du traitement<sup>21</sup>. Les résultats d'études en cours dans une population similaire à celle de DAPA-HF et d'EMPEROR-reduced, portant sur la sotagliflozine et l'ertugliflozine, viendront ajouter de l'information sur l'utilisation des iSGLT2 pour une population sans DB2 présentant une IC<sup>22,23</sup>.

Bien que les patients devaient recevoir une thérapie médicamenteuse optimale pour être inclus dans l'étude, aucune information n'est disponible sur les doses de médicaments prises par les patients. Avec une tension artérielle de près de 120 mmHg et une fréquence cardiaque de plus de 70 battements par minute, il est possible que les doses des médicaments n'aient pas été optimisées. Il est pourtant connu que des doses plus élevées confèrent de plus grands avantages<sup>8</sup>. Par ailleurs, l'utilisation de la digoxine (19 % des patients) n'est pas conforme à la pratique québécoise, où son utilisation est moins fréquente<sup>12</sup>. De plus, il est à noter que seuls 11 % des patients recevaient le sacubitril-valsartan, bien que, depuis 2016, différentes sociétés de cardiologie recommandent son utilisation<sup>24,25</sup>. Autre fait à noter, aucune information sur l'utilisation de l'ivabradine n'est disponible. Ceci peut sans doute s'expliquer par la répartition géographique des patients, une bonne proportion venant d'Europe de l'Est et d'Amérique du Sud, où on utilise peut-être moins de médication plus coûteuse, comme le sacubitril-valsartan. Le recrutement s'étant déroulé de février 2017 à avril 2018, il se peut que le sacubitril-valsartan ait été intégré dans les pratiques régionales en cours d'étude. Malgré tout, le sous-groupe recevant le sacubitril-valsartan conserve les mêmes avantages avec la dapagliflozine que la cohorte totale. Une sous-analyse des données de DAPA-HF a été effectuée par Docherty et coll. dans le but de vérifier si l'effet de la dapagliflozine différait selon l'intensité du traitement médicamenteux de base des patients<sup>26</sup>. L'effet du traitement à la dapagliflozine pour les patients qui recevaient au moins 50 % de la dose cible d'un IECA ou d'un ARA et aussi au moins 50 % de la dose cible d'un bêtabloquant ne diffère pas de l'effet de ceux recevant moins de 50 % de la dose cible<sup>26</sup>. La prise ou non d'un ARM, de digoxine ou le port d'un cardiostimulateur ne faisaient pas non plus varier les résultats<sup>26</sup>. Ces résultats permettent d'apaiser les inquiétudes potentielles sur le traitement de base des patients dans l'étude DAPA-HF.

Du côté de l'applicabilité des résultats, l'utilisation de la dapagliflozine pour les patients DB2 ayant atteint leur cible glycémique ou pour les patients sans DB2 sera limitée pour le moment par le remboursement offert par les différentes assurances médicaments. Peu de patients très âgés, frères ou avec plusieurs comorbidités étaient inclus dans l'étude DAPA-HF. Au début de l'année 2020, Martinez et coll. ont publié une sous-analyse de DAPA-HF pour examiner les effets

de la dapagliflozine en fonction de l'âge des patients<sup>27</sup>. Environ 24 % des patients de DAPA-HF avaient au moins 75 ans, soit 1149 patients. Les résultats de l'objectif primaire pour ces patients demeuraient constants comparativement aux autres strates d'âge (moins de 55 ans, 55 à 64 ans, 65 à 74 ans) et avec les résultats de la cohorte totale de DAPA-HF, soit un risque relatif 0,68 avec un IC 95 % : 0,53-0,88<sup>27</sup>. Cependant, le taux d'incidence des effets indésirables rénaux et secondaires à une déplétion volémique était plus élevé chez les 75 ans et plus<sup>27</sup>. Ces effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe placebo (effet secondaire rénal : 10,6 %, déplétion volémique : 1,7 %) que dans le groupe dapagliflozine (effet secondaire rénal : 6,8 %, déplétion volémique : 1,2 %)<sup>27</sup>.

Par ailleurs, aucune information sur les ajustements de doses des autres médicaments effectués en cours d'étude n'est disponible. Il faudra choisir avec prudence les patients pour qui on veut entreprendre ce traitement et effectuer une surveillance biochimique et clinique afin de s'assurer de la sécurité de l'utilisation de cette molécule comportant des effets secondaires potentiels sérieux<sup>2-5,28</sup>. Bien que les auteurs de DAPA-HF mentionnent qu'aucun effet secondaire n'a été plus fréquent dans le groupe dapagliflozine, les effets secondaires qui n'étaient pas considérés comme d'intérêt n'étaient pas colligés de manière systématique, ce qui réduit la portée de cette affirmation.

Il reste à savoir quelle place sera faite aux iSGLT2 dans les prochaines lignes directrices concernant l'IC. Les données robustes de mortalité et de morbidité de DAPA-HF et la complémentarité possible des mécanismes d'action laissent présager que ce sera en ajout aux traitements de base actuels que sont les IECA, ARM et bêta-bloquants. Des données sur le remodelage cardiaque seront nécessaires avant que la dapagliflozine soit préférée au sacubitril-valsartan, lequel augmente la fraction d'éjection du ventricule gauche<sup>29</sup>. La Société canadienne de cardiologie a émis un avis en début 2020 recommandant la prise de dapagliflozine par les

patients diabétiques ayant une fraction d'éjection de 40 % ou moins avec des symptômes légers à modérés. Cette recommandation est conditionnelle à l'approbation par Santé Canada de l'utilisation de la dapagliflozine pour les patients non diabétiques<sup>30</sup>. Le prix de 2,45 \$ par jour de la dapagliflozine se compare avantageusement aux 7,24 \$ par jour du sacubitril-valsartan et pourra permettre son utilisation préférentielle dans les situations où les coûts des traitements sont un enjeu majeur, bien qu'il s'ajoute aux nombreux autres traitements des patients atteints d'IC<sup>31</sup>.

## Conclusion

Lorsqu'on l'utilise en plus des traitements usuels de l'IC à fraction d'éjection réduite, la dapagliflozine réduit la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour de l'IC. Ces résultats ouvrent la porte à l'utilisation de la dapagliflozine comme traitement de l'IC, sans égard au statut diabétique du patient. Étant donné le manque d'informations sur les doses de médicaments au début de l'étude, le faible nombre de patients atteints d'une maladie avancée ou frêles ainsi que les ajustements nécessaires en cours de traitement, il importe d'être prudent dans la généralisation des résultats et d'effectuer un suivi adéquat suite au début de ce traitement.

## Financement

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

## Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Vincent Leclerc est rédacteur associé de *Pharmactuel*. L'auteur n'a déclaré aucun autre conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Références

- McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et coll. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et coll. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et coll. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N et coll. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJ, Charytan DM et coll. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of anovel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017;2:1025-9.
- Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, Hehnke U, Kaspers S, George JT et coll. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation* 2018;138:1904-7.
- Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz, Massie BM et coll. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-8.
- Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1245-55.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et coll. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A et coll. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
- Lafamme E, Vachon A, Gilbert S, Boisvert J, Leclerc V, Bernier M et coll. Usefulness of a titration algorithm for *de novo* users of sacubitril/valsartan in a tertiary centre heart failure clinic. *Cardiovasc J Afr* 2018;29:352-6.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H et coll. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
- Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:78-89.
- Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, Biondi-Zoccai G, MacDonald MR, Petrie MC et coll. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J* 2011;162:938-48.
- Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlavek J et coll. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patient with heart failure with and without diabetes. *JAMA* 2020;323:1353-68.
- Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE et coll. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation* 2019;140:1463-76.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI,

- Ambrosy AP, McCague K et coll. Angiotensin-neprylsin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Eng J Med* 2018; 380:539-48.
19. Butler J, Hamo CE, Filippatos G, Pocock SJ, Bernstein RA, Brueckmann M et coll. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1390-400.
  20. Lan NS, Fegan PG, Yeap BB, Dwivedi G. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. *ESC Heart Fail* 2019;6:927-35.
  21. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et coll. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Eng J Med* 2020;385:1413-24.
  22. U.S. National Library of Medicine. Effect of ertugliflozin on cardiac function in diabetes (ERTU-GLS). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03717194> (site visité le 20 décembre 2019).
  23. U.S. National Library of Medicine. Effect of sotagliflozin on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes post worsening heart failure (SOLOIST-WHF Trial). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03521934> (site visité le 20 décembre 2019).
  24. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et coll. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
  25. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A et coll. 2017 comprehensive update of the canadian cardiovascular society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol* 2017;33:1342-433.
  26. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA et coll. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J* 2020; 41:2379-92.
  27. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, Petrie MC, Chiang CE, Tereshchenko S et coll. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age. *Circulation* 2020;141:100-11.
  28. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S et coll. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4365.
  29. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, Felker M, Maisel AS, McCague K et coll. Association of change in N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA* 2019;322:1085-95.
  30. O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetta N et coll. CCS/CHFS heart failure guidelines: clinical trial update on functional mitral regurgitation, SGLT2 inhibitors, ARNI in HFpEF, and tafamidis in amyloidosis. *Can J Cardiol* 2020;36:159-69.
  31. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments : mise à jour le 18 décembre 2019. [en ligne] [http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste\\_med/2019/liste\\_med\\_2019\\_05\\_23\\_fr.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/2019/liste_med_2019_05_23_fr.pdf) (site visité le 30 décembre 2019).

# Étude PHOENIX : essai contrôlé à répartition aléatoire comparant l'accouchement précoce planifié à la prise en charge habituelle de la pré-éclampsie entre 34 et 36<sup>6/7</sup> semaines

Sophie-Camille Hogue<sup>1,2</sup>, Pharm.D., Geneviève Brassard<sup>1,2</sup>, Pharm.D., Flora Chen<sup>1,2</sup>, Pharm.D., Laurence Gaudet<sup>1,3</sup>, Pharm.D., Ema Ferreira<sup>4,5</sup>, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D., FCSHP, FOPQ

<sup>1</sup>Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 29 mars 2020; Accepté après révision par les pairs le 22 juin 2020

**Titre :** *Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomized controlled trial.* Lancet 2019;394:1181–90<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszczak E et coll. pour le groupe d'investigateurs PHOENIX (*Pre-eclampsia in hospital: early induction or expectant management*).

**Commanditaires :** Le National Institute for Health Research a financé cette étude.

**Cadre de l'étude :** La pré-éclampsie est une condition spécifique à la grossesse, pouvant progresser vers une atteinte multisystémique caractérisée par le développement d'hypertension artérielle (HTA) et de protéinurie dès 20 semaines de gestation<sup>2</sup>. Le moment optimal à prévoir pour l'accouchement des femmes présentant une pré-éclampsie entre 34 et 36<sup>6/7</sup> semaines demeure indéterminé<sup>2</sup>. Wang et coll. se sont intéressés à l'efficacité et à la sécurité de l'accouchement planifié comparativement à la prise en charge usuelle, soit une surveillance rapprochée jusqu'à 37 semaines de gestation<sup>3</sup>. L'étude a démontré que l'accouchement précoce diminuait le risque de complications maternelles, sans pouvoir conclure au sujet de l'impact d'un tel accouchement sur le nouveau-né. Une méta-analyse Cochrane de Cluver et coll. s'est également intéressée à ce sujet dans une revue systématique de 2017<sup>4</sup>. Les résultats sont semblables à ceux de Wang et coll.<sup>3</sup>.

La présente étude vise donc à évaluer si un accouchement précoce des femmes atteintes de pré-éclampsie entre 34 et 36<sup>6/7</sup> semaines diminue l'incidence de complications maternelles, sans engendrer de conséquences négatives néonatales comparativement à la prise en charge usuelle.

**Protocole de recherche :** Il s'agit d'un essai contrôlé à répartition aléatoire, sans insu, comparant deux groupes de traitement en parallèle dans 46 hôpitaux anglais et gallois. Les analyses statistiques des résultats maternels et néonataux ont été réalisées en intention de traiter. Une analyse *per protocole* des résultats néonataux a également été effectuée. L'objectif primaire composite maternel visait une réduction de risque de 25 %. Quant à l'objectif primaire néonatal, le choix s'est porté sur une marge de non-infériorité de 10 % et de 8 % selon la puissance à atteindre.

**Patients :** Les femmes admissibles à la répartition aléatoire devaient être âgées d'au moins 18 ans, être entre 34 et 36<sup>6/7</sup> semaines de grossesse, fournir leur consentement écrit et avoir reçu un diagnostic de pré-éclampsie ou de pré-éclampsie surajoutée, tel que la définit l'International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) (tableau I)<sup>6</sup>. La grossesse devait être simple ou gémellaire (dichoriale diamniotique), dont au moins l'un des fœtus était viable. Les femmes ayant un accouchement déjà planifié dans les 48 heures suivantes étaient exclues. Un algorithme de minimisation a été utilisé pour assurer l'équilibre entre les groupes. Il comprenait : la grossesse simple ou gémellaire, la sévérité de l'HTA dans les 48 heures avant l'entrée dans l'étude, le nombre de grossesses antérieures, l'antécédent de césarienne et l'âge gestationnel.

**Interventions :** Les participantes ont été réparties aléatoirement et en toute sécurité selon un ratio 1:1 dans le groupe intervention, soit un accouchement vaginal ou une césarienne dans les 48 heures, ou dans le groupe témoin, soit la prise en charge habituelle selon les lignes directrices du National Institute for Health and Care Excellence. Celles-ci recommandent de choisir le moment de l'accouchement qui permet de réduire la morbidité maternelle et néonatale<sup>7</sup>.

Pour toute correspondance : Sophie-Camille Hogue, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, CANADA; Téléphone : 514 345-4603; Courriel : [sophie-camille.hogue.hsj@ssss.gouv.qc.ca](mailto:sophie-camille.hogue.hsj@ssss.gouv.qc.ca)

**Tableau I.** Définitions de la pré-éclampsie et de la pré-éclampsie surajoutée selon l'ISSHP

| Pré-éclampsie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Pré-éclampsie surajoutée                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypertension gestationnelle (survenue après 20 semaines de grossesse) accompagnée d'au moins une des conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéinurie</li> <li>• Dysfonction d'un organe maternel : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale aiguë</li> <li>• Atteinte hépatique avec ou sans douleur épigastrique</li> <li>• Complications neurologiques</li> <li>• Complications hématologiques</li> </ul> </li> <li>• Dysfonction placentaire</li> </ul> | Hypertension prégrossesse accompagnée de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysfonction d'un organe maternel compatible avec la pré-éclampsie</li> </ul> |

**Points évalués :** Cette étude évaluait deux objectifs primaires à court terme. L'objectif primaire composite maternel de morbidité comportait des éléments du modèle *fullPIERS*, un modèle validé de prédiction des complications maternelles dans les 48 heures après une admission pour une pré-éclampsie (tableau II), et une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 160 mmHg à tout moment après la répartition aléatoire<sup>8,9</sup>. L'objectif primaire néonatal était constitué d'un objectif composite à court terme et d'un objectif à long terme. L'objectif néonatal à court terme comprenait une mort périnatale, une mort néonatale, soit dans les sept jours après l'accouchement, et l'admission à une unité de soins néonatale. Aucun objectif à long terme n'a été évalué dans cette étude. Les objectifs secondaires maternels et néonataux évalués sont présentés dans le tableau III.

**Résultats :** Parmi les 4498 femmes évaluées initialement entre le 29 septembre 2014 et le 10 décembre 2018, 1606 étaient admissibles. Des 901 femmes qui ont accepté de participer à l'étude, 450 ont été réparties dans le groupe intervention et 451 dans le groupe témoin. La plupart des caractéristiques des deux groupes étaient semblables. Cependant, les femmes du groupe intervention présentaient légèrement moins d'antécédents de pré-éclampsie et de prescription d'aspirine, bien que les groupes aient été jugés similaires par les auteurs. Seules trois femmes ont été perdues au suivi.

La proportion de femmes ayant subi un événement de l'objectif primaire composite était significativement plus faible dans le groupe intervention (65 %) que dans le groupe témoin (75 %; risque relatif ajusté [RR] : 0,86; IC 95 % : 0,79-0,94,  $p = 0,0005$ ). Cette étude a démontré une réduction significative du risque relatif à deux éléments du résultat composite, soit une complication du *fullPIERS* (15 % des femmes du groupe intervention et 20 % des femmes du groupe témoin; RR : 0,76; IC 95 % : 0,59-0,98) ou une PAS supérieure ou égale à 160 mmHg (60 % des femmes du groupe intervention et 69 % des femmes du groupe témoin; RR : 0,85; IC 95 % : 0,77-0,94). À part deux femmes ayant eu un travail spontané, toutes les femmes du groupe intervention ont suivi la procédure prévue, mais 120 patientes n'ont pas reçu l'intervention dans les délais prévus. Dans le groupe intervention, l'induction pour 327 femmes (73 %) a débuté dans les 48 heures après leur admission. Dans le groupe témoin, 244 femmes (54 %) avaient une indication médicale pour accoucher avant 37 semaines et seulement deux femmes ont accouché avant ce nombre de semaines.

Une plus faible proportion de femmes du groupe intervention ont progressé vers une pré-éclampsie sévère (RR : 0,86; IC 95 % : 0,79-0,94). La proportion de femmes qui ont reçu des antihypertenseurs était plus faible dans le groupe intervention (RR : 0,95; IC 95 % : 0,91-0,99). La proportion de décollements placentaires était identique dans chaque groupe (RR : 1,00; IC 95 % : 0,37-2,67).

La proportion de nouveau-nés ayant subi au moins un événement compris dans l'objectif composite primaire néonatal dans le groupe avec un accouchement planifié était significativement plus grande que dans le groupe témoin, autant dans l'analyse en intention de traiter (RR : 1,26; IC 95 % : 1,08-1,47,  $p = 0,0034$ ) que *per protocole* (RR : 1,40; IC 95 % : 1,18-1,66,  $p < 0,0001$ ).

Aucune mortinaissance ou mortalité néonatale n'a été recensée. Davantage de nouveau-nés du groupe intervention ont été admis dans une unité néonatale comparativement au groupe témoin (RR : 1,26; IC 95 % : 1,08-1,47), principalement pour une prématurité (42 % groupe planifié; 25 % groupe témoin). Les autres causes d'admission ont été répertoriées sans montrer de différence importante entre les groupes. Pour les autres objectifs secondaires néonataux, aucune différence n'a été détectée entre les groupes. Les résultats sont similaires pour l'analyse *per protocole*.

Quant aux résultats maternels, plusieurs analyses de sous-groupes ont été réalisées, dont le nombre de grossesses antérieures, la sévérité de l'HTA 48 heures avant l'accouchement, l'âge gestationnel et la grossesse simple ou gémellaire. Les tests d'association étaient tous non significatifs, ce qui démontre qu'aucun sous-groupe ne diffère de la population à l'étude.

Ces mêmes analyses de sous-groupes ont été réalisées en intention de traiter et en *per protocole* pour les résultats néonataux. Elles n'ont montré aucune différence significative par rapport à la population à l'étude.

**Tableau II.** Objectifs primaires maternels et néonataux évalués

|                     | Objectifs maternels                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Objectifs néonataux                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Résultats primaires | <ol style="list-style-type: none"> <li>PAS supérieure à 160 mmHg</li> <li>Complications maternelles du <i>fullPIERS</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>Mortalité</li> <li>Système nerveux central (éclampsie, &lt; 13 sur l'échelle de Glasgow, accident vasculaire cérébral ou atteinte ischémique transitoire ou réversible, cécité corticale, décollement de la rétine ou encéphalopathie postérieure réversible)</li> <li>Cardiorespiratoire (prise d'inotrope positif, trois antihypertenseurs parentéraux, ischémie myocardique ou infarctus, saturation en oxygène &lt; 90 %, fraction <math>\geq</math> 50 % d'oxygène inspiré durant &gt; d'une heure, intubation autre que pour la césarienne ou l'œdème pulmonaire)</li> <li>Hématologique (transfusion ou plaquettes &lt; <math>50 \times 10^9</math> par L sans transfusion)</li> <li>Hépatique (dysfonction ou rupture, hématome)</li> <li>Rénal (dialyse ou insuffisance rénale aiguë avec créatinine &gt; 150 <math>\mu\text{mol/L}</math> ou &gt; 200 <math>\mu\text{mol/L}</math> en cas de maladie rénale existante)</li> <li>Décollement placentaire</li> </ol> </li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Court terme : <ol style="list-style-type: none"> <li>Décès néonataux (&lt; sept jours de vie)</li> <li>Décès néonataux</li> <li>Admissions en néonatalogie</li> </ol> </li> <li>Long terme : <ol style="list-style-type: none"> <li>Développement neurocognitif à deux ans selon le <i>PARCA-R</i><sup>10</sup></li> </ol> </li> </ol> |

Abréviations : *PARCA-R* : Parent report of children's abilities-revised; *PAS* : pression artérielle systolique

**Tableau III.** Objectifs secondaires maternels et néonataux

|                       | Objectifs maternels                                                                                                                                                                                                                                                   | Objectifs néonataux                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Résultats secondaires | Éléments individuels du <i>fullPIERS</i><br>Utilisation d'antihypertenseurs<br>Progression vers pré-éclampsie sévère<br>Moment et type d'accouchement<br>Maladie thromboembolique<br>Indications supplémentaires pour provoquer le travail<br>Décollement placentaire | Mortinaiissance<br>Mortalité néonatale (< sept jours)<br>Mortalité avant le congé<br>Admission en néonatalogie<br>Nuits par catégorie de soins<br>Nuits à l'hôpital<br>Poids à la naissance et percentile<br>Âge gestationnel<br>Score <i>Apgar</i> à cinq minutes<br>pH ombilical artériel et veineux<br>Oxygénothérapie avant le congé<br>Jours sous oxygénothérapie<br>Soutien respiratoire<br>Autre indication ou raison d'admission en néonatalogie<br>Ressources utilisées |

## Grille d'évaluation critique d'un article

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire aux groupes de traitement?</b> OUI. La répartition aléatoire a été réalisée selon un ratio 1:1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?</b> OUI. Les auteurs ont choisi des analyses en intention de traiter.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?</b> OUI. Les données proviennent des dossiers médicaux au congé. Une étude évaluant la qualité de vie liée à la santé est en cours avec un suivi prévu deux ans plus tard, mais les résultats n'ont pas encore été publiés.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?</b> OUI. Les résultats primaires et secondaires ont été analysés en intention de traiter. Le résultat primaire périnatal a aussi été analysé en <i>per protocole</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?</b> NON. Cela serait impossible étant donné la nature de l'intervention.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?</b> OUI. Les caractéristiques des femmes étaient similaires, sauf en ce qui concerne les antécédents de pré-éclampsie, donc la prescription d'aspirine était plus fréquente dans le groupe témoin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?</b> Inconnu. Il est impossible de savoir s'il y a eu des interventions différentes entre les deux groupes selon les informations données par les auteurs.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>QUELS SONT LES RÉSULTATS?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?</b> Pour les résultats maternels, l'accouchement précoce planifié était supérieur de manière statistiquement significative à la prise en charge anticipée (différence absolue de 10 %), mais pour les résultats néonataux, il était inférieur. L'article ne mentionne pas le nombre de sujets à traiter ; il serait de 10 patientes pour prévenir un événement du composite de l'objectif maternel principal.                                                                                                                                                                          |
| <b>Quelle est la précision de l'effet évalué?</b> Bien que certains IC 95 % frôlaient la valeur nulle, les IC 95 % étaient étroits, donc précis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?</b> OUI. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient peu restrictifs. L'étude était multicentrique et présentait une forte proportion de femmes caucasiennes. La définition de la pré-éclampsie et de la pré-éclampsie surajoutée par l'ISSHP est similaire à celle de la Société canadienne d'hypertension <sup>11</sup> . La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada recommande une conduite similaire au groupe témoin dans l'étude <sup>12</sup> . Ainsi, la population de femmes et les interventions sont similaires à ce qui existe au Québec. |
| <b>Tous les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils été pris en considération?</b> OUI. Les auteurs utilisaient les résultats multisystémiques du modèle <i>fullPIERS</i> pour évaluer la morbidité maternelle et plusieurs indicateurs pour l'évaluation de la morbidité néonatale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs?</b> L'étude a démontré une réduction significative du risque de complications maternelles et de PAS supérieure à 160 mmHg. Quant à la morbidité néonatale, l'étude a démontré que l'accouchement précoce augmentait le risque d'admission à l'unité néonatale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## Discussion

Cette étude est pertinente étant donné la rareté de la littérature scientifique médicale portant sur les conséquences maternelles, surtout néonatales, d'un accouchement précoce sur les femmes souffrant de pré-éclampsie entre 34 et 36<sup>6/7</sup> semaines. L'étude PHOENIX a démontré qu'un accouchement précoce cause moins de complications maternelles que la prise en charge usuelle. L'objectif primaire composite évaluait tous les éléments du modèle *fullPIERS*, en plus de la PAS. Pris individuellement, ces objectifs restent statistiquement en faveur du groupe intervention. Wang et coll. ont rapporté une diminution significative des complications maternelles, de la pression artérielle et du besoin d'antihypertenseur lorsqu'on procédait à un accouchement planifié des femmes atteintes de pré-éclampsie après la 34<sup>e</sup> semaine de grossesse<sup>3</sup>. Une méta-analyse Cochrane de Cluver et coll. a également vu une diminution du risque de mortalité et de morbidité maternelles dans le groupe ayant accouché précocement<sup>4</sup>.

L'étude mentionne que l'accouchement précoce entraînerait au moins une conséquence néfaste pour les nouveau-nés. Cependant, la seule différence significative observée entre les deux groupes est le nombre d'admissions à l'unité néonatale qui s'explique, en partie, par la prématurité. Les lignes directrices anglaises ne recommandent pas l'admission en néonatalogie d'un nouveau-né en bonne santé, né à plus de 34 semaines de grossesse. Elles proposent plutôt d'y

admettre les nouveau-nés qui présentent une certaine morbidité néonatale<sup>7</sup>. Pourtant, dans la pratique réelle, les résultats démontrent que les cliniciens admettent souvent les nouveau-nés sur la seule base de la prématurité. Ainsi, l'étude mentionne que l'accouchement planifié augmente le risque d'admission du nouveau-né en néonatalogie, sans démontrer d'augmentation des conséquences indésirables néonatales. L'impact clinique réel de l'accouchement planifié reste donc inconnu. D'ailleurs, dans leur étude, les auteurs du groupe Cochrane n'ont pas pu tirer de conclusion significative par rapport à l'objectif composite de mortalité et de morbidité néonatales<sup>4</sup>. Cependant, les résultats ont démontré une augmentation du risque de détresse respiratoire et du nombre d'admissions aux soins intensifs néonataux dans le groupe intervention. L'étude de Wang et coll., quant à elle, ne comportait pas de conclusion portant sur l'incidence des complications néonatales lors d'un accouchement entre 34 et 37 semaines de grossesse<sup>3</sup>.

Les forces de l'étude qu'il faut mentionner concernent l'absence de changements apportés au protocole ainsi que la taille de l'échantillon, considérablement supérieure à celles des études similaires. Le recrutement multicentrique était également pertinent, puisqu'il permet l'extrapolation des résultats. D'ailleurs, le protocole utilisé suit les recommandations internationales. La marge de non-infériorité choisie semble adéquate étant donné la différence de 11 % détectée pour la mortalité et les décès néonataux

entre le groupe accouchement précoce et le groupe de prise en charge usuelle dans une étude Cochrane de 2018, qui évaluait l'impact du type de prise en charge des femmes atteintes de pré-éclampsie sévère entre 24 et 34 semaines de gestation<sup>5</sup>. Finalement, les résultats obtenus dans la présente étude concordent avec ceux observés dans la littérature publiée jusqu'à ce jour.

Cependant, cette étude comporte certaines limites. Des biais de performance et de détection étaient possibles, puisqu'il s'agissait d'une étude ouverte. La répartition aléatoire était communiquée directement à la patiente et l'attribution au groupe était faite en mode libre. De plus, les auteurs n'ont pas décrit les traitements concomitants utilisés, ce qui aurait pu influencer les résultats maternels et néonataux. Par ailleurs, le groupe intervention présentait moins d'antécédents de pré-éclampsie et de prescription d'aspirine que le groupe témoin. Ceci aurait pu influencer les résultats en faveur du groupe de l'accouchement planifié, étant donné que le risque de base de ces femmes était inférieur à celui des femmes du groupe témoin. Par ailleurs, cette étude portait sur des patientes atteintes de pré-éclampsie sévère et non sévère sans en faire la distinction. Il faut donc interpréter les résultats avec précaution. Ensuite, il semble qu'il a été difficile de choisir des objectifs maternels qui reflètent adéquatement les manifestations multisystémiques de la pré-éclampsie. En outre, l'objectif composite néonatal comprenait des indicateurs d'impacts différents. Aucune mesure validée ne fait actuellement consensus au sujet de la morbidité néonatale.

Finalement, le nombre de complications maternelles et néonatales était plus élevé que prévu. Néanmoins, les auteurs ont mentionné que cela n'avait pas influencé les résultats. De plus, les auteurs ont fait preuve de transparence en expliquant les raisons pour lesquelles ils n'ont pas procédé à de multiples tests statistiques d'ajustement pour les facteurs confondants. Les tests multiples sont controversés, parfois même critiqués et peuvent entacher la validité interne de la méthodologie<sup>13</sup>.

## Conclusion

L'étude PHOENIX a démontré que l'accouchement précoce réduit la survenue de complications maternelles de la pré-éclampsie entre 34 et 36<sup>6/7</sup> semaines comparativement à la prise en charge actuelle, sans démontrer de non-infériorité pour les conséquences néonatales. Étant donné les caractéristiques de l'étude et de la population, il est possible d'appliquer ces conclusions à la population nord-américaine. Cependant, il faut être prudent dans l'interprétation des résultats, car la progression de l'hypertension en pré-éclampsie sévère aurait pu affecter le score composite maternel. Certains aspects de l'étude devraient faire l'objet de davantage de recherche, comme les impacts précis de l'accouchement précoce sur le nouveau-né. Cette étude permet toutefois de combler un manque dans la littérature et de favoriser une discussion plus éclairée avec les patientes atteintes de pré-éclampsie entre 34 et 36<sup>6/7</sup> semaines.

## Financement

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

## Conflits d'intérêts

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

## Remerciements

Cet article a été rédigé dans le cadre du cours de communication scientifique de la maîtrise en pharmacothérapie avancée de l'Université de Montréal. Les auteurs remercient Louise Mallet et Christine Hamel, responsables de ce cours. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

## Références

1. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszcak E et coll. Planned early delivery or expectant management for late pre-term pre-eclampsia (PHOENIX): a randomized controlled trial. *Lancet* 2019;394:1181-90.
2. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.
3. Wang Y, Hao M, Sampson S, Xia J. Elective delivery versus expectant management for pre-eclampsia : a meta-analysis of RCT. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295:607-22.
4. Cluver C, Novikova N, Koopmans CM, West HM. Planned early delivery versus expectant management for hypertensive disorders from 34 weeks gestation to term (Review). *Cochrane Database Syst. Rev* 2017;1(CD009273).
5. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Moussa M, Ali HSM, Walker KF. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation (Review). *Cochrane Database Syst. Rev* 2018;10(CD003106).
6. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Ananth Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S et coll. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:291-310.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. [en ligne] <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107> (site visité le 21 janvier 2020).
8. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton PF, Côté AM et coll. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet* 2011;377:219-27.
9. Ukah UV, Payne B, Karjalainen H, Kortelainen E, Seed PT, Conti-Ramsden FI et coll. Temporal and external validation of the fullPIERS model for the prediction of adverse maternal outcomes in women with pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2019;15:42-50.
10. Johnson S, Bountziouka V, Brocklehurst P, Linsell L, Marlow N, Wolke D et coll. Standardisation of the parent report of children's abilities-revised (PARCA-R): a norm-referenced assessment of cognitive and language development at age 2 years. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:705-12.
11. Butalia S, Audibert F, Côté AM, Firoz T, Logan AG, Magee LA et coll. Hypertension Canada's 2018 guidelines for the management of hypertension in pregnancy. *Can J Cardiol* 2018;34:526-31.
12. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:416-38.
13. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990;1:43-6.

# Thrombocytopénie induite par l'héparine : mise à jour par les lignes directrices de l'American Society of Hematology

Pierre Lemieux<sup>1</sup>, B.Pharm., M.Sc., BCOP

<sup>1</sup>Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Centre hospitalier universitaire régional, Trois-Rivières (Québec) Canada

Reçu le 5 décembre 2019; Accepté après révision par les pairs le 17 mai 2020

## Résumé

**Objectif :** Le présent article vise à décrire l'algorithme de l'évaluation et de la prise en charge d'un patient soupçonné de souffrir d'une thrombocytopénie induite par l'héparine et à discuter des caractéristiques des anticoagulants utilisés pour le traitement de cette affection.

**Sources des données et sélections des études :** Les lignes directrices de 2018 de l'American Society of Hematology ainsi que les références qui y sont incluses constituent la source principale d'information pour la rédaction de cet article.

**Revue du sujet traité :** L'évaluation initiale d'un patient suspecté de présenter une thrombocytopénie induite par l'héparine débute par le calcul du score 4T, qui doit être confirmé par un dosage immunologique et un test fonctionnel. La prise en charge nécessite l'arrêt de l'héparine et l'initiation d'une anticoagulation sans héparine dès qu'une probabilité modérée à élevée de thrombocytopénie induite par l'héparine est établie. Les choix possibles en remplacement de l'héparine sont l'argatroban, la bivalirudine, le danaparoïde, le fondaparinux et les anticoagulants oraux directs. Les données d'efficacité et d'innocuité sont grandement variables et difficilement comparables en raison des différents types d'études, des populations et des principaux paramètres d'évaluation. Un relais pour une thérapie orale avec un antagoniste de la vitamine K ou un anticoagulant oral direct est possible si on respecte certaines directives. La durée de l'anticoagulation pour une thrombocytopénie isolée induite par l'héparine doit s'étendre au moins jusqu'à la récupération des plaquettes et peut se prolonger jusqu'à trois mois.

**Conclusion :** De nouvelles avenues thérapeutiques sont incluses dans les plus récentes recommandations de l'American Society of Hematology. Ces agents possèdent des propriétés pharmacologiques distinctes qui permettront aux cliniciens d'adapter plus facilement leur choix thérapeutique au regard des caractéristiques de leurs patients.

**Mots-clés :** Anticoagulants oraux directs, argatroban, bivalirudine, danaparoïde, fondaparinux, thrombocytopénie induite par l'héparine

## Introduction

La publication des lignes directrices sur la thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) de l'American Society of Hematology (ASH) en 2018 s'inscrit dans le cadre d'un travail concerté pour la mise à jour des recommandations sur les thromboembolies veineuses (TEV)<sup>1</sup>. Pour arriver à ses fins, l'ASH a réuni plus de 200 experts afin de produire dix lignes directrices portant sur différents aspects de la TEV. Au moment d'écrire ces lignes, sept lignes directrices ont été publiées. Elles portent sur la prophylaxie pour les patients médicaux et chirurgicaux, le diagnostic, le traitement anticoagulant, la TIH, la grossesse et la pédiatrie, alors que trois autres concernant le traitement, le cancer et la thrombophilie sont en cours de préparation.

Ces lignes directrices ont été élaborées à l'aide de l'approche GRADE<sup>2,3</sup>. Cette approche permet d'évaluer la qualité des preuves en considérant chacun des résultats séparément

ainsi que l'amplitude de l'effet mesuré. Elle assure un processus systématique et transparent. La préparation d'une recommandation sur chacune des interventions dans ce type de démarche implique également un jugement sur les ressources utilisées, la faisabilité, l'acceptabilité, l'équité et les valeurs et préférences du patient. Il en résulte deux principaux types de recommandations, fortes ou conditionnelles, sur lesquelles les cliniciens peuvent se baser pour prendre leur décision.

## Sources des données et sélection des études

Basé principalement sur lignes directrices de 2018 de l'ASH, le présent article vise à décrire l'algorithme de l'évaluation et de la prise en charge d'un patient qui semble présenter une TIH et à discuter des caractéristiques des anticoagulants utilisés pour le traitement de cette affection<sup>1</sup>.

Pour toute correspondance : Pierre Lemieux, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, 1991, boulevard du Carmel, Trois-Rivières (Québec) G8Z 3R9, CANADA; Téléphone : 819 697-3333 poste 69860; Courriel : pierre.lemieux@ssss.gouv.qc.ca

## Revue du sujet traité

La TIH affecte moins de 0,1 % à 7 % des personnes exposées à l'héparine. Les proportions diffèrent en fonction du type d'héparine, de la durée de l'exposition à l'héparine et du type de patient. En effet, le risque de TIH est dix fois plus élevé en présence d'héparine non fractionnée (HNF) par rapport à une héparine de faible poids moléculaire (HFPM). La TIH survient également chez 2 à 3 % des patients recevant une héparine durant au moins six jours alors qu'elle est significativement moins fréquente avec un traitement de plus courte durée. Les patients chirurgicaux sont aussi trois fois plus exposés à ce risque que les patients médicaux. La thrombose (veineuse, artérielle ou microvasculaire) est la complication la plus fréquente et touchera un tiers et même la moitié des patients présentant une TIH. Sans traitement, la TIH est associée à un risque quotidien de 5 à 10 % de TEV, d'amputation et de décès<sup>1</sup>.

La pathogenèse des TIH débute lorsque des plaquettes activées, par exemple par une infection ou une chirurgie, relâchent des facteurs plaquettaire 4 (*platelet factor 4* [PF4]). Les PF4 sont positivement chargés et forment des complexes avec la structure polyanionique de l'héparine. Les complexes ainsi formés peuvent être ensuite reconnus par des anticorps Immunoglobuline G (IgG) qui activent des monocytes et d'autres plaquettes au moyen respectivement des récepteurs FCγRI et FCγRIIa. L'activation et l'agrégation plaquettaire générées de cette façon sont responsables de la diminution de plus de 50 % des plaquettes caractéristiques d'une TIH. La production de thrombine par les plaquettes et les monocytes activés est responsable de l'état prothrombotique et des complications liées à la TIH<sup>4</sup>. Cette production est également accentuée par l'altération des cellules endothéliales.

L'évolution d'une TIH se déroule en quatre phases (tableau I)<sup>5</sup>. La phase aiguë débute au moment du diagnostic et se poursuit jusqu'à la récupération plaquettaire. Dans 90 % des cas, cette récupération se produit durant les sept jours qui suivent l'arrêt de l'héparine<sup>6</sup>. La phase subaiguë A se déroule entre la récupération plaquettaire et le moment où le test fonctionnel devient négatif, soit une médiane de 50 jours après la cessation de l'agent en cause. La phase subaiguë B survient ensuite et prend fin lorsque le dosage immunologique devient négatif, soit une médiane de 85 jours à partir de l'arrêt de l'héparine<sup>7</sup>. Finalement, la dernière phase qui apparaît est celle de la TIH distante.

À des fins de clarté, l'expression « TIH confirmée » dans les recommandations de l'ASH désigne un diagnostic validé par la présence d'un dosage immunologique et d'un test fonctionnel positifs ou alors d'un dosage immunologique fortement positif (p. ex. > 2 unités de densité optique). Le dosage immunologique détecte la présence d'anticorps anti-PF4/héparine circulants alors que le test fonctionnel mesure la capacité de ces anticorps à se lier et à activer les plaquettes. Il faut toutefois noter que la définition d'une TIH confirmée peut varier selon les études évaluant les différents anticoagulants non héparinés. Une TIH suspectée renvoie à une situation pour laquelle on redoute une TIH, par exemple par la présence d'un score 4T élevé, qui n'est pas confirmé ou infirmé par un dosage immunologique ou un test fonctionnel. Enfin, la TIH isolée fait référence à un diagnostic

de TIH confirmée sans qu'il y ait présence d'un événement thromboembolique artériel ou veineux, à l'opposé d'une TIH avec thrombose.

### Dépistage des patients asymptomatiques

Les lignes directrices de l'ASH définissent trois catégories de risque pour les patients : faible (risque de TIH de moins de 0,1 %), intermédiaire (risque de TIH de 0,1 à 1 %) et élevé (risque de TIH de plus de 1 %)<sup>1</sup>. Dans la catégorie de risque faible, on retrouve les patients médicaux et obstétricaux recevant une HFPM, les patients recevant une HFPM après une chirurgie mineure ou un trauma mineur et les patients recevant du fondaparinux. Les patients médicaux et obstétricaux recevant une HNF et ceux recevant une HFPM après une chirurgie majeure ou un trauma majeur se situent dans la catégorie de risque intermédiaire. Enfin, dans la catégorie de risque élevé se retrouvent les patients chirurgicaux et traumatiques recevant une HNF.

La surveillance des plaquettes varie donc en fonction des catégories de risque. On ne propose aucune surveillance des patients exposés à un risque faible alors qu'on conseille une surveillance tous les deux ou trois jours et au moins tous les deux jours des patients exposés à un risque intermédiaire et élevé. La période où cette surveillance est nécessaire doit être modulée en fonction de l'exposition récente ou non à l'héparine. La surveillance des patients n'ayant pas été exposés dans les 30 jours précédents est nécessaire des jours quatre à 14. Ceux préalablement exposés à l'héparine durant les 30 derniers jours doivent être monitorés à partir du jour zéro, soit la journée du début de l'administration de l'héparine.

Ces recommandations diffèrent de celles de l'American College of Chest Physician (ACCP) de 2012, qui définissent seulement deux catégories de risque : faible, soit moins de 1 %, et élevé, soit plus de 1 %<sup>8</sup>. La principale différence concerne certaines populations de patients autrefois classées dans une catégorie de risque faible, et donc sans surveillance des plaquettes, qui se trouvent maintenant dans une catégorie de risque intermédiaire, et donc avec un monitoring des plaquettes. Par exemple, les patients médicaux à qui on administre une HNF à dose thérapeutique ou prophylactique ou encore les patients recevant une HFPM en période postopératoire d'une chirurgie ou après un trauma majeur se retrouvent dans cette situation.

### Évaluation et prise en charge initiale d'un patient qui semble présenter une TIH

La prise en charge initiale d'un patient qui semble présenter une TIH est décrite à la figure 1. Elle débute par l'évaluation

**Tableau I.** Phases d'une thrombocytopénie induite par l'héparine

| Phases                | Décompte plaquettaire | Dosage immunologique | Test fonctionnel |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------|
| <b>TIH aiguë</b>      | Bas                   | Positif              | Positif          |
| <b>TIH subaiguë A</b> | Normal                | Positif              | Positif          |
| <b>TIH subaiguë B</b> | Normal                | Positif              | Négatif          |
| <b>TIH distante</b>   | Normal                | Négatif              | Négatif          |

Abréviations : TIH : thrombocytopénie induite par l'héparine

du score 4T (tableau II). Il est pertinent de noter que la période d'observation de la chute des plaquettes s'étend des jours cinq à 14 selon les lignes directrices de l'ASH alors qu'elle se situait des jours cinq à dix selon les recommandations antérieures<sup>8,9</sup>. Lorsque le score 4T se situe à un niveau intermédiaire (4 ou 5) ou élevé (6 à 8), on recommande un dosage immunologique en raison de la valeur prédictive positive, qui est respectivement de 14 % et de 64 %<sup>10</sup>. Si le dosage immunologique s'avère positif, un test fonctionnel est alors nécessaire en raison de la spécificité plus faible du dosage immunologique, 87 % pour les méthodes immuno-enzymatiques (ELISA) spécifiques aux IgG et 82 % pour les polyspécifiques. Une proportion significative de faux positifs peut donc en découler<sup>11</sup>. Toutefois, l'accessibilité limitée et les délais pour l'obtention du résultat d'un test fonctionnel ne nous permettent pas d'utiliser ce test pour la prise de décision initiale. Par ailleurs, ce test peut ne pas être nécessaire si le dosage immunologique est fortement positif. On ne recommande pas de tests de laboratoires pour le dépistage de la TIH ni de traitements empiriques pour les patients dont le score 4T est faible (0 à 3). Enfin, des informations incomplètes ou manquantes peuvent mener à une évaluation erronée du score 4T. Si une incertitude pèse sur les résultats du score 4T, il est prudent de procéder à des réévaluations régulières.

Il faut préciser que le seuil de positivité du dosage immunologique a fait l'objet de plusieurs publications. On reconnaît la relation directe entre la densité optique et la probabilité d'obtenir un test fonctionnel positif<sup>12</sup>. Bien que le résultat de laboratoire soit considéré comme positif lorsque la densité optique est supérieure à 0,4 unité, le compromis nécessaire entre la sensibilité et la spécificité pour les valeurs situées entre 0,1 et 0,4 a alimenté le débat, à savoir quelle valeur constitue le seuil le plus approprié cliniquement<sup>8,13-15</sup>. Il semble donc judicieux de souligner l'importance de prendre en considération la valeur du score

4T ainsi que la présentation clinique pour l'interprétation du dosage immunologique<sup>8,14,16</sup>.

On recommande l'arrêt du traitement à l'héparine sous toutes ses formes, y compris les HFPM, l'héparine utilisée pour la perméabilité des cathéters veineux et pour l'anticoagulation des circuits d'hémodialyse des patients qui semblent souffrir

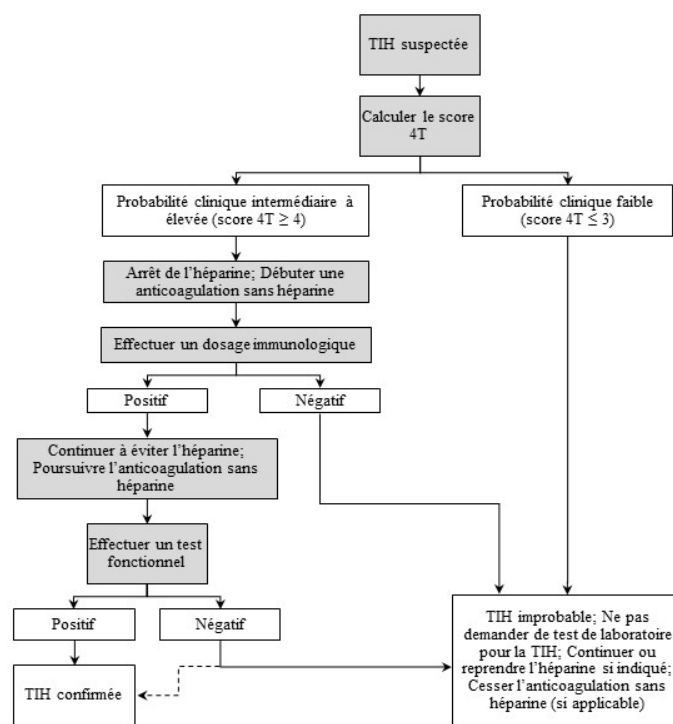


**Figure 1.** Prise en charge initiale d'un patient qui semble présenter une TIH<sup>a</sup>

Abréviation : TIH : thrombocytopénie induite par l'héparine

<sup>a</sup> Adapté de Cuker et coll., avec permission<sup>1</sup>

**Tableau II.** Évaluation de la probabilité clinique d'une TIH selon le score 4T<sup>a</sup>

| 4T                                             | 2 points                                                                                                                                                         | 1 point                                                                                                                                                                                                                                    | 0 point                                                                              |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Thrombocytopénie                               | Chute des plaquettes > 50 % <b>ET</b> nadir des plaquettes ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /L                                                                             | Chutes des plaquettes de 30 à 50 % <b>OU</b> nadir des plaquettes entre 10 à 19 x 10 <sup>9</sup> /L                                                                                                                                       | Chute des plaquettes < 30 % <b>OU</b> nadir des plaquettes < 10 x 10 <sup>9</sup> /L |
| Moment de la chute des plaquettes <sup>b</sup> | Début clairement entre les jours 5 et 14 <b>OU</b> chute des plaquettes ≤ 1 jour si exposition à l'héparine dans les 30 derniers jours                           | Histoire cohérente avec une chute entre les jours 5 et 14 bien qu'incomplète (ex. : valeurs manquantes) <b>OU</b> début après 14 jours <b>OU</b> chute des plaquettes ≤ 1 jour si exposition à l'héparine dans les 30 à 100 derniers jours | Chute des plaquettes ≤ 1 jour sans exposition récente à l'héparine                   |
| Thrombose ou autre manifestation               | Nouvelle thrombose documentée; nécrose cutanée au site d'injection de l'héparine; réaction anaphylactoïde après un bolus d'héparine IV; hémorragie surrénalienne | Thrombose récurrente ou progressive; lésions cutanées non nécrosantes (érythémateuses); thrombose suspectée, mais non confirmée                                                                                                            | Aucune                                                                               |
| Autre cause de la thrombocytopénie             | Aucune apparente                                                                                                                                                 | Possible                                                                                                                                                                                                                                   | Définitive                                                                           |
| Score total                                    | Probabilité clinique de TIH                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |
| • 0 à 3                                        | • Faible                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |
| • 4 ou 5                                       | • Intermédiaire                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |
| • 6 à 8                                        | • Élevée                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |

Abréviation : TIH : thrombocytopénie induite par l'héparine

<sup>a</sup> Adapté du Guide de poche pour le clinicien de l'ASH, lui-même basé sur Lo et coll. ainsi que Warkentin et coll., avec permission<sup>9,17,18</sup>

<sup>b</sup> Le premier jour de l'exposition à l'héparine correspond au jour 0

de TIH et dont le score 4T est à un niveau intermédiaire. On entreprend alors pour ces patients une anticoagulation sans héparine. Elle peut être d'intensité prophylactique pour les patients dont le risque de saignement est élevé et qui ne présentent pas d'autre indication d'anticoagulation alors qu'elle devrait être d'intensité thérapeutique pour les autres patients. Lorsqu'on pense qu'un patient ayant un score 4T élevé (6 à 8) présente une TIH, il faut cesser l'administration de l'héparine et entreprendre une anticoagulation sans héparine à intensité thérapeutique.

Quand les patients présentent un score de probabilité 4T intermédiaire ou élevé et un dosage immunologique négatif, on recommande de cesser l'anticoagulation sans héparine et de reprendre l'héparine si cela est indiqué. Cette recommandation se base notamment sur la grande sensibilité (plus de 98 %) des dosages immunologiques. Il pourrait être adéquat de répéter un dosage immunologique selon l'évaluation clinique d'un patient avec un score 4T élevé<sup>1</sup>. Lorsque le dosage immunologique se révèle positif, peu importe la valeur du score 4T, il est alors nécessaire de continuer à éviter l'héparine et de poursuivre l'administration d'un anticoagulant autre que l'héparine à une intensité thérapeutique. Dans ce cas, les patients qui recevaient une anticoagulation à intensité prophylactique doivent passer à une anticoagulation à intensité thérapeutique.

Les lignes directrices de l'ASH mentionnent également que la plupart des patients dont le test fonctionnel est négatif n'ont pas de TIH et peuvent être traités en conséquence. Cependant, selon le type d'essai fonctionnel et l'expertise technique du laboratoire, des résultats faussement négatifs sont possibles. Par conséquent, on peut envisager un diagnostic présumé de TIH pour certains patients ayant un dosage fonctionnel négatif, surtout s'ils ont un score de 4T élevé et un dosage immunologique fortement positif (trait pointillé sur la figure 1).

### Prise en charge de la phase aigüe d'une TIH confirmée

La prise en charge d'un patient avec un diagnostic confirmé de TIH, avec ou sans thrombose, implique nécessairement l'arrêt de l'héparine, si ce n'est déjà fait, et l'instauration d'un traitement anticoagulant sans héparine. Différents agents peuvent être utilisés dans ce contexte, soit l'argatroban, le danaparoïde, la bivalirudine, le fondaparinux et les anticoagulants oraux directs (AOD). Ces choix diffèrent significativement de ceux proposés par l'ACCP en 2012, qui proposait l'argatroban, le danaparoïde et la lépirudine. Notons que cette dernière n'est plus commercialisée au Canada.

#### *Argatroban*

L'argatroban est l'un des premiers agents étudiés spécifiquement pour la prise en charge de la phase aigüe d'une TIH. Cet inhibiteur direct de la thrombine a été étudié au cours de deux études similaires dont les résultats ont d'ailleurs été combinés au sein d'une analyse rétrospective<sup>19-21</sup>.

Ces deux études prospectives, multicentriques, sans répartition aléatoire, ouvertes, avec un groupe comparateur historique avaient pour objectif d'évaluer la sécurité et l'innocuité d'une anticoagulation à l'argatroban pour des patients présentant une TIH. La population à l'étude était constituée de sujets thrombocytopéniques (plaquettes < 100

ou ayant une diminution d'au moins 50 % des plaquettes sans autre explication qu'une TIH. De plus, les patients avec un antécédent de dosage immunologique positif et nécessitant une anticoagulation étaient également admissibles. Il faut souligner que la définition de la population à l'étude correspondait à des patients dont on pouvait supposer qu'ils avaient une TIH basée uniquement sur le décompte plaquettaire et l'absence d'autres causes probables. Cette définition a certainement eu pour effet d'inclure des patients sans réelle TIH, donc qui ne couraient pas de risque thrombotique aussi élevé que les autres sujets à l'étude.

Le traitement à l'argatroban était ajusté pour obtenir un temps de céphaline activée (TCA) de 1,5 à trois fois la valeur de base jusqu'à ce que la condition clinique sous-jacente soit résolue, qu'une anticoagulation appropriée avec un autre agent soit instaurée ou jusqu'à un maximum de 14 jours. Le groupe comparateur historique était généralement traité par l'arrêt de l'héparine ou de la thérapie antiplaquettaire ou encore de la warfarine. Au cours de l'analyse rétrospective, l'objectif primaire combiné a été modifié pour inclure la mortalité liée à une thrombose, l'amputation liée à une thrombose et une nouvelle thrombose dans les 37 jours après le début de l'étude.

Un total de 697 patients ayant reçu l'argatroban pour le traitement d'une TIH suspectée a été comparé à 185 contrôles historiques au cours de ces deux études. Les sujets ont été classés en deux sous-groupes selon leur présentation initiale avec ou sans thrombose (respectivement 422 et 460 sujets). Parmi les sujets sans thrombose initiale, 91 % de ceux traités à l'argatroban sont demeurés exempts d'événements thrombotiques contrairement à 73 % des contrôles historiques (rapport de risque instantané [RRI] : 0,33,  $p < 0,001$ ). Du côté des sujets présentant initialement une thrombose, 72 % n'ont pas développé d'autres événements thrombotiques comparativement à 50 % dans le groupe témoin (RRI : 0,39,  $p < 0,001$ ). Par ailleurs, l'analyse rétrospective n'a pas démontré de différence significative dans le risque de saignement majeur entre les groupes (6 % contre 7 %,  $p = 0,74$ )<sup>21</sup>.

L'administration intraveineuse de l'argatroban et sa courte demi-vie d'action en font un choix idéal pour un patient présentant une condition critique, un risque de saignement accru ou un besoin potentiel d'interventions urgentes. Son élimination par métabolisme hépatique incite à utiliser un autre agent anticoagulant en contexte de dysfonction hépatique modéré ou grave, bien que des ajustements de doses soient possibles. La posologie recommandée ainsi que les ajustements possibles dans certaines situations se trouvent au tableau III. L'utilisation de l'argatroban nécessite toutefois un suivi régulier et fréquent de l'intensité de l'anticoagulation par la mesure du TCA.

L'argatroban a la caractéristique d'augmenter le ratio normalisé international (RNI)<sup>22,23</sup>. Il n'est toutefois pas le seul inhibiteur direct de la thrombine à posséder cet effet, mais l'argatroban est celui pour lequel l'impact sur le RNI est le plus significatif. La concentration molaire nécessaire pour atteindre les niveaux visés de TCA est beaucoup plus grande avec l'argatroban qu'avec les autres inhibiteurs directs de la thrombine. À cette concentration, l'argatroban provoque une suppression de l'activité de la thrombine et par

**Tableau III.** Anticoagulants non héparinés pour la prise en charge de la phase aiguë d'une TIH<sup>a</sup>

| Médicament               | Mécanisme d'action                | Voie d'administration | Principale voie d'élimination (demi-vie) | Posologie                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Monitoring                                                               |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Argatroban               | Inhibiteur direct de la thrombine | IV                    | Hépatobiliaire (40-50 min)               | Bolus : aucun<br>Perfusion continue :<br>Fonction normale des organes → 2 µg/kg/min<br>Insuffisance hépatique (bilirubine > 25 µmol/L) → 0,5-1,2 µg/kg/min<br>Défaillance cardiaque, anasarque, postchirurgie cardiaque → 0,5-1,2 µg/kg/min                                                                       | Ajuster TCA à 1,5-3,0 x valeur de départ                                 |
| Bivalirudine             | Inhibiteur direct de la thrombine | IV                    | Enzymatique (25 min)                     | Bolus : aucun<br>Perfusion continue :<br>Fonction normale des organes → 0,15 mg/kg/h<br>Insuffisance hépatique ou rénale → réduction de dose peut être nécessaire                                                                                                                                                 | Ajuster TCA à 1,5-2,5 x valeur de départ                                 |
| Danaparoïde              | Inhibiteur indirect du facteur Xa | IV                    | Rénale (24 h)                            | Bolus :<br>< 60 kg → 1500 unités<br>60-75 kg → 2250 unités<br>75-90 kg → 3000 unités<br>> 90 kg → 3750 unités<br><br>Perfusion initiale accélérée :<br>400 unités/h × 4 h, puis 300 unités/h × 4 h<br><br>Perfusion de maintien :<br>Fonction rénale normale → 200 unités/h<br>Insuffisance rénale → 150 unités/h | Ajuster activité anti-Xa (spécifique au danaparoïde) à 0,5-0,8 unités/mL |
| Fondaparinux             | Inhibiteur indirect du facteur Xa | SC                    | Rénale (17-24 h)                         | < 50 kg → 5 mg une fois par jour<br>50 à 100 kg → 7,5 mg une fois par jour<br>> 100 kg → 10 mg une fois par jour                                                                                                                                                                                                  | Aucun                                                                    |
| Apixaban <sup>b</sup>    | Inhibiteur direct du facteur Xa   | PO                    | Hépatique (8-15 h)                       | TIH avec thrombose :<br>10 mg deux fois par jour × 1 semaine, puis 5 mg deux fois par jour<br><br>TIH isolée :<br>5 mg deux fois par jour jusqu'à résolution de la thrombocytopénie                                                                                                                               | Aucun                                                                    |
| Dabigatran <sup>b</sup>  | Inhibiteur direct de la thrombine | PO                    | Rénale (12-17 h)                         | TIH avec thrombose<br>150 mg deux fois par jour après ≥ 5 jours avec un anticoagulant sans héparine parentéral<br><br>TIH isolée :<br>150 mg deux fois par jour jusqu'à résolution de la thrombocytopénie                                                                                                         | Aucun                                                                    |
| Rivaroxaban <sup>b</sup> | Inhibiteur direct du facteur Xa   | PO                    | Rénale (5-9 h)                           | TIH avec thrombose :<br>15 mg deux fois par jour × 3 semaines, puis 20 mg une fois par jour<br><br>TIH isolée :<br>15 mg deux fois par jour jusqu'à résolution de la thrombocytopénie                                                                                                                             | Aucun                                                                    |

Abréviations : IV : par voie intraveineuse; PO : par voie orale; SC : par voie sous-cutanée; TCA : temps de céphaline activé; TIH : thrombocytopénie induite par l'héparine

<sup>a</sup> Adapté du tableau 2 de Cuker et coll., avec permission<sup>†</sup>

<sup>b</sup> La posologie pour le traitement de la TIH aiguë n'est pas bien établie. La posologie proposée est extrapolée à partir de la posologie pour la thromboembolie veineuse et basée sur l'expérience publiée limitée en matière de TIH

conséquent une élévation du RNI<sup>22</sup>. Cette élévation du RNI n'est toutefois pas associée à une augmentation de l'anticoagulation et du risque de saignements majeurs<sup>24</sup>.

### Danaparoïde

Le danaparoïde est un glycosaminoglycan qui tire son origine de la muqueuse intestinale du porc. Il agit principalement en inactivant le facteur Xa à l'aide de l'antithrombine, ce qui prévient la génération de thrombine. L'inhibition de l'activité du cofacteur II de l'héparine et de l'activation du facteur IX contribue également à l'action anticoagulante du danaparoïde<sup>25,26</sup>.

Peu d'études prospectives à répartition aléatoire ont mesuré l'efficacité et l'innocuité du danaparoïde pour la prise en charge d'une TIH, si bien que l'information la plus substantielle sur le sujet provient d'une revue de la littérature<sup>25</sup>. Celle-ci, qui s'est étendue sur plus de vingt ans, rapporte l'impact de 1478 épisodes de traitement au danaparoïde, dont 1283 (86,8 %) TIH actives (*current HIT*). Une TIH active était définie par la présence d'anticorps induits par l'héparine ou une manifestation clinique de TIH durant les trois mois précédant l'utilisation du danaparoïde. La TIH était elle-même définie de trois façons différentes. On suspectait une TIH quand les plaquettes des patients diminuaient de façon inexplicable ou qu'un événement thromboembolique se déclenchait durant un traitement à l'héparine. La présence d'un test sérologique positif, soit par dosage immunologique ou fonctionnel, caractérisait les patients ayant une TIH confirmée. Enfin, une TIH confirmée cliniquement était décrite par une nouvelle diminution des plaquettes ou une réaction locale ou systémique lors d'un nouvel essai de traitement à l'héparine, malgré l'absence de test sérologique positif. Plusieurs schémas thérapeutiques ont été utilisés, notamment en raison de l'évolution des connaissances à ce sujet au cours des deux décennies couvertes par l'étude, ainsi que différentes indications initiales de l'anticoagulation.

Un nouvel événement thromboembolique a été observé dans 162 des 1478 épisodes de traitement (11 %). Trente-huit amputations (2,6 %) ont été nécessaires durant la période à l'étude. Les saignements majeurs ont également été présents dans 120 épisodes de traitement (8,1 %). La présentation des résultats dans la publication de l'étude ne permet toutefois pas de discriminer les résultats pour le sous-groupe de patient souffrant de TIH confirmée. Il est également pertinent de noter que la mesure de l'activité anti-Xa n'était pas faite ni rapportée de façon constante, la calibration spécifique au danaparoïde de la mesure de l'anti-Xa n'étant pas accessible dans tous les hôpitaux. Il n'est donc pas possible d'établir de corrélation entre l'activité anti-Xa du danaparoïde et l'impact clinique.

Cette étude rétrospective fait également état d'un taux de réactivité croisée entre les anticorps dirigés contre le complexe PF4-héparine et le danaparoïde. Soixante-dix-huit (78) patients ont eu une réactivité croisée, comportant des conséquences cliniques, telles que la réduction ou l'échec de la récupération des plaquettes ou un événement thromboembolique. Parmi eux, 45 (3,2 %) ont eu une confirmation sérologique de la réactivité croisée, alors qu'elle était suspectée mais non confirmée sérologiquement chez 33

patients (2,3 %). La corrélation entre une réactivité croisée *in vitro* et *in vivo* n'a pu être effectuée avec les données actuelles<sup>8,27,28</sup>. Autrement dit, un résultat positif à un test de réaction croisée entre le danaparoïde et l'héparine ne prédit pas nécessairement des conséquences cliniques. Par conséquent, on ne recommande pas de procéder à un test de détection de réactivité croisée avant l'utilisation du danaparoïde<sup>8</sup>. On devrait suspecter une réactivité croisée en l'absence d'augmentation des plaquettes après trois à cinq jours ou en présence d'un nouvel événement thrombotique<sup>27</sup>.

Le suivi de l'efficacité du danaparoïde se fait par la mesure de l'activité anti-Xa. Une longue demi-vie rend cet agent moins pratique lorsqu'un arrêt rapide de l'anticoagulation est nécessaire. Le danaparoïde, contrairement à l'argatroban, n'affecte pas la mesure du RNI. L'ASH présente les doses utilisées lorsque le danaparoïde est administré par voie intraveineuse (tableau III). La monographie du produit stipule également qu'il est possible de l'administrer par voie sous-cutanée aux patients présentant une TIH isolée<sup>29</sup>. Toutefois, des doutes ont été soulevés quant à une efficacité moindre de ces doses prophylactiques en injections sous-cutanées<sup>30,31</sup>. Ces doutes sont suffisamment grands face à des impacts cliniques importants pour que l'ASH émette une recommandation forte à l'effet d'utiliser une anticoagulation à dose thérapeutique plutôt que prophylactique lorsque la TIH est confirmée<sup>1</sup>.

### Bivalirudine

La bivalirudine est un inhibiteur direct de la thrombine administré par voie intraveineuse<sup>32</sup>. Tout comme l'argatroban, sa courte demi-vie en fait un choix optimal pour une condition critique ou en vue d'une intervention urgente. Son activité doit être évaluée et suivie par la mesure du TCA. La bivalirudine est éliminée par un métabolisme enzymatique et peut nécessiter un ajustement de doses en présence d'insuffisance rénale ou hépatique (tableau III).

L'efficacité et l'innocuité de la bivalirudine dans la prise en charge de la phase aiguë d'un TIH étaient basées principalement sur des rapports de cas jusqu'à la publication en 2014 d'une étude rétrospective portant sur 461 sujets<sup>33</sup>. Dans cette étude, les sujets ont été séparés en trois groupes. Lorsqu'un sujet présentait à la fois des tests immunologiques et fonctionnels positifs, il était classé dans le groupe TIH confirmé. Les patients dont la probabilité de TIH était modérée à élevée selon un des trois différents scores cliniques, mais qui ne pouvaient pas être inclus dans le groupe TIH confirmée, étaient alors catégorisés comme ayant une TIH suspectée<sup>9,34,35</sup>. Le dernier groupe était composé de patients ayant un antécédent de TIH, qui nécessitaient une anticoagulation parentérale. Tous ces patients ont reçu de la bivalirudine ajustée pour obtenir un TCA de 1,5 à 3 fois la valeur de base. Une transition vers la warfarine était possible après la récupération des plaquettes si la présence d'une TIH était confirmée ou indéterminée.

Parmi les sujets à l'étude, 4,6 % ont eu une nouvelle thrombose. Au sein du groupe avec une TIH confirmée, ce taux s'élève à 7,3 %. Aucune amputation secondaire à une TIH n'a été observée durant l'étude. Un saignement majeur a affecté 7,6 % des sujets alors qu'un saignement non majeur, mais cliniquement significatif, en a touché 2,4 % de plus.

Après 30 jours d'observation, huit décès liés à la TIH (1,7 %) sont survenus parmi les sujets à l'étude.

### *Fondaparinux*

L'inhibition indirecte du facteur Xa par la potentialisation de l'antithrombine III est le mécanisme par lequel agit le fondaparinux<sup>36</sup>. Aucune étude prospective à répartition aléatoire ne permet d'attester l'efficacité et l'innocuité du fondaparinux pour la prise en charge d'une TIH. Deux études se démarquent toutefois. La première est une étude rétrospective comparant le fondaparinux à l'argatroban et au danaparoïde alors que la deuxième est une revue systématique publiée récemment<sup>37,38</sup>.

Une analyse rétrospective monocentrique ajustée par score de propension a procédé à une comparaison entre le fondaparinux, l'argatroban et le danaparoïde<sup>37</sup>. Les auteurs ont ainsi voulu réduire le risque de biais par surreprésentation de certains types de patients dans un groupe par rapport à l'autre. Les facteurs considérés pour le score de propension étaient l'âge, le sexe, la créatinine, le score 4T et l'index de comorbidité. La population à l'étude était composée de tous les patients ayant reçu le fondaparinux, l'argatroban ou le danaparoïde, et qui ont nécessité un dosage immunologique pour la TIH durant la période à l'étude. Notons que les patients ayant reçu plus d'un anticoagulant non hépariné étaient exclus de l'étude. L'objectif primaire de cette étude était composé des nouveaux événements thrombotiques, tels que l'amputation, la gangrène, le décès lié à une thrombose ou tout décès pour lequel un événement thrombotique ne peut être exclu.

Les résultats ont porté sur 133 patients ayant reçu le fondaparinux ainsi que 106 autres ayant reçu l'argatroban ou le danaparoïde. Au sein de cette cohorte non appariée, 22 patients (16,5 %) du groupe à l'étude ont subi des événements liés à l'objectif primaire par rapport à 21 (19,8 %) du groupe comparateur ( $p = 0,392$ ). Après appariement pour le score de propension, le taux d'événements liés à l'objectif n'était toujours pas différent entre les deux groupes (16,5 % contre 21,4 %,  $p = 0,424$ ). Les groupes à l'étude n'étaient pas non plus différents en ce qui a trait aux saignements majeurs, tant dans la cohorte non appariée que celle appariée (respectivement 21,1 % contre 25,5 %,  $p = 0,420$  et 21,1 % contre 20,0 %,  $p = 0,867$ ). Un hématologue a également procédé à la stratification des résultats en fonction de la présence d'une TIH confirmée par un test fonctionnel ou d'un diagnostic de TIH confirmée. Parmi les 44 patients avec une TIH confirmée et ayant reçu du fondaparinux, sept (15,9 %) ont développé un événement lié à l'objectif primaire contre dix des 38 patients (26,3 %) avec une TIH confirmée, ayant reçu de l'argatroban ou du danaparoïde dans la cohorte non appariée ( $p = 0,246$ ). Encore une fois, ces résultats concordent avec ceux de la cohorte appariée (15,9 % contre 25,0 %,  $p = 0,492$ ).

Le fondaparinux a aussi fait l'objet d'une revue de la littérature<sup>38</sup>. Elle présente les résultats de neuf études portant sur les impacts cliniquement significatifs d'une TIH (thrombose et saignements majeurs) sur des patients ayant reçu un diagnostic de TIH confirmée par un test sérologique ou fonctionnel avec des critères cliniques d'une TIH bien définis (score 4T). Parmi les 154 patients inclus dans les neuf

études, dix (6,5 %) ont présenté un nouvel événement thrombotique durant le traitement au fondaparinux. Vingt-six (16,9 %) épisodes de saignements majeurs ont également été constatés, bien que la définition de saignements majeurs diffèrait d'une étude à l'autre. Il est important de noter que sept des dix événements thrombotiques proviennent de la même étude, soit celle décrite précédemment<sup>37</sup>. Les auteurs de la revue systématique soulignent que, dans cette étude, 59,4 % des patients ont reçu une dose prophylactique de fondaparinux (2,5 mg). Ce taux semble plus élevé que ceux observés par les autres études<sup>39-44</sup>. Cette analyse indirecte ne peut en aucun cas permettre d'établir un lien de causalité entre la dose prophylactique de fondaparinux et une moins grande efficacité de la prise en charge d'un TIH, mais conforte tout de même la recommandation de l'ASH à l'effet d'utiliser une dose thérapeutique plutôt que prophylactique dans ce contexte.

L'administration sous-cutanée de doses thérapeutiques est une des caractéristiques qui distinguent le fondaparinux des autres anticoagulants (tableau III). Sa demi-vie assez longue, de 17 à 25 heures, permet une administration unique quotidienne. D'un autre côté, sa longue demi-vie favorise son emploi pour les patients cliniquement stables, qui présentent un risque hémorragique faible à modéré. Contrairement aux inhibiteurs de la thrombine et au danaparoïde, aucune analyse de laboratoire n'est nécessaire pour le suivi du niveau d'anticoagulation. Bien qu'il soit éliminé par le système rénal, le fondaparinux ne nécessite pas d'ajustement en cas d'insuffisance rénale. Il est généralement contre-indiqué lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min.

On rapporte quelques rares cas de TIH associés au fondaparinux<sup>45</sup>. À l'instar du danaparoïde, quelques cas de réactivité croisée entre les anticorps anti-héparine et le fondaparinux ont aussi été décrits, bien que la fréquence de la réactivité avec cette molécule semble inférieure à celle qui a lieu en présence du danaparoïde<sup>38,44-48</sup>. Ces considérations concernant les rares cas de TIH associés au fondaparinux et la faible possibilité de réactivité croisée n'ont pas empêché l'ASH de situer le fondaparinux comme traitement possible au même titre que les autres anticoagulants non héparinés, y compris l'argatroban et le danaparoïde.

### *Anticoagulants oraux directs*

Les AOD font partie d'une famille hétérogène de médicaments. Les membres de la classe des « gatan » (p. ex. dabigatran) agissent en inhibant directement la thrombine. Ceux faisant partie des « xaban » (p. ex. rivaroxaban, apixaban et édoxaban) agissent en inhibant le facteur Xa. Leur utilisation de plus en plus courante pour la prévention et le traitement de différents types d'événements thromboemboliques s'étend maintenant jusqu'aux TIH. Les principales données d'efficacité et d'innocuité des AOD dans ce contexte proviennent d'une publication qui comporte à la fois les résultats d'une étude prospective, d'une étude rétrospective ainsi que d'une revue systématique de la littérature<sup>49</sup>. Une seconde étude de cohorte rétrospective vient également appuyer les résultats de la première<sup>50</sup>.

Une équipe de recherche de Hamilton, en Ontario, a tout d'abord procédé à une évaluation du rivaroxaban pour le

traitement des TIH dans le contexte d'une analyse prospective observationnelle<sup>51</sup>. Confrontés à une étude cessée prématurément en raison du faible recrutement, ces chercheurs ont poursuivi leurs travaux en combinant les résultats obtenus à ceux d'une analyse de cohorte rétrospective ainsi qu'à ceux d'une revue systématique de la littérature. Pour être inclus dans les cohortes rétrospectives et prospectives, les sujets devaient avoir un test immunologique positif et un test fonctionnel positif en plus d'avoir un tableau clinique compatible avec une TIH sans avoir d'autres diagnostics plus probables. Les critères d'inclusion de la revue de la littérature étaient moins stricts, puisqu'il était possible pour un patient d'être inclus sur la base d'un score clinique intermédiaire (score 4T  $\geq$  4) et d'un test immunologique positif ou encore en fonction d'un score clinique élevé (score 4T  $\geq$  6) sans diagnostic probable autre qu'une TIH.

Au cours de l'étude prospective, les sujets ont reçu du rivaroxaban à raison de 15 mg par voie orale deux fois par jour jusqu'à récupération des plaquettes ( $\geq 150 \times 10^9/L$ ) ou jusqu'au jour 21 en présence d'une TIH avec thrombose. Par la suite, on diminuait la dose de rivaroxaban à 20 mg par voie orale une fois par jour jusqu'au jour 30. Dans le cas de l'analyse rétrospective et de la revue systématique de la littérature, plusieurs schémas posologiques ont été utilisés. Les plus courants étaient 15 mg par voie orale deux fois par jour pendant trois semaines puis 20 mg par voie orale une fois par jour, 20 mg par voie orale une fois par jour tout au long de la période de traitement ou encore identique à celle de l'analyse prospective. La revue systématique fait aussi état de l'utilisation d'apixaban et de dabigatran en phase aiguë de TIH, sans préciser les posologies utilisées. L'objectif primaire de l'étude portait sur l'incidence de nouvelles thromboses symptomatiques à 30 jours.

Quarante-six (46) patients qui ont reçu du rivaroxaban pour le traitement de la phase aiguë d'une TIH ont été inclus dans cette analyse. Parmi eux, 25 ont reçu uniquement le rivaroxaban en traitement anticoagulant alors que les 21 ont reçu au moins une dose d'un autre anticoagulant parentéral non hépariné. Un seul évènement thrombotique a été répertorié au cours de ces 46 épisodes de traitements (2,2 %). Aucun saignement majeur n'a été constaté au cours de cette étude. La revue de la littérature dans cette publication fait également état de 12 patients traités à l'apixaban et 11 au dabigatran. Aucun cas traité à l'apixaban n'a connu d'aggravation par une nouvelle thrombose alors qu'un patient sur les 11 (9,1 %) traités au dabigatran a été affecté par un nouvel évènement thrombotique. Aucun saignement majeur n'a été noté non plus avec ces deux autres anticoagulants oraux directs.

Une seconde revue de la littérature plus récente rapporte également les résultats de 12 patients traités à un anticoagulant oral direct, neuf à l'apixaban et trois au rivaroxaban<sup>50</sup>. Les cas inclus devaient présenter un score 4T égal ou supérieur à 4. Sept patients ont reçu l'apixaban à raison de 5 mg par voie orale deux fois par jour, un autre 10 mg par voie orale deux fois par jour et un dernier 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Les patients recevant le rivaroxaban ont tous reçu 15 mg par voie orale une fois par jour. Soulignons qu'aucun patient n'a subi de nouvel évènement thrombotique ni de saignements majeurs.

Les doses d'AOD recommandées par les experts de l'ASH se trouvent au tableau III. Il est important de noter que les mêmes contre-indications des AOD pour le traitement des thromboembolies veineuses (obésité, fonction rénale, interactions, etc.) s'appliquent à la TIH. Comme pour le fondaparinux, l'usage d'un AOD ne nécessite pas d'analyse

**Tableau IV.** Recommandations pour la transition d'un anticoagulant non hépariné parentéral vers un anticoagulant oral<sup>P9,67-69</sup>

| Anticoagulant parentéral                             | Anticoagulant PO | Recommandations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Considérations générales pour le passage vers un AVK |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Attendre que les plaquettes soient <math>\geq 150 \times 10^9/L</math> avant d'entreprendre l'anticoagulation orale</li> <li>Débuter avec une dose maximale de 5 mg de warfarine ou 4 mg de nicoumalone</li> <li>Chevauchement entre l'anticoagulothérapie IV et PO (pont thérapeutique) d'au moins 5 jours</li> </ul> |
| Argatroban                                           | AVK              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Lorsque le RNI <math>&gt; 4</math> : cesser argatroban</li> <li>Mesurer le RNI 4 à 6 heures après arrêt de l'argatroban et reprendre au même débit si RNI <math>&lt; 2</math></li> </ul>                                                                                                                               |
|                                                      | AOD              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Commencer l'AOD à l'arrêt de l'argatroban</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Bivalirudine                                         | AVK              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Lorsque le RNI <math>&gt; 2</math> : cesser bivalirudine</li> <li>Mesurer le RNI 4 à 6 heures après arrêt de la bivalirudine et reprendre au même débit si RNI <math>&lt; 2</math></li> </ul>                                                                                                                          |
|                                                      | AOD              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Commencer l'AOD à l'arrêt de la bivalirudine</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Danaparoïde                                          | AVK              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Vitesse maximale de perfusion : 300 unités / heure</li> <li>Lorsque le RNI <math>&gt; 2</math> : cesser danaparoïde</li> </ul>                                                                                                                                                                                         |
|                                                      | AOD              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aucune recommandation<sup>a</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Fondaparinux                                         | AVK              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Lorsque le RNI <math>&gt; 2</math> : cesser fondaparinux</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                      | AOD              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Commencer l'AOD au moment de la prochaine dose prévue de fondaparinux</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                       |

Abréviations : AOD : anticoagulant oral direct; AVK : antagoniste de la vitamine K; IV : par voie intraveineuse; PO : par voie orale; RNI : ratio normalisé international; SC : sous-cutané

<sup>a</sup> Aucune recommandation répertoriée pour la transition du danaparoïde vers les AOD, probablement en raison de l'inaccessibilité du danaparoïde dans certaines juridictions. La prudence et le jugement du clinicien sont de mise dans considération de la demi-vie du danaparoïde

de laboratoire pour le suivi. Les lignes directrices de l'ASH recommandent aussi d'éviter les AOD pour les patients qui présentent une thromboembolie menaçant la vie ou un membre en raison de la faible représentativité de ce type de patients dans les études s'étant intéressées à ce sujet.

### **Transition d'une anticoagulation parentérale pour la voie orale**

Le passage à une anticoagulation orale, fortement utile pour la réduction de l'intensité du suivi et la transition vers un traitement ambulatoire, représente un point clé dans la prise en charge d'une TIH. Deux options sont possibles : les antagonistes de la vitamine K (AVK) et les anticoagulants oraux directs. Les recommandations propres à la transition vers ces classes d'anticoagulants sont résumées au tableau IV.

La sélection d'un AVK s'accompagne de plusieurs contraintes particulièrement importantes à considérer dans le contexte d'une TIH. La première consiste à attendre la récupération des plaquettes ( $\geq 150 \times 10^9/L$ ) avant d'instaurer un médicament de cette famille<sup>1</sup>. Cette restriction vise à prévenir la gangrène veineuse ou une progression de la thrombose provoquée par l'administration trop hâtive d'un AVK<sup>52,53</sup>. En effet, l'activité anticoagulante de la protéine C dépend de la vitamine K. La demi-vie de cette dernière, soit sept heures, est plus courte que celle des facteurs II, IX et X de sorte que l'action d'un AVK provoque une période procoagulante initiale transitoire. Cette période peut être délétère si elle est surajoutée au contexte prothrombotique de la phase aiguë d'une TIH.

Les experts s'entendent également pour recommander l'administration de la vitamine K aux patients recevant déjà un AVK au déclenchement d'une TIH en raison de cette préoccupation par rapport à l'inhibition de l'activité de la protéine C<sup>1,8</sup>. La même justification sous-tend les recommandations d'effectuer un pont thérapeutique d'au moins cinq jours avec l'anticoagulant parentéral au début d'un traitement à un AVK et d'utiliser une dose quotidienne maximale de 5 mg d'AVK.

Une dernière contrainte associée aux AVK concerne spécifiquement la situation du passage de l'argatroban à un AVK. L'argatroban se distingue par son impact significatif sur le temps de prothrombine. Il en résulte une augmentation significative du RNI en plus du TCA durant son emploi. Par conséquent, le RNI thérapeutique visé est supérieur à quatre durant l'utilisation simultanée de l'argatroban et d'un AVK<sup>1</sup>. Un suivi étroit du RNI doit ensuite être effectué lors de l'arrêt de l'argatroban afin que celui-ci se maintienne à un niveau thérapeutique. Dans le cas contraire, l'administration d'argatroban doit être reprise pour maintenir une anticoagulation efficace. Il est important de respecter cette procédure unique à l'argatroban afin d'éviter des complications, telles qu'une nouvelle thrombose ou une progression de la thrombose initiale<sup>54-56</sup>.

### **Durée du traitement anticoagulant**

Les recommandations de l'ACCP et celles de l'ASH concernant la durée de l'anticoagulation divergent. Dans ses lignes directrices de 2012, l'ACCP suggère d'anticoaguler durant quatre semaines dans le cas d'une TIH isolée et durant trois mois pour une TIH avec thrombose. Par ailleurs, les

recommandations de l'ASH suggèrent une anticoagulation au moins jusqu'à la récupération des plaquettes sans dépasser trois mois de traitement pour les TIH isolées. Les données soutenant cette recommandation de l'ASH proviennent d'une seule étude de cohorte portant sur 62 patients atteints de TIH isolée et non traitée<sup>57</sup>. Dans le cadre de cette étude, 52 % des sujets ont vécu un événement thromboembolique, dont la majorité est survenue durant les dix premiers jours. Les experts de l'ASH soulignent que cette période correspond au temps nécessaire à la récupération des plaquettes et donc à la période la plus à risque. La durée de l'anticoagulation lors de TIH avec thrombose n'a toutefois pas été abordée par ces dernières lignes directrices. Les recommandations de l'ACCP concernant les TIH avec thrombose sont quant à elle extrapolées à partir des recommandations portant sur les thromboembolies veineuses en présence d'un facteur de risque transitoire<sup>58</sup>.

## **Discussion**

La présentation d'un algorithme bien structuré sur la prise en charge d'un patient suspecté de souffrir d'une TIH représente une avancée par rapport aux précédentes recommandations de l'ACCP, bien que d'autres experts aient déjà présenté des algorithmes similaires<sup>59,60</sup>.

Dans leurs lignes directrices de 2018, les experts de l'ASH recommandent l'utilisation de doses thérapeutiques plutôt que prophylactiques en présence d'une TIH confirmée en se basant sur un faible niveau de preuve. L'examen de la démarche GRADE pour cette question, disponible en ligne, nous permet de comprendre que les experts accordent une plus grande importance à la prévention des thromboses plutôt qu'au risque de saignements majeurs si ceux-ci sont adéquatement surveillés et corrigés<sup>61</sup>. On constate également que les experts jugent que l'augmentation du risque de saignement avec les doses thérapeutiques par rapport à celles prophylactiques est probablement faible, bien qu'il n'y ait aucune étude à ce sujet.

La publication des lignes directrices de l'ASH 2018 se distingue notamment par l'augmentation des agents disponibles pour la prise en charge de la phase aiguë d'une TIH. En effet, l'ajout de la bivalirudine, du fondaparinux et des AOD diversifie les options thérapeutiques pour cette affection par rapport aux recommandations de l'ACCP de 2012. Il est donc plus aisé de sélectionner un médicament adapté à une situation clinique particulière, étant donné que l'éventail des options disponibles possède des caractéristiques bien distinctes, notamment en ce qui a trait à la voie d'administration, aux voies d'élimination, au début et à la durée d'action.

L'évaluation de l'efficacité relative des agents anticoagulants est néanmoins un élément qui complique la prise en charge d'une TIH. Elle est particulièrement difficile à effectuer en raison des différentes définitions du diagnostic ou même de la suspicion de TIH ainsi que des objectifs primaires d'évaluation que donnent les principales études répertoriées. On constate que l'évolution des connaissances en la matière a permis de raffiner grandement l'approche initiale d'un patient dont on suspecte une TIH. Il en résulte que les données plus récentes décrivent une population de patients clairement définie et hautement reproductible, comme c'est le cas avec

les AOD. D'autre part, à l'exception des données portant sur l'argatroban, la plus grande partie des données d'efficacité et d'innocuité proviennent d'analyses rétrospectives qui, parfois, n'avaient pas de groupes comparateurs. En conséquence, l'ASH n'émet pas de préférence quant au choix de l'anticoagulant en phase aiguë d'une TIH.

Bien qu'il soit possible de les utiliser en phase aiguë, les AOD sont recommandés pour des patients cliniquement stables et sans risque hémorragique élevé. Il est également nécessaire de souligner la faiblesse des données justifiant les recommandations sur la posologie des AOD, celle-ci étant grandement variable dans les études répertoriées, particulièrement celle du rivaroxaban<sup>49,51,62,63</sup>.

Les AOD se démarquent toutefois pour la transition d'une anticoagulation intraveineuse à orale en phase subaiguë. Les avantages des AOD par rapport aux AVK sont bien connus, mais dans le contexte des TIH, il faut également ajouter la réduction du risque d'erreur durant la période de transition. En conséquence, la préférence des AOD en phase subaiguë constitue une recommandation forte de l'ASH. La réalité québécoise nous impose toutefois de porter attention aux considérations de couverture des assurances.

Il est surprenant de constater que les experts de l'ASH fassent un pas en arrière en diminuant la précision de leurs recommandations sur la durée de l'anticoagulation alors qu'ils se basent sur les mêmes données que celles qui étaient disponibles en 2012. En examinant les recommandations de l'ACCP, on constate qu'elles se basaient sur un avis d'experts affirmant que le risque thromboembolique s'étend de deux à quatre semaines après le début d'un traitement pour une TIH<sup>63</sup>. Cet avis d'experts se base sur l'étude de cohorte de 62 patients atteints de TIH isolée, non traitée, mentionnée précédemment ainsi que sur deux séries de cas<sup>57,65,66</sup>. Dans la première série de cas portant sur 12 patients, les événements thromboemboliques sont apparus en moyenne 9,2 jours après l'arrêt de l'héparine avec une étendue allant de cinq à 19 jours. Dans la deuxième série de cas portant sur 14 patients, les événements thromboemboliques sont apparus avec une médiane de 13 jours après le début de l'exposition à l'héparine, et non à l'arrêt du médicament, avec une étendue allant de neuf à 40 jours. Il semble donc raisonnable d'affirmer qu'il est impossible de statuer sur la durée optimale de l'anticoagulation dans le cas d'une TIH isolée, comme le font les experts de l'ASH. Toutefois, il est

possible de se questionner à savoir si le raisonnement utilisé pour les doses prophylactiques pourrait également s'appliquer ici. Autrement dit, si une importance supérieure est accordée à la prévention des thromboses plutôt qu'au risque de saignements majeurs si ceux-ci sont adéquatement surveillés et corrigés, il serait également raisonnable d'appliquer la recommandation de l'ACCP sur l'anticoagulation lors d'une TIH isolée durant quatre semaines.

## Conclusion

De nouvelles avenues thérapeutiques sont incluses dans les plus récentes recommandations de l'ASH. Les agents examinés possèdent des propriétés pharmacologiques distinctes qui permettront aux cliniciens d'adapter plus facilement leur choix thérapeutique aux caractéristiques de leurs patients. Les experts de l'ASH émettent des priorités sur les recherches à effectuer concernant la prise en charge des TIH. Parmi celles-ci figurent la comparaison directe des anticoagulants non héparinés, les AOD pour la prise en charge en phase aiguë de même que la durée optimale de traitement d'une TIH isolée. Ils recommandent également le développement de nouvelles thérapies ciblant les voies de signalisation impliquées dans la pathogénèse de la TIH de façon à réduire le risque de thrombose sans augmenter le risque de saignements.

## Financement

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

## Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. L'auteur a donné des conférences pour Janssen et pour Abbvie dans le domaine de l'oncologie et a été consultant pour Lundbeck et Merck dans le domaine de l'oncologie.

## Remerciements

L'auteur tient à remercier la docteure Johanne Caron pour la révision du présent article. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

## Références

- Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y et coll. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2:3360-92.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et coll. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et coll. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
- Greinacher A. Clinical Practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015;373:252-61.
- Cuker A. Management of the multiple phases of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2016;116:835-42.
- Warkentin TE. Think of HIT. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:408-14.
- Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286-92.
- Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S et coll. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl.):e495S-e530S.
- Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006;4:759-65.
- Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012;120:4160-7.
- Husseinadeh HD, Gimotty PA, Pishko AM, Buckley M, Warkentin TE, Cuker A. Diagnostic accuracy of IgG-specific versus polyspecific enzyme-linked immunoassays in heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2017;15:1203-12.
- Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, Sigouin CS, Kelton JG. Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J Thromb Haemost* 2008;6:1304-12.
- Althaus K, Strobel U, Warkentin TE, Greinacher A. Combined use of the high heparin step and optical density to optimize diagnostic sensitivity and specificity of an anti-PF4/heparin enzyme-immunoassay. *Thromb Res* 2011;128:256-60.
- Raschke RA, Curry SC, Warkentin TE, Gerkin RD. Improving clinical interpretation of the antiplatelet factor 4/heparin enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia through the use of receiver operating characteristic analysis, stratum-specific likelihood ratios, and Bayes theorem. *Chest* 2013;144:1269-75.
- Zwicker JI, Uhl L, Huang WY, Shaz BH, Bauer KA. Thrombosis and ELISA optical density values in hospitalized patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2004;2:2133-7.
- Nagler M, Bachmann LM, ten Cate H, ten Cate-Hoek A. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016;127:546-57.
- American Society of Hematology. Diagnosis and Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT). A pocket guide for the clinician. [en ligne] <https://www.hematology.org/-/media/Hematology/Files/Clinicians/Guidelines/VTE/ASH-VTE-PREG-Pocket-Guide.pdf> (site visité le 2 avril 2020).
- Warkentin TE, Linkins LA. Non-necrotizing heparin-induced skin lesions and the 4T's score. *J Thromb Haemost* 2010;8:1483-5.
- Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM et coll. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838-43.
- Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003;163:1849-56.
- Lewis BE, Wallis DE, Hursting MJ, Levine RL, Leya F. Effects of argatroban therapy, demographic variables, and platelet count on thrombotic risks in heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2006;129:1407-16.
- Warkentin TE, Greinacher A, Craven S, Dewar L, Sheppard JA, Ofofu FA. Differences in the clinically effective molar concentrations of four direct thrombin inhibitors explain their variable prothrombin time prolongation. *Thromb Haemost* 2005;94:958-64.
- Gosselin RC, Dager WE, King JH, Janatpour K, Mahackian K, Larkin EC et coll. Effect of direct thrombin inhibitors, bivalirudin, lepirudin, and argatroban, on prothrombin time and INR values. *Am J Clin Pathol* 2004;121:593-9.
- Brown PM, Hursting MJ. Lack of pharmacokinetic interactions between argatroban and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:2078-83.
- Magnani HN, Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). A report of 1,478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid-2004. *Thromb Haemost* 2006;95:967-81.
- Chong BH, Gallus AS, Cade JF, Magnani H, Manoharan A, Oldmeadow M et coll. Prospective randomised open-label comparison of danaparoid with dextran 70 in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: a clinical outcome study. *Thromb Haemost* 2001;86:1170-5.
- Tardy-Poncet B, Wolf M, Lasne D, Bauters A, French P, Elalamy I et coll. Danaparoid cross-reactivity with heparin-induced thrombocytopenia antibodies: report of 12 cases. *Intensive Care Med* 2009;35:1449-53.
- Greinacher A, Althaus K, Krauel K, Selleng S. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hamostaseologie* 2010;30:17-8, 20-8.
- Aspen Pharmacare Canada Inc. Monographie du danaparoid (Orgaran). Toronto, Ontario, Canada. Février 2018.
- Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2001;85:950-7.
- Kodityal S, Manhas AH, Udden M, Rice L. Danaparoid for heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of treatment failures. *Eur J Haematol* 2003;71:109-13.
- Sandoz Canada Inc. Monographie de produit de la bivalirudine (Angiomax). Boucherville, Québec, Canada. Septembre 2016.
- Joseph L, Casanegra AI, Dhariwal M, Smith MA, Raju MG, Militello MA et coll. Bivalirudin for the treatment of patients with confirmed or suspected heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2014;12:1044-53.
- Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K, et coll. The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost* 2010;8:2642-50.
- Lillo-Le Louet A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, Le Beller C, Gautier I, Aiach M et coll. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost* 2004;2:1882-8.
- Aspen Pharmacare Canada Inc. Monographie de produit du fondaparinux (Arixtra). Oakville, Ontario, Canada. Juillet 2019.
- Kang M, Alahmadi M, Sawh S, Kovacs MJ, Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood* 2015;125:924-9.
- Linkins LA, Hu G, Warkentin TE. Systematic review of fondaparinux for heparin-induced thrombocytopenia: When there are no randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:678-83.
- Warkentin TE, Pai M, Sheppard JI, Schulman S, Spyropoulos AC, Eikelboom JW. Fondaparinux treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia confirmed by the serotonin-release assay: a 30-month, 16-patient case series. *J Thromb Haemost* 2011;9:2389-96.
- Linkins LA, Bates SM, Lee AY, Heddl NM, Wang G, Warkentin TE. Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study. *Blood* 2015;126:597-603.
- Lobo B, Finch C, Howard A, Minhas S. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2008;99:208-14.
- Grouzi E, Kyriakou E, Panagou I, Spiliotopoulou I. Fondaparinux for the treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:663-7.
- Goldfarb MJ, Blostein MD. Fondaparinux in acute heparin-induced thrombocytopenia: a case series. *J Thromb Haemost* 2011;9:2501-3.
- Snodgrass MN, Shields J, Rai H. Efficacy and safety of fondaparinux in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22:712-7.
- Bhatt VR, Aryal MR, Shrestha R, Armitage JO. Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013;91:437-41.
- Manji F, Warkentin TE, Sheppard JI, Lee A. Fondaparinux cross-reactivity in heparin-induced thrombocytopenia successfully treated with high-dose intravenous immunoglobulin and rivaroxaban. *Platelets* 2020;31:124-7.
- Poudel DR, Ghimire S, Dhital R, Forman DA, Warkentin TE. Spontaneous HIT syndrome post-knee replacement surgery with delayed recovery of thrombocytopenia: a case report and literature review. *Platelets* 2017;28:614-20.
- Tvito A, Bakchoul T, Rowe JM, Greinacher A, Ganzel C. Severe and persistent heparin-induced thrombocytopenia despite fondaparinux treatment. *Am J Hematol* 2015;90:675-8.
- Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood* 2017;130:1104-13.

50. Davis KA, Davis DO. Direct acting oral anticoagulants for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2017;99:332-5.
51. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, Shivakumar S, Manji RA, Wells PS et coll. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost* 2016;14:1206-10.
52. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP, Johnston MA, Russett JI, Kelton JG. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1997;127:804-12.
53. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, Rangaswamy C, La Perna L, Thompson JE et coll. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2004;164:66-70.
54. Bartholomew JR, Hursting MJ. Transitioning from argatroban to warfarin in heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of outcomes in patients with elevated international normalized ratio (INR). *J Thromb Thrombolysis* 2005;19:183-8.
55. Hursting MJ, Lewis BE, Macfarlane DE. Transitioning from argatroban to warfarin therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11:279-87.
56. Warkentin TE. Anticoagulant failure in coagulopathic patients: PTT confounding and other pitfalls. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:25-43.
57. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996;101:502-7.
58. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ et coll. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl.):e419S-e96S.
59. Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2012;119:2209-18.
60. Thrombosis Canada. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). [en ligne] <https://thrombosis-canada.ca/wp-content/uploads/2019/01/37.-Heparin-Induced-Thrombocytopenia-16Nov2018.pdf>. (site visité le 6 octobre 2019).
61. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. [en ligne] <https://dbep.gradeapro.org/profile/D1230F84-C07C-BBF8-9214-2AB5D71750A3> (site visité le 1<sup>er</sup> avril 2020).
62. Ng HJ, Than H, Teo EC. First experiences with the use of rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2015;135:205-7.
63. Sharifi M, Bay C, Vajo Z, Freeman W, Schwartz F. New oral anticoagulants in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2015;135:607-9.
64. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006;355:809-17.
65. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001;135:502-6.
66. Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2002;136:210-5.
67. Thrombophilia and Anticoagulation Clinic, Minneapolis Heart Institute. Switching to and from various anticoagulants. [en ligne] <https://www.mplsheart.com/wp-content/uploads/2017/07/Switching%20To-From%20Anticoagulants.pdf> (site visité le 3 avril 2020).
68. Thomas Land Publishers, Inc. Transition of anticoagulants 2019. [en ligne] [https://store.thomasland.com/AnticoagTransitions\\_2019%20FINAL.pdf](https://store.thomasland.com/AnticoagTransitions_2019%20FINAL.pdf) (site visité le 3 avril 2020).
69. The University of Texas MD Anderson Cancer Center. Heparin induced thrombocytopenia (HIT) treatment. [en ligne] <https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/for-physicians/algorithms/clinical-management/clin-management-heparin-it-web-algorithm.pdf> (site visité le 3 avril 2020).

## Abstract

**Objective:** The purpose of this article is to describe the algorithm for evaluating and managing a patient suspected of having heparin-induced thrombocytopenia and to discuss the characteristics of the anticoagulants used to treat this condition.

**Data sources and study selection:** The 2018 American Society of Hematology guidelines along with the references constituted the main source of information for writing this article.

**Review of the topic:** The initial evaluation of a patient suspected of having heparin-induced thrombocytopenia begins by calculating the 4T score, which must be confirmed by an immunological assay and a function test. Management requires discontinuing the heparin and initiating heparin-free anticoagulation as soon as it is determined that there is a moderate to high probability of heparin-induced thrombocytopenia. The possible alternatives to heparin are argatroban, bivalirudin, danaparoid, fondaparinux, and direct oral anticoagulants. Efficacy and safety data are highly variable and difficult to compare because of the different study types, the populations, and the primary endpoints. Relaying oral therapy with a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant is an option if certain guidelines are followed. The duration of anticoagulation for isolated heparin-induced thrombocytopenia should extend at least until platelet recovery and may continue up to 3 months.

**Conclusion:** The American Society of Hematology's latest recommendations contain new treatment options. These agents have distinct pharmacological properties that will make it easier for clinicians to tailor their choice of treatment to the characteristics of their patients.

**Keywords:** Argatroban, bivalirudin, danaparoid, direct oral anticoagulants, fondaparinux, heparin-induced thrombocytopenia

# Description de la documentation des interventions réalisées par les pharmaciens dans les dossiers des patients de l'IUCPQ-UL ciblés par l'offre de soins pharmaceutiques en vigueur

Aurélien Plante-Proulx<sup>1,2</sup>, Pharm.D., Isabelle Taillon<sup>3-5</sup>, B.Pharm., M.Sc., FOPQ, Julie Racicot<sup>3,6,7</sup>, B.Pharm., M.Sc., Julie Méthot<sup>3,8,9</sup>, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.

<sup>1</sup>Candidate au programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et des services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Hôtel-Dieu d'Arthabaska, Victoriaville (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Chef adjointe du département de pharmacie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Professeure agrégée de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Chef du département de pharmacie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>7</sup>Professeure de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>8</sup>Professeure agrégée et directrice du programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>9</sup>Chercheuse associée, Centre de recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada

---

Reçu le 23 décembre 2019; Accepté après révision par les pairs le 5 juin 2020

---

## Résumé

**Objectifs :** L'objectif principal consistait à décrire la documentation des interventions des pharmaciens aux dossiers des patients inscrits à l'urgence ou admis à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, ciblés selon l'offre de soins pharmaceutiques actuelle.

**Méthode :** Cette étude descriptive rétrospective transversale a examiné la documentation aux dossiers des patients analysés par les pharmaciens en fonction des principes de l'offre de soins pharmaceutiques en vigueur du 5 au 21 décembre 2018. L'étude porte sur le type de notes, la nature des interventions consignées et l'endroit de documentation.

**Résultats :** Sur 1267 dossiers révisés ponctuellement par un pharmacien, 753 (59,4 %) étaient documentés et 94 (7,4 %) comportaient au moins une note de prise en charge globale. Les évaluations pharmaceutiques et les activités de surveillance représentaient 79,7 % des interventions documentées. Le dossier médical était l'unique support de consignation dans 65,7 % des cas, le dossier pharmacologique dans 23 % des cas et 11,3 % des interventions étaient inscrites dans les deux supports. Une proportion de 67,3 % des interventions consignées dans le dossier médical apparaissait dans les notes évolutives, et 64,8 % de celles du dossier pharmacologique figuraient dans le champ « LS » de GesphaRx<sup>MD</sup>.

**Conclusion :** Cette étude, décrivant la documentation dans le cadre d'une offre de soins pharmaceutiques hiérarchisant la prise en charge des patients selon leur vulnérabilité, révèle un écart entre la pratique attendue et ce qui se fait sur le terrain. Il s'agit d'une première étape vers l'optimisation de cette activité.

**Mots-clés :** Documentation, dossier médical, interventions, offre de soins pharmaceutiques, pharmacien

---

## Introduction

La documentation des interventions pharmaceutiques fait partie intégrante du travail quotidien du pharmacien en clinique. Spécifiquement au Québec, les exigences professionnelles du pharmacien mettent l'accent sur le devoir de consigner les interventions aux dossiers des

patients, qui apparaît notamment dans le code de déontologie des pharmaciens, le règlement sur la tenue de dossiers, livres et registres par un pharmacien dans l'exercice de sa profession et les standards de pratique de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)<sup>1-3</sup>. Ce dernier document définit la consignation comme étant « l'inscription de toute information influençant l'évaluation pharmacothérapeutique

---

Pour toute correspondance : Julie Racicot, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, 2725, chemin Sainte-Foy, Québec (Québec) G1V 4G5, CANADA; Téléphone : 418 656-8711 poste 3024; Courriel : julie.racicot@ssss.gouv.qc.ca

des dossiers patients »<sup>3</sup>. La documentation adéquate des interventions engendrerait une meilleure circulation de l'information entre les membres de l'équipe de soins, un plus grand engagement de la responsabilité professionnelle du pharmacien et la promotion de la valeur ajoutée du travail de ce professionnel<sup>4,5</sup>.

Les pharmaciens disposent de repères généraux pour orienter leur conduite en matière de documentation<sup>3,6-11</sup>. L'OPQ a notamment rendu accessibles une série de principes simplifiant la rédaction de notes aux dossiers et une liste de renseignements à y consigner<sup>12</sup>. Toutefois, les orientations adaptées au contexte pratique, particulièrement en milieu hospitalier, pour guider l'inscription des interventions aux dossiers demeurent, dans certains cas, évasives. En ce sens, l'OPQ s'en remet entre autres au jugement des pharmaciens pour déterminer la méthode d'inscription la plus appropriée et la structure des notes aux dossiers selon les besoins de leur milieu de travail<sup>3,6-11</sup>.

Par ailleurs, en milieu hospitalier, l'existence de deux supports de consignation à part entière, d'une part le dossier pharmacologique du patient et, d'autre part, son dossier médical, soulève des interrogations quant au lieu d'inscription à privilégier. Légalement, les interventions devraient être inscrites au dossier de l'établissement, qui correspond au dossier médical du patient<sup>2,13</sup>. Cependant, le questionnaire d'inspection professionnelle de l'OPQ relativement à « l'organisation du circuit du médicament et des soins et services pharmaceutiques en établissement de santé » révèle que l'on s'attend à une inscription des notes des pharmaciens, non seulement au dossier médical, mais également au dossier informatique de la pharmacie<sup>14</sup>. L'intérêt de cette duplication repose principalement sur l'importance que les pharmaciens affectés à la validation des ordonnances puissent accéder à l'information<sup>2,13,14</sup>. La détermination de l'étendue des renseignements devant figurer au dossier pharmacologique afin de permettre cet échange d'informations entre les pharmaciens des unités de soins et ceux assumant les tâches liées à la distribution est cependant laissée à la discrétion de chaque pharmacien<sup>14</sup>. En ce qui a trait aux endroits spécifiques à préconiser pour l'inscription des interventions pharmaceutiques dans le dossier médical ou pharmacologique, à l'heure actuelle, aucun guide de pratique ne se prononce explicitement<sup>3,6-10</sup>. À cet égard, l'OPQ invite plutôt chaque département de pharmacie à mettre en place des politiques et procédures spécifiant le lieu où les interventions devraient être documentées<sup>12</sup>.

Des zones d'incertitude subsistent donc en matière d'inscription des interventions pharmaceutiques aux dossiers. En outre, les publications ayant examiné cette activité demeurent rares<sup>15-19</sup>. Les données actuelles laissent toutefois entrevoir un écart marqué avec la pratique idéale en établissement de santé<sup>15,17-19</sup>.

Deux études québécoises récentes, par Ballandras et coll. et Adam et coll., ont révélé respectivement que 58,4 % et 72,3 % des dossiers dans lesquels un pharmacien était intervenu étaient documentés au dossier médical<sup>15,19</sup>. L'étude d'Adam et coll. a évalué le niveau de documentation selon trois degrés distincts, soit la documentation minimale, suffisante et extensive. Cette étude a dévoilé que 55,5 % des dossiers contenaient au moins une note écrite dans la section

médicale lors de l'épisode de soins du patient (soit une documentation jugée suffisante), une proportion notable ne répondant qu'aux critères du seuil minimal. La présence d'étudiants en pharmacie se traduisait par un plus grand nombre de notes de suivi inscrites aux dossiers, ce qui augmentait la proportion de dossiers renfermant au moins une note de suivi, mais les autres variables relatives à la documentation demeuraient inchangées<sup>19</sup>. Bien que l'endroit où les pharmaciens consignent leurs interventions ait servi, dans l'étude d'Adam et coll., à déterminer le niveau de documentation, il ne faisait pas partie des principales variables d'intérêt de ces deux études québécoises<sup>15,19</sup>. Adam et coll. soulignaient cependant que, sans apparaître au dossier médical, plusieurs interventions étaient consignées au logiciel de la pharmacie<sup>19</sup>. Il n'est donc pas surprenant de constater qu'en 2017, au terme du premier cycle du programme de surveillance de l'OPQ, la consignation aux dossiers figurait parmi les principales lacunes des pharmaciens d'établissement<sup>20,21</sup>. À cet égard, la proportion de pharmaciens documentant leurs interventions de façon suffisante dans les dossiers médiaux ne serait que de 50 %<sup>20</sup>. Des pratiques non optimales d'inscription des interventions pharmaceutiques ressortent également des publications recensées dans le reste du Canada et à l'échelle internationale. Une étude britannique a notamment dévoilé que 74 % des pharmaciens d'un hôpital londonien n'écrivaient rien au dossier médical<sup>16-18</sup>. Quant à la nature des interventions documentées, les activités liées à la surveillance de la thérapie prédominaient dans l'étude de Ballandras et coll.<sup>15</sup>. Aucune de ces études n'a analysé le fait que les notes consignées témoignaient d'une prise en charge spécifique (concernant un ou quelques aspects précis du dossier patient) ou globale (dénotant une prise en compte de l'ensemble ou de la majorité de la médication du patient)<sup>15-19</sup>.

À l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (IUCPQ-UL), la documentation des interventions des pharmaciens n'a jamais fait l'objet d'une étude. Dernièrement, certains pharmaciens ont soulevé un manque d'uniformité des pratiques de consignation au sein de l'établissement, des barrières contextuelles (charge de travail, accessibilité restreinte aux dossiers, etc.) et des interrogations quant à la pertinence de dupliquer l'inscription au dossier médical et pharmacologique par souci d'efficacité. Par ailleurs, suivant la trajectoire vers l'optimisation des ressources amorcée par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec et les observations du Vérificateur général du Québec, le Département de pharmacie de cet établissement s'est doté, en 2016, d'une offre de soins pharmaceutiques prévoyant une hiérarchisation de la prise en charge des patients par le pharmacien selon des critères de vulnérabilité (Annexe)<sup>22-24</sup>. Ces critères, qui se déclinent en trois échelons (patients devant être pris en charge de façon systématique, prioritaire ou en fonction d'une situation clinique particulière) facilitent l'identification des patients susceptibles de bénéficier de l'expertise d'un pharmacien. Les pharmaciens de l'IUCPQ-UL s'impliquent donc majoritairement dans les dossiers ciblés en respectant les principes de cette offre de soins<sup>24</sup>. Or, à l'heure actuelle, aucune publication dans la littérature scientifique ne dévoile comment un tel modèle de priorisation des patients se traduit sur le plan de la documentation des interventions<sup>15-19</sup>. L'offre de soins pharmaceutiques actuelle prévoit par ailleurs la

couverture par un pharmacien de tous les secteurs cliniques de l'IUCPQ-UL. Toutefois, selon la vulnérabilité de la patientèle du secteur concerné, le pharmacien prend en charge une proportion plus grande de patients dans certains secteurs, tandis que dans d'autres, les patients étant jugés moins vulnérables, le pharmacien intervient dans une proportion moindre de dossiers, à la demande de l'équipe traitante ou à la lumière des problèmes qu'il a ciblés.

La nouvelle offre de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL étant désormais déployée dans l'ensemble de l'établissement, il semble opportun de dresser un portrait actualisé de l'état de la documentation des interventions réalisées. L'intérêt d'un tel examen, première étape vers la proposition d'un encadrement pour optimiser la consignation, réside également dans le manque de bornes claires et adaptées au contexte de pratique en milieu hospitalier pour orienter précisément la conduite en matière de documentation, notamment quant au type de notes et au lieu d'inscription à privilégier<sup>3,6-11</sup>. Enfin, le plan stratégique 2016-2019 de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec déterminait deux enjeux prioritaires, soit « l'urgence de définir le rôle du pharmacien d'établissement moderne » ainsi que « la nécessité de mieux quantifier l'activité, l'impact et la performance des pharmaciens d'établissement »<sup>25</sup>. Cette orientation laisse présager qu'une importance croissante pourrait être accordée au recensement des interventions pharmaceutiques et à la remise en question de la manière dont elles sont réalisées. Dans ce contexte, l'intérêt porté à la documentation des interventions semble d'autant plus pertinent, étant donné que les notes aux dossiers constituent l'une des preuves les plus tangibles de la contribution du pharmacien au sein des équipes traitantes<sup>4</sup>.

La présente étude avait pour objectif principal de décrire la documentation des interventions du pharmacien aux dossiers des patients inscrits à l'urgence ou admis à l'IUCPQ-UL, ciblés grâce aux principes de l'offre de soins pharmaceutiques en vigueur. Les objectifs secondaires visaient à déterminer la proportion de dossiers que révisent ponctuellement les pharmaciens où au moins une intervention a été documentée, à décrire le type de notes qu'inscrivent les pharmaciens aux dossiers (qui témoignent d'une prise en charge spécifique ou globale), à décrire la nature des interventions pharmaceutiques documentées et à décrire, selon la nature de l'intervention consignée, les endroits (support de documentation et section du support) dans lesquels les pharmaciens inscrivent leurs notes. Les deux premiers objectifs secondaires ont d'abord été analysés globalement, puis pour chaque secteur clinique, et enfin, en fonction de la présence ou de l'absence d'un étudiant en pharmacie ou d'un pharmacien résident.

## Méthode

### Protocole de recherche

Cette étude descriptive transversale porte sur la documentation des interventions pharmaceutiques aux dossiers des patients de l'IUCPQ-UL. La revue rétrospective portait sur les dossiers de patients dans lesquels un pharmacien s'était impliqué pendant la période du 5 au 21 décembre 2018. Le comité d'éthique de la recherche de l'IUCPQ-UL a approuvé cette étude. Compte tenu du protocole

de recherche rétrospectif, le consentement des patients dont le dossier a été examiné n'était pas requis.

### Collecte de données et mesures

Aux fins de l'étude, les dossiers de patients inscrits à l'urgence ou admis dans l'un des secteurs suivants à l'IUCPQ-UL étaient intégrés à l'échantillon : chirurgie thoracique, chirurgie bariatrique, chirurgie cardiaque (soins intensifs inclus), médecine interne, cardiologie, gériatrie, pneumologie, soins intensifs respiratoires et greffe cardiaque. Afin d'être retenus pour la présente étude, les dossiers devaient avoir fait l'objet d'une analyse (ou révision) par un pharmacien, peu importe s'il y avait eu une intervention et une consignation de celle-ci. Aucun critère d'exclusion n'était défini. Dans le but de constituer une banque de dossiers pour la présente étude, les pharmaciens œuvrant dans les secteurs cliniques concernés avaient préalablement reçu la consigne de relever le numéro de tous les dossiers analysés quotidiennement lors de la période étudiée sur un outil papier standardisé. Cet outil recense donc l'ensemble des révisions ponctuelles de dossiers. Aucune information n'avait été divulguée aux pharmaciens quant à l'utilisation ultérieure de cette banque de dossiers, employée au préalable pour une étude locale portant sur la Loi 41, qui permet aux pharmaciens québécois de réaliser de manière autonome des activités, dont l'ajustement et la prolongation de l'ordonnance d'un médecin, moyennant le respect de certaines conditions<sup>26</sup>.

Les données de tous les dossiers répertoriés par les pharmaciens pendant la période à l'étude ont été colligées rétrospectivement à l'aide des logiciels GesphaRx<sup>MD</sup> (dans lequel se trouve le dossier pharmacologique) et Cristal-Net<sup>MD</sup> (dans lequel se trouve le dossier médical électronique). Différents éléments ont été recueillis dans un fichier Excel<sup>MD</sup> conçu spécifiquement pour cette étude. Une pharmacienne résidente a effectué en totalité la collecte de données dans le cadre de son projet de maîtrise en pharmacothérapie avancée. Cette collecte s'est échelonnée sur une période de quatre semaines au printemps 2019. Une pharmacienne résidente n'ayant pas participé à la présente étude a effectué un test préalable sur cinq dossiers pour vérifier l'acceptabilité de cet outil de collecte de données.

Concernant l'objectif secondaire visant à quantifier la documentation, à chaque révision ponctuelle de dossier recensée, il fallait noter si au moins une intervention pharmaceutique était consignée, que ce soit au dossier médical électronique ou au dossier pharmacologique, lors de la journée en question. Pour considérer un dossier comme documenté, l'investigatrice devait voir au moins une note permettant de déterminer clairement qu'une intervention avait été réalisée. Si seules de brèves annotations (par exemple « tube nasogastrique », « analyse d'urine ? », etc.) figuraient au dossier pharmacologique du patient et que rien n'était consigné au dossier médical pour la journée en question, le dossier était considéré comme non documenté et l'investigatrice mentionnait « analyse pharmacologique non documentée ».

Subséquentement, l'auteure principale a passé spécifiquement en revue les révisions ponctuelles de dossiers documentées pour déterminer si au moins une des notes consignées par le pharmacien (au dossier pharmacologique ou médical) lors

de la journée en question témoignait d'une prise en charge globale. Par définition, si aucune note de prise en charge globale par le pharmacien n'apparaissait au dossier médical ou pharmacologique, les notes consignées révélaient une prise en charge spécifique. Aux fins de l'étude, le terme « global » renvoyait à une analyse de l'ensemble ou de la majorité de la médication du patient, tandis que le qualificatif « spécifique » impliquait plutôt une analyse concernant un ou quelques aspects précis. Cette démarche avait pour but d'établir les types de notes inscrites aux dossiers par les pharmaciens.

Pour chaque révision ponctuelle de dossier répertoriée, l'investigatrice indiquait le secteur dans lequel le patient était admis ou inscrit durant la journée en question et la présence dans ce secteur, le jour où l'intervention a été réalisée, d'un étudiant au doctorat de premier cycle en pharmacie ou d'un pharmacien résident à la maîtrise en pharmacothérapie avancée.

Elle a également relevé toutes les interventions pharmaceutiques pour lesquelles il y avait une trace écrite, que ce soit au dossier médical ou pharmacologique, puis elle les a classifiées en différentes catégories selon leur nature. Ces dernières correspondent intégralement aux « actes pharmaceutiques » définis dans l'offre de soins pharmaceutiques générale de l'IUCPQ-UL (Annexe), à l'exception des histoires médicamenteuses, scindées en deux sous-catégories, soit les histoires ciblées et les histoires complètes, pour refléter leurs différences respectives. Lorsque plusieurs interventions dans la même journée et pour un même patient étaient documentées, elle traitait chaque intervention individuellement aux fins de la collecte. Si plusieurs interventions de même nature (par exemple deux évaluations pharmaceutiques) étaient consignées dans une même journée, chacune était relevée individuellement.

Pour chaque intervention relevée, le support de consignment employé par les pharmaciens a été colligé. Il pouvait s'agir du dossier médical, pharmacologique, ou de ces deux entités quand une note était inscrite à la fois au dossier médical et pharmacologique. Par la suite, il a fallu noter dans chacun des dossiers, la section spécifique où chaque intervention pharmaceutique avait été inscrite (ou les sections si plusieurs endroits étaient employés pour documenter) au sein de chaque support utilisé. Pour le dossier médical, les options incluaient notamment les sections « notes évolution », « ordonnances médicaments » et « ordonnances médicales » (liste complète à l'annexe). Pour le dossier pharmacologique, les possibilités étaient le « dossier clinique », l'onglet « remarque » et le champ « LS » du logiciel GesphaRx<sup>MD</sup>. Cette dernière section, dont l'acronyme LS fait référence à « liste sommaire », correspond à un outil que les pharmaciens utilisent localement pour inscrire très succinctement certaines informations ou interventions cliniques pertinentes favorisant le suivi du patient.

## Analyse

Les données colligées ont été analysées à l'aide du logiciel SAS<sup>MD</sup> version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC). Le protocole de recherche de l'étude nécessitait une analyse au moyen de statistiques descriptives. Les variables qualitatives et quantitatives ont été exprimées respectivement à l'aide de proportions, de mesures de tendance centrale (moyenne) et

de dispersion (écart-type). Le test du khi-deux a permis de comparer la proportion de révisions de dossiers documentées lorsqu'un étudiant en pharmacie ou un pharmacien résident était présent ou absent. Ce test a également permis de comparer la proportion de révisions de dossiers dont la documentation témoignait d'une prise en charge globale dans ces sous-groupes. Le seuil de signification statistique était de 5 %.

## Résultats

### Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients dont le dossier a été analysé par un pharmacien sont présentées au tableau I. Les infections d'origine respiratoire (13,5 %) et les atteintes valvulaires (10,4 %) représentaient les diagnostics principaux d'hospitalisation les plus fréquents. Dans le cadre de cette étude, l'examen de la documentation a porté sur le dossier de 571 patients. Pour sept patients, le dossier a été révisé par un pharmacien au cours de deux épisodes de soins distincts.

### Quantification de la documentation et types de notes

Entre le 5 et le 21 décembre 2018, les pharmaciens ont répertorié 1267 révisions de dossiers ponctuelles. De ce nombre, 753 (59,4 %) ont fait l'objet d'au moins une inscription au dossier, dont seulement 94 (7,4 %) comportant au moins une note témoignant d'une prise en charge globale. La figure 1 présente la proportion de dossiers de chaque secteur clinique, révisés ponctuellement par les pharmaciens, où au moins une intervention a été inscrite et la proportion de dossiers dont la documentation faisait état d'une prise en charge globale. Quinze pharmaciens ont procédé aux révisions de dossiers au cours de la période à l'étude.

**Tableau I.** Caractéristiques des patients à l'étude

| Caractéristiques (n = 571)                                         | Valeurs     |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|
| Âge moyen, années (ÉT)                                             | 68 (16,1)   |
| Sexe, n (%)                                                        |             |
| Hommes                                                             | 293 (51)    |
| Femmes                                                             | 278 (49)    |
| Durée de l'hospitalisation moyenne, jours (ÉT)                     | 12,1 (14,5) |
| Diagnostic principal lors de l'hospitalisation, n (%) <sup>a</sup> |             |
| Infection respiratoire (pneumonie, influenza, etc.)                | 78 (14)     |
| Atteinte valvulaire                                                | 60 (10)     |
| Syndrôme coronarien aigu                                           | 59 (10)     |
| Insuffisance cardiaque                                             | 53 (9)      |
| Néoplasie                                                          | 50 (9)      |
| Atteinte digestive (appendicite, occlusion, etc.)                  | 39 (7)      |
| Troubles du rythme / syncopes / lipothymie                         | 37 (6)      |
| Obésité morbide (chirurgie bariatrique)                            | 34 (6)      |
| Diminution de l'état général / chutes                              | 28 (5)      |
| Douleur rétrosternale / thoracique / épigastrique                  | 26 (5)      |
| Autres                                                             | 114 (20)    |

Abréviation : ÉT : écart-type

<sup>a</sup> La somme des diagnostics principaux totalise 578 et non 571, étant donné que le dossier de sept patients a été révisé par un pharmacien lors de deux épisodes de soins distincts

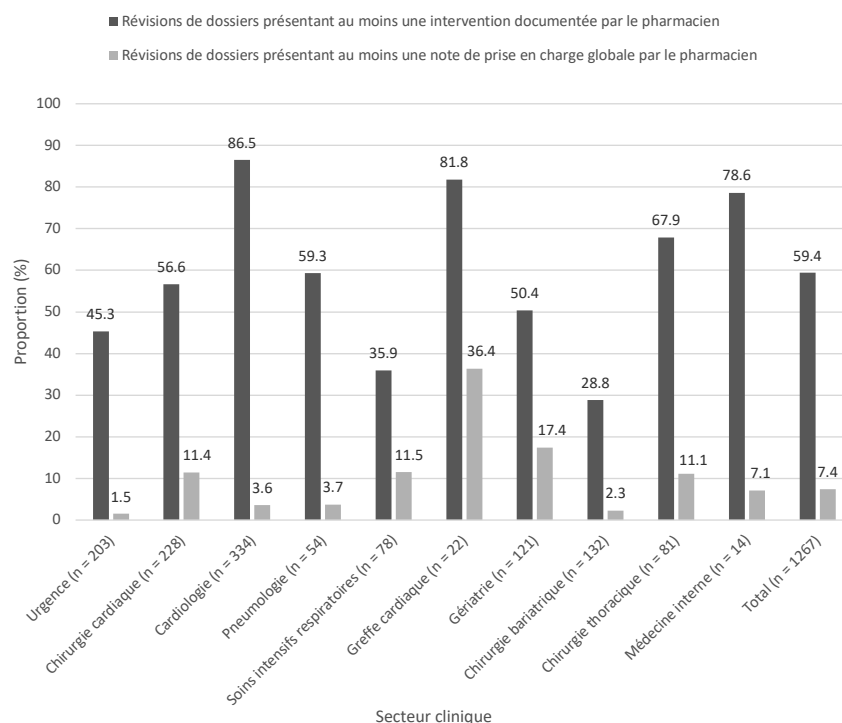


**Figure 1.** Quantification de la documentation et type de notes consignées en fonction du secteur clinique

Le secteur clinique présentant la plus grande proportion de dossiers documentés parmi l'ensemble des dossiers révisés était la cardiologie (289 sur 334, soit 86,5 %), suivi de la greffe cardiaque (18 sur 22, soit 81,8 %) et de la médecine interne (11 sur 14, soit 78,6 %). À l'inverse, l'urgence (92 dossiers documentés sur les 203 révisés, soit 45,3 %), les soins intensifs respiratoires (28 sur 78, soit 35,9 %) et la chirurgie bariatrique (129 sur 228, soit 28,8 %) présentaient la plus faible proportion. Les notes aux dossiers témoignant d'une prise en charge globale étaient rares quel que soit le secteur, les proportions les plus élevées étant observées en greffe cardiaque (8 révisions de dossiers renfermant une note de prise en charge globale sur 22, soit 36,4 %) et en gériatrie (21 sur 121, soit 17,4 %).

La proportion de révisions ponctuelles de dossiers documentées était par ailleurs moindre quand des étudiants en pharmacie étaient présents (50 % par rapport à 70,5 %,  $p < 0,0001$ ) et quand des pharmaciens résidents étaient présents (47,1 % contre 61,3 %,  $p = 0,0004$ ) que lorsqu'ils étaient absents. Une plus grande proportion de dossiers révisés renfermait toutefois des notes d'analyse globale quand des étudiants en pharmacie étaient présents (8,9 % contre 5,7 % en leur absence,  $p = 0,0274$ ), constat qui ne s'est pas avéré quand des pharmaciens résidents étaient présents (7,6 % contre 7,4 % en leur absence,  $p = 0,9030$ ).

### Nature des interventions documentées

La prise en compte à la fois du dossier médical et pharmacologique a permis de répertorier 1971 interventions documentées durant la période étudiée. De ce nombre, les évaluations ou opinions pharmaceutiques ont été les plus nombreuses, soit 1084 interventions (55 %), suivies des activités liées à la surveillance de la pharmacothérapie (487

interventions, soit 24,7 %). La figure 2 illustre la répartition des interventions recensées selon leur nature.

### Lieu de documentation

Quelle que soit la nature de l'intervention documentée, le dossier médical était le support le plus fréquemment employé par les pharmaciens (voir figure 3). Dans l'ensemble, 65,7 % des interventions documentées se trouvaient exclusivement au dossier médical, tandis que 23 % n'apparaissaient qu'au dossier pharmacologique. Seule une faible proportion (11,3 %) des interventions étaient consignées simultanément dans les deux supports. On retrouvait majoritairement au dossier pharmacologique des notes relatives aux évaluations ou opinions pharmaceutiques, aux activités liées à la surveillance de la pharmacothérapie ou à la liaison pharmaceutique. La double inscription au dossier médical et pharmacologique a été observée principalement pour les

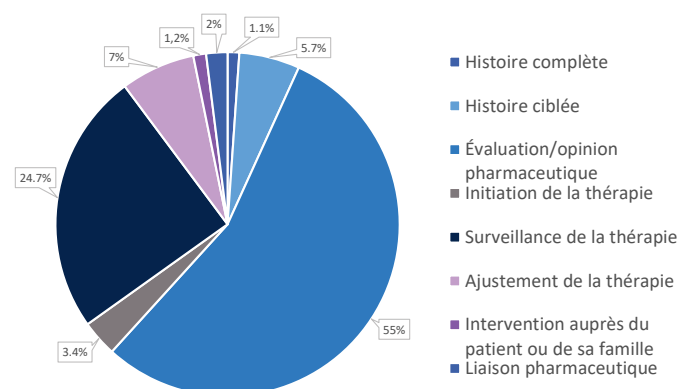


**Figure 2.** Nature des interventions pharmaceutiques documentées

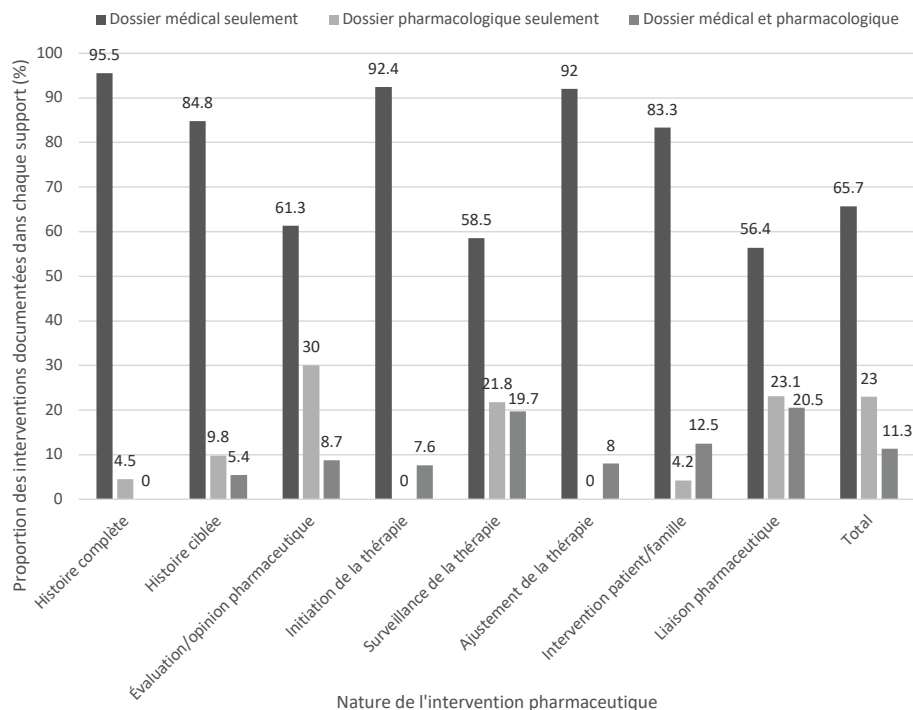


**Figure 3.** Support de documentation employé selon la nature de l'intervention pharmaceutique

interventions liées à la surveillance de la pharmacothérapie et à la liaison pharmaceutique (proportions respectives de 19,7 % et 20,5 % des interventions consignées dans les deux supports).

La figure 4a illustre la section du dossier médical dans laquelle les interventions ont été consignées selon leur nature. De manière générale, les pharmaciens ont surtout utilisé la section « notes évolution », puisque 67,3 % des interventions documentées au dossier médical s'y sont retrouvées. La section « ordonnances médicaments » a surtout servi à consigner les interventions visant à initier une pharmacothérapie ou à l'ajuster, puisque la quasi-totalité de ces interventions (soit respectivement 100 % et 99,3 %) s'y retrouvaient. Le formulaire « consultation pharmacie évaluation – opinion pharmaceutique » a servi de son côté à consigner la majorité des histoires médicamenteuses complètes, 76,2 % de celles-ci ayant été transcrites dans cette section du dossier médical. Dans 20,4 % des cas, une même intervention apparaissait à deux endroits distincts du dossier médical, par exemple dans les sections « notes évolution » et « ordonnances médicaments ». Le cas échéant, les interventions étaient comptabilisées à la fois dans chacune des sections où elles apparaissaient, ainsi que dans l'ensemble « deux sections du dossier médical », d'où le fait que la somme des proportions de certaines interventions excède 100 %. Les pharmaciens ont également recouru, plus marginalement, à d'autres sections du dossier médical pour consigner leurs interventions, notamment le « sommaire d'hospitalisation », les « ordonnances médicales » et les profils pharmacologiques imprimés du Dossier santé Québec (DSQ).

Concernant les sections du dossier pharmacologique privilégiées pour consigner les interventions, c'est le champ « LS » du logiciel GesphaRx<sup>MD</sup> qui a été le plus utilisé, puisque 64,8 % des interventions inscrites au dossier pharmacologique

apparaissaient dans cette section. Les évaluations ou opinions pharmaceutiques ont été à l'origine du plus grand nombre de notes consignées dans cet outil. En effet, parmi les 419 évaluations ou opinions pharmaceutiques inscrites au dossier pharmacologique, 326 (77,8 %) figuraient à cet endroit. La section « dossier clinique » de GesphaRx<sup>MD</sup> a par ailleurs été exploitée principalement pour consigner les histoires médicamenteuses complètes (100 %), initiations d'une pharmacothérapie (80 %) et les interventions auprès du patient et de sa famille (75 %). La section « remarque » a été globalement peu utilisée, car 3,3 % des interventions inscrites au dossier pharmacologique y apparaissaient, essentiellement des interventions à des fins de liaison pharmaceutique ou avec le patient ou sa famille. La duplication de la documentation au dossier pharmacologique était rare; deux endroits distincts de ce support ont été utilisés pour seulement 21 interventions (3,1 %). La figure 4b illustre les sections du dossier pharmacologique utilisées pour consigner les interventions selon leur nature.

## Discussion

À notre connaissance, après révision de la littérature scientifique, il s'agit de la première étude examinant la consignation des interventions pharmaceutiques qui s'inscrit dans le contexte d'un modèle d'offre de soins pharmaceutiques hiérarchisant formellement la prise en charge des patients selon leur vulnérabilité sur la base de critères préétablis<sup>15-17,19</sup>.

Cette étude a notamment révélé que, sur l'ensemble des dossiers révisés ou analysés ponctuellement par un pharmacien, 59,4 % avaient fait l'objet d'au moins une documentation. Ce pourcentage est très similaire à la proportion de 58,4 % de dossiers documentés ressortant

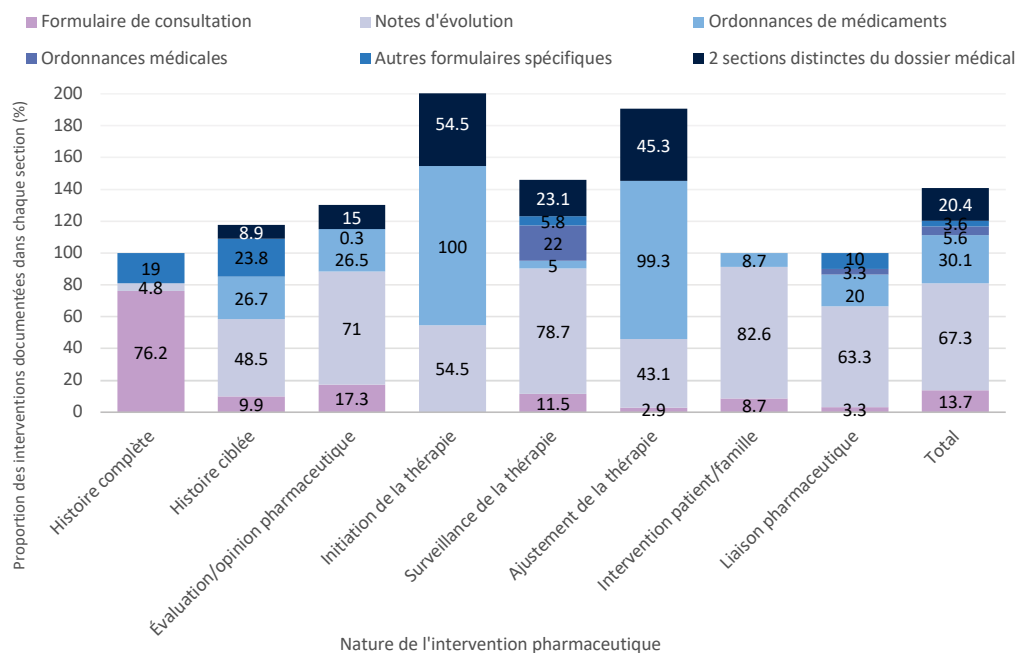


**Figure 4a.** Section de documentation au dossier médical selon la nature de l'intervention pharmaceutique<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Le total des pourcentages pour un type d'intervention peut dépasser 100 %. Une même intervention peut avoir été inscrite dans plus d'une section du dossier médical

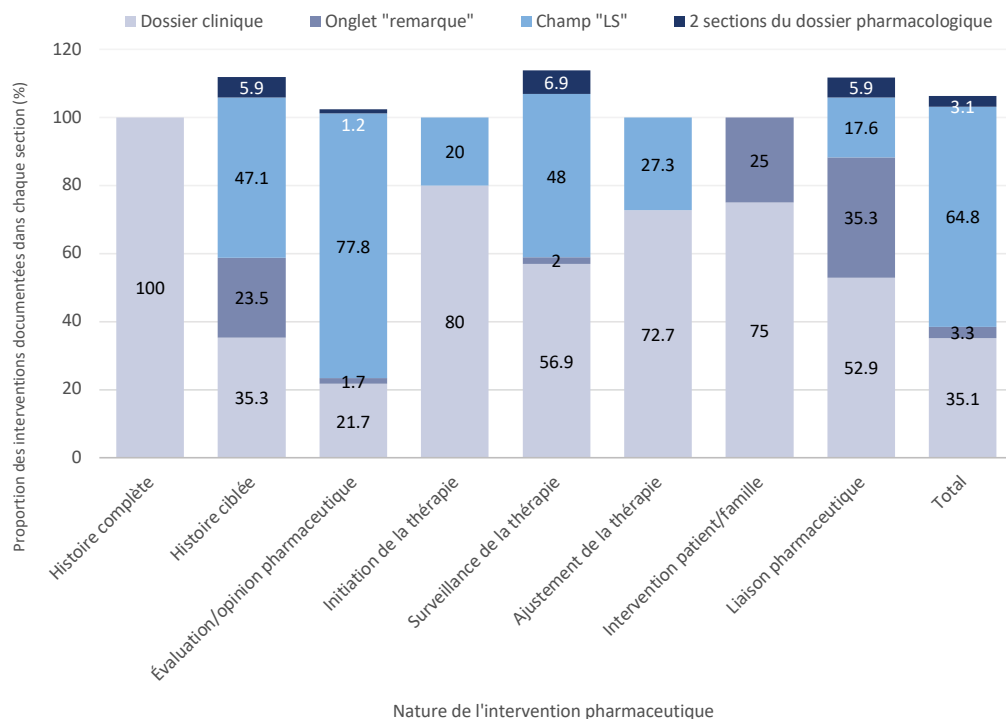


**Figure 4b.** Section de documentation au dossier pharmacologique selon la nature de l'intervention pharmaceutique<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Le total des pourcentages pour un type d'intervention peut dépasser 100 %. Une même intervention peut avoir été inscrite dans plus d'une section du dossier pharmacologique

dans l'étude de Ballandras et coll., mais légèrement inférieur aux 72,3 % observés dans l'étude d'Adam et coll.<sup>15,19</sup>. Il importe cependant de spécifier que le pourcentage de documentation observé dans la présente étude tient compte de la consignation non seulement au dossier médical, mais

aussi pharmacologique, tandis que les deux autres études québécoises ne prenaient en considération que les notes inscrites au dossier médical. Bien que la mise en parallèle de ces proportions soit intéressante pour donner un ordre de grandeur, leur comparaison directe est donc impossible.

Par ailleurs, contrairement aux études de Ballandras et coll. et Adam et coll., tel que nous l'avons mentionné précédemment, l'inscription aux dossiers a été examinée de façon ponctuelle dans la présente étude, c'est-à-dire lors de chaque journée de la période à l'étude où un pharmacien indiquait avoir analysé le dossier, et non tout au long de l'épisode de soins des patients inclus dans l'échantillon<sup>15,19</sup>. Les notes rédigées en dehors de la période étudiée n'ont donc pas été prises en compte, ce qui peut avoir influencé le pourcentage de documentation observé. Une autre raison pouvant expliquer en partie la proportion plus élevée de documentation observée dans l'étude d'Adam et coll. repose probablement sur les secteurs cliniques très différents (héмато-oncologie, greffe d'organes solides, cardiologie et hépatologie) qui étaient investigués comparativement à ceux de la présente étude<sup>19</sup>. Selon cette dernière, la documentation des interventions s'est révélée plus faible dans les secteurs de l'urgence, des soins intensifs respiratoires et de la chirurgie bariatrique.

Au terme de l'étude, l'ensemble des pharmaciens de l'établissement, y compris ceux de ces secteurs, ont examiné et discuté ces résultats. Il en est ressorti que l'accessibilité aux dossiers ou aux ordinateurs, le fait d'avoir déjà discuté d'une intervention avec un médecin ou un autre professionnel de l'équipe traitante et la perception que rien ne justifiait la rédaction de notes dans le dossier sont les principales raisons invoquées à l'origine de la non-documentation dans les trois secteurs mentionnés. À l'IUCPQ-UL, il faut souligner la participation quotidienne du pharmacien aux tournées médicales du lundi au vendredi dans le cas des soins intensifs respiratoires et de la chirurgie bariatrique. Dans la mesure où de nombreuses interventions sont réalisées verbalement lors des tournées médicales, les pharmaciens de ces secteurs mentionnent qu'ils perçoivent moins la pertinence de rédiger des notes dans les dossiers.

Dans le cas de la greffe cardiaque et de la cardiologie, où environ 85 % des dossiers analysés étaient documentés, les résultats contrastent avec ceux des trois secteurs évoqués précédemment. Le contexte de pratique moins propice aux échanges en personne en temps réel avec les autres membres de l'équipe traitante dans ces deux secteurs incite probablement les pharmaciens à consigner davantage leurs interventions aux dossiers. Ces divergences importantes en soi observées entre les secteurs cliniques laissent présager que le mode de rédaction des notes pourrait être repensé dans certains secteurs. Certains pharmaciens du milieu ont évoqué des solutions, comme la rédaction de résumés succincts des éléments discutés lors des tournées médicales versés dans le dossier pharmacologique ou sur un formulaire vierge « notes évolution » au nom du patient pour laisser une trace des interventions réalisées, solutions qui pourraient un jour être intégrées au travail quotidien aux soins intensifs respiratoires et en chirurgie bariatrique. Toutefois, peu importe le secteur, un écart notable persiste à l'heure actuelle entre la pratique attendue, soit la documentation de tous les dossiers analysés, et ce qui est réellement accompli<sup>3,7</sup>.

Dans leur étude, Adam et coll. avaient évalué le degré de documentation par le pharmacien en classifiant les notes rédigées à l'aide d'une échelle à trois niveaux, que les investigateurs avaient élaborée, soit « minimal », « suffisant » et « extensif ». Il ressortait notamment de cette étude qu'une

proportion non négligeable (16,8 %) des interventions consignées répondait aux critères du seuil minimal, tandis que seulement 10,4 % des notes pouvaient être qualifiées d'extensives. Finalement, la majorité des notes répondaient aux critères du degré « suffisant » (55,5 %)<sup>19</sup>. Bien que la présente étude n'ait pas évalué le degré de documentation, elle est cependant la première à s'être intéressée formellement au caractère global ou spécifique des notes consignées<sup>15,17,19</sup>. Avec une proportion totale de 7,4 % des dossiers analysés dont la documentation du pharmacien témoignait d'une prise en charge globale, on constate que la majorité des notes révélait une analyse ciblée. Il est possible que cette observation reflète certaines particularités propres à l'offre de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL. Rappelons que cette offre prévoit une hiérarchisation de la dispensation des soins aux patients les plus susceptibles de bénéficier de l'expertise du pharmacien en fonction de critères spécifiques de vulnérabilité (Annexe). Ces critères constituant souvent la porte d'entrée aux dossiers, il est possible que les pharmaciens aient tendance à intervenir de façon plus circonscrite en fonction du ou des critères de vulnérabilité identifiés, ce qui se traduit par une documentation plus ciblée. Les secteurs de la greffe cardiaque et de la gériatrie présentaient la plus grande proportion de dossiers documentés dont au moins une note témoigne d'une prise en charge globale parmi l'ensemble des dossiers révisés. En effet, les notes consignées respectivement dans 36,4 % et 17,4 % des dossiers analysés dans ces secteurs révélaient une prise en charge globale. Ce constat s'explique par le fait que les patients de ces secteurs cliniques sont particulièrement vulnérables et donc susceptibles de bénéficier d'une prise en charge globale par un pharmacien. Dans les autres secteurs cliniques, où le nombre de patients placés sous la responsabilité d'un pharmacien est plus élevé, toujours en tenant compte de la vulnérabilité, les pharmaciens doivent prioriser leurs interventions et les patients à voir, ce qui est parfois à l'origine d'une consignation plus ciblée. À titre d'exemple, le secteur de la cardiologie englobe environ une centaine de lits, tandis qu'en médecine interne, on trouve environ une vingtaine de patients hospitalisés.

De plus, la nature tertiaire des soins médicaux dispensés à l'IUCPQ-UL contribue probablement à cette documentation ciblée. Étant donné qu'une proportion notable des patients séjourne moins de 24 heures à l'IUCPQ-UL pour accéder à des soins spécialisés (électrophysiologie, hémodynamie, etc.), les pharmaciens n'ont pas toujours l'occasion de procéder à l'analyse globale de la pharmacothérapie de ces patients avant le retour dans leur établissement d'origine. Selon le contexte, afin qu'un maximum de patients bénéficie de l'expertise du pharmacien, une consignation liée à des aspects plus spécifiques peut se justifier. La hiérarchisation des soins pharmaceutiques implique nécessairement de moduler le type de prise en charge et, par conséquent, le type de note au dossier, par une adéquation entre la vulnérabilité et les besoins des patients et les ressources pharmaceutiques disponibles.

Malgré les répercussions positives sur les soins pharmaceutiques généralement attribuées à la présence d'étudiants au doctorat de premier cycle en pharmacie ou de résidents à la maîtrise en pharmacothérapie avancée, cette étude n'a démontré aucun avantage de leur présence sur le

plan de la rédaction de notes dans les dossiers<sup>19,27</sup>. Au contraire, la proportion de dossiers documentés était plus grande en leur absence. Il est possible que ces résultats soient circonstanciels, étant donné la courte période d'observation de deux semaines et le degré d'autonomie très variable d'un étudiant à l'autre. Ce constat peut aussi entretenir l'idée que l'encadrement des étudiants exige un investissement en temps non négligeable de la part du pharmacien, particulièrement dans les établissements universitaires comme l'IUCPQ-UL, idée d'ailleurs évoquée dans l'étude d'Adam et coll. Cette dernière révélait que le seul véritable avantage sur la documentation engendré par la présence d'étudiants était le nombre de notes de suivi consignées<sup>19</sup>. La présente étude n'a pas pu, non plus, confirmer la perception selon laquelle les étudiants ou pharmaciens résidents allègent la tâche du pharmacien. Une plus grande proportion de dossiers documentés renfermait toutefois une note de prise en charge globale en présence d'étudiants du premier cycle. Ce constat peut s'expliquer par la tendance des étudiants à rédiger des notes selon les modèles enseignés dans les facultés de pharmacie québécoises, qui préconisent une analyse plus globale des dossiers<sup>28</sup>.

Deux activités ressortent comme étant documentées de façon prédominante par les pharmaciens de l'IUCPQ-UL, soit les évaluations ou opinions pharmaceutiques et les interventions à des fins de surveillance de la pharmacothérapie. Elles totalisent à elles seules 79,7 % des interventions documentées. Dans l'étude de Ballandras et coll., les interventions liées à la surveillance de la pharmacothérapie étaient les plus fréquemment documentées. Toutefois, la catégorisation des interventions était nettement différente de celle utilisée dans la présente étude, ce qui empêche une comparaison directe<sup>15</sup>. En 2017, Racicot et coll. avaient révélé que 81 % des interventions réalisées dans le cadre de l'offre de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL étaient des évaluations ou opinions pharmaceutiques ou des activités liées à la surveillance de la pharmacothérapie, constat très similaire à celui de la présente étude. Ce qui est documenté est donc globalement à l'image des interventions réalisées au sein de l'établissement<sup>29</sup>.

À notre connaissance, bien que certaines autres études aient pris en compte l'endroit de consignation des interventions du pharmacien dans le cadre d'autres analyses, cet élément n'était examiné à titre d'objectif dans aucune d'entre elles<sup>15-17,19</sup>. Le constat principal qui se dégage de la présente étude est que la majorité des interventions pharmaceutiques consignées sont inscrites au dossier médical. En dépit du fait qu'une duplication de la documentation au dossier médical et pharmacologique serait souhaitable pour assurer l'accès à l'information à tous les professionnels concernés, seulement 11,3 % des interventions répertoriées apparaissaient dans ces deux supports. Des stratégies, comme la rédaction de notes directement dans le dossier pharmacologique et leur impression pour les intégrer au dossier médical pourraient être renforcées pour tendre vers une pratique plus optimale.

Il est possible de dresser d'autres bilans à partir des observations relatives aux sections de documentation. Dans le cas du dossier médical, malgré l'existence de multiples formulaires spécifiques (notamment pour la surveillance des antimicrobiens, la déclaration des réactions indésirables

ou les histoires médicamenteuses), les sections « notes évolution », « ordonnances – médicaments » et le formulaire « consultation pharmacie évaluation – opinion pharmaceutique » regroupaient à elles seules 90,8 % des interventions documentées dans le dossier patient, soit l'ensemble des interventions à l'exception de celles inscrites exclusivement sur l'un des autres formulaires spécifiques (3,6 %) ou dans les ordonnances médicales (5,6 %). Cette observation révèle qu'à l'heure actuelle, les pharmaciens de l'IUCPQ-UL n'exploitent pas tous les outils qu'ils ont à leur disposition pour documenter leurs interventions. Par ailleurs, le fait qu'environ la moitié des interventions visant à initier ou à ajuster une thérapie médicamenteuse apparaissent à deux endroits distincts du dossier médical s'appuie probablement sur les exigences professionnelles inhérentes à la Loi 41. Plusieurs pharmaciens inscrivent par exemple un ajustement dans la section des ordonnances et la justification qui lui est associée dans les notes évolutives<sup>30</sup>. À l'image de la position de plus en plus établie du pharmacien au sein des équipes traitantes, 22 interventions ont été inscrites sur la feuille « sommaire d'hospitalisation » à l'attention du médecin de famille. Bien que la responsabilité de remplir cette feuille revienne encore au médecin traitant, les pharmaciens de l'IUCPQ-UL en tirent occasionnellement profit pour assurer une continuité avec la première ligne de soins, soit un acte convenu dans l'offre de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL<sup>24,31</sup>.

Concernant le dossier pharmacologique, on remarque la grande utilisation du champ « LS » du logiciel GesphaRx<sup>MD</sup>, associé à 64,8 % des interventions consignées. Bien que cet outil soit très utile pour permettre aux pharmaciens de conserver une vue d'ensemble pour le suivi des patients de leur secteur clinique, la restriction du nombre de caractères nuit à l'exhaustivité de la consignation dans cette section. Le recours important à cet outil n'est probablement pas étranger au modèle d'offre de soins pharmaceutiques actuellement en place. Compte tenu du grand nombre de patients ciblés comme devant être pris en charge par le pharmacien selon l'offre de soins dans certains secteurs cliniques, certains pharmaciens voient en cet outil une solution acceptable pour documenter leurs interventions succinctement lorsqu'ils jugent qu'il n'est pas nécessaire d'analyser un dossier en profondeur ou d'inscrire leur intervention au dossier médical. C'est d'ailleurs ce que plusieurs pharmaciens ont souligné lors des discussions réalisées au terme de la présente étude. La portion « dossier clinique » a également été très utilisée, principalement pour l'inscription de notes plus élaborées. Une proportion importante des histoires médicamenteuses, ajustements, initiations, activités liées à la surveillance de la thérapie ou à la liaison pharmaceutique y a d'ailleurs été consignée.

Les multiples observations portant sur l'endroit de documentation réalisées dans le cadre de cette étude soulèvent l'importance, d'une part, de convenir d'une méthode efficace pour que l'information consignée au dossier pharmacologique apparaisse au dossier médical (et *vice versa*) et, d'autre part, d'uniformiser les méthodes de consignation au sein de l'IUCPQ-UL, car une grande hétérogénéité est apparue.

## Limites

L'une des limites de l'étude repose sur le caractère subjectif de la classification de la nature des interventions documentées. Bien qu'elles soient définies dans l'offre de soins pharmaceutiques générale de l'IUCPQ-UL, les interventions auraient pu être catégorisées différemment par un autre investigateur. Par exemple, une note qui, aux yeux de l'un, était liée à une activité de surveillance de la thérapie aurait pu être qualifiée par un autre d'évaluation ou d'opinion pharmaceutique, la distinction n'étant pas toujours très nette entre les différentes catégories d'interventions qui, en réalité, font partie d'un continuum. Une part d'interprétation entraînait également en jeu dans la décision de considérer un dossier comme documenté ou non, notamment dans le cas des annotations inscrites par les pharmaciens dans la portion « LS » du logiciel GesphaRx<sup>MD</sup>. Pour limiter l'ampleur de ce biais, une seule investigatrice a procédé à la collecte de données, ce qui a réduit le risque d'interprétation divergente d'un dossier à l'autre. L'acceptabilité de l'outil de collecte avait par ailleurs été préalablement confirmée par la réalisation de prétests.

Comme nous l'avons abordé dans l'introduction, l'offre de soins pharmaceutiques déployée à l'IUCPQ-UL guide les pharmaciens dans l'établissement d'un ordre de priorité pour la prise en charge des patients selon leur vulnérabilité. Cela s'est d'ailleurs répercuté dans les caractéristiques de la population étudiée, la durée moyenne de séjour hospitalier étant de 12,1 jours, comparativement à 6,3 jours pour l'ensemble de la patientèle de l'hôpital, ce qui confirme qu'à l'IUCPQ-UL, le pharmacien prend en charge prioritairement les patients les plus vulnérables<sup>32</sup>. Cette particularité contextuelle se traduit par des pratiques de documentation probablement différentes de celles des établissements de santé où les pharmaciens prennent en charge les patients de façon indifférenciée. Par conséquent, certains de ces établissements s'identifieront probablement moins aux résultats de la présente étude en raison de différences propres à l'organisation des soins pharmaceutiques. Toutefois, comme la documentation demeure une activité commune à l'ensemble des pharmaciens québécois, la généralisation des résultats demeure globalement bonne.

Par ailleurs, bien qu'un échantillon appréciable de dossiers ait été examiné dans cette étude, la brièveté de la période à l'étude, qui n'a duré que deux semaines, peut engendrer un biais. Étant donné la variabilité interindividuelle des pratiques en matière de consignation des interventions, il n'est pas exclu qu'une période d'observation plus longue, permettant d'examiner la documentation d'un plus grand nombre de pharmaciens, aurait pu générer des résultats différents. De plus, pour certains secteurs cliniques (la gériatrie, la greffe cardiaque et la pneumologie), des données d'une ou de deux journées sont manquantes, puisque le pharmacien en charge du secteur concerné a omis d'inscrire les dossiers analysés au cours de ces journées. Dans le cas de la médecine interne, les pharmaciens venaient de s'installer dans ce secteur en décembre 2018 et ils n'ont été en mesure d'indiquer les dossiers analysés que de quatre journées, d'où le faible nombre d'observations. Les répercussions de ces données manquantes sur les résultats sont cependant atténuées par le grand nombre de dossiers examinés.

Quant aux forces de l'étude, on note le très grand nombre d'interventions documentées qui ont été analysées. Par conséquent, on peut s'attendre à ce que les résultats reflètent fidèlement les pratiques actuelles en matière de documentation à l'IUCPQ-UL. Par ailleurs, notre étude a examiné tous les secteurs cliniques de l'IUCPQ-UL, à l'exception des cliniques ambulatoires. La généralisation des résultats s'en trouve donc considérablement facilitée.

## Conclusion

Cette étude révèle que les pharmaciens de l'IUCPQ-UL documentent 59,4 % des dossiers dans lesquels ils interviennent. Dans la majorité des cas, les notes consignées aux dossiers par les pharmaciens témoignent d'une prise en charge spécifique. Les évaluations ou opinions pharmaceutiques et activités liées à la surveillance de la pharmacothérapie sont les interventions les plus fréquemment documentées. La majorité, soit 65,7 %, des interventions documentées, ne figure que dans le dossier médical. Seulement 11,3 % des interventions sont consignées à la fois dans le dossier médical et pharmacologique. Aucune publication antérieure ne s'était intéressée spécifiquement à l'endroit de documentation, mais le manque d'uniformité à ce propos qui se dégage de la présente étude démontre la pertinence d'instaurer un cadre de référence plus clair, particulièrement en milieu hospitalier. De manière générale, le gros décalage qui existe entre la pratique attendue par l'OPQ et les observations tirées de cette étude invite à réflexion. De plus, des enjeux technologiques, tels que l'accès aux dossiers médicaux sur papier ou aux ordinateurs sont des facteurs limitants qui doivent être pris en considération.

Il s'agissait d'une première étude conjuguant la description de la documentation à l'application d'une offre de soins pharmaceutiques hiérarchisant la prise en charge des patients selon leur vulnérabilité. Certaines pratiques de consignation observées étaient à l'image des particularités propres à ce modèle d'organisation des soins pharmaceutiques, notamment la prédominance des notes révélant une analyse ciblée et l'emploi fréquent du système de suivi des patients dans le champ « LS » du logiciel GesphaRx<sup>MD</sup>.

Le portrait dressé par la présente étude est un premier pas vers la recherche de solutions à des fins d'optimisation et d'uniformisation des pratiques en matière de documentation des interventions réalisées par le pharmacien d'établissement. Une adéquation entre les exigences légales, la pratique des pharmaciens et les moyens technologiques à disposition s'avère nécessaire. D'autres études seraient intéressantes, notamment pour évaluer les supports et les outils utilisés pour documenter ou pour évaluer la consignation des interventions dans le cadre d'une offre de soins pharmaceutiques similaire à celle de l'IUCPQ-UL. Cela permettrait de vérifier si ce modèle de dispensation des soins pharmaceutiques se traduit par la rédaction de notes conformes aux exigences professionnelles. Par ailleurs, des études similaires, se déroulant dans d'autres établissements de santé québécois, pourraient permettre la comparaison entre différentes pratiques de consignation et ainsi, fournir des données supplémentaires à des fins d'élaboration d'un cadre de référence à l'échelle provinciale.

## Annexe

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

## Financement

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

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Julie Méthot est rédactrice adjointe de *Pharmactuel*. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Références

1. Code de déontologie des pharmaciens, L.R.Q., c.P-10 r. 7 art. 41 (2008). [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/P-10,%20r.%207/> (site visité le 10 juillet 2019).
2. Règlement sur la tenue des dossiers, livres et registres par un pharmacien dans l'exercice de sa profession, L.R.Q., c.P-10 r. 19 art 2.02, 2.03 et 2.04 (1981). [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/P-10,%20r.%2023/> (site visité le 10 juillet 2019).
3. Ordre des pharmaciens du Québec. Standards de pratique. Montréal: Bibliothèque et Archives nationales du Québec; 2016. 36 p. [en ligne] [https://www.opq.org/doc/media/290\\_38\\_fr-ca\\_0\\_standards\\_pratique\\_vf.pdf](https://www.opq.org/doc/media/290_38_fr-ca_0_standards_pratique_vf.pdf) (site visité le 10 juillet 2019).
4. Mackinnon GE, Mackinnon NJ. Chapitre 7: Documentation of pharmacy services. 2011. Dans: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey M. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 8e éd. New York : McGraw-Hill; 2011. [en ligne] <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=462&sectionid=41100773> (site visité le 10 juillet 2019).
5. Kennie N, Farrell B, Dolovich L. Demonstrating value, documenting care: Lessons learned about writing comprehensive patient medication assessments in the IMPACT project: Part 1: Getting started with documenting medication assessments. *Can Pharm J* 2008;141:114-9.
6. ASHP guidelines on documenting pharmaceutical care in patient medical records. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:705-7.
7. Canadian Society of Hospital Pharmacists. Documentation of pharmacists' activities in the health record: Guidelines. Ottawa (ON): The Society; 2013. 9 p. [en ligne] [https://www.cshp.ca/system/files/Publications/Guidelines/Guidelines\\_Documentation%20\(2013\).pdf](https://www.cshp.ca/system/files/Publications/Guidelines/Guidelines_Documentation%20(2013).pdf) (site visité le 15 mai 2019).
8. Ontario College of Pharmacists. Documentation guidelines Toronto, 2004. [en ligne] <http://www.ocpinfo.com/regulations-standards/policies-guidelines/documentation-guidelines/> (site visité le 20 juin 2019).
9. The european statements of hospital pharmacy. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* 2014;21:256-8.
10. American College of Clinical Pharmacy. Standards of practice for clinical pharmacists. *Pharmacotherapy* 2014;34:794-7.
11. Canadian Society of Hospital Pharmacists. Documentation of pharmacists' activities in the health record: Guidelines, Appendix B: Sample tool to evaluate pharmacist's skills for documentation in the health record. Ottawa (ON): The Society; 2013. 6 p. [en ligne] [https://www.cshp.ca/system/files/Publications/Guidelines/Guidelines\\_Documentation\\_AppendixB%20\(2013\).pdf](https://www.cshp.ca/system/files/Publications/Guidelines/Guidelines_Documentation_AppendixB%20(2013).pdf) (site visité le 15 mai 2019).
12. Ordre des pharmaciens du Québec. Surveillance de la thérapie médicamenteuse en partenariat avec le patient: Consigner les renseignements au dossier. Montréal, 2016. [en ligne] <http://guide.standards.opq.org/guides/consigner-les-renseignements-au-dossier> (site visité le 7 juin 2019).
13. Règlement sur les dossiers, les lieux d'exercice et la cessation d'exercice d'un médecin, L.R.Q., c.M-9, r. 20.3 (2005). [en ligne] <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-6-2012-01-01-fr-reglement-dossiers-lieux-exercice-et-cessation.pdf> (site visité le 13 juillet 2019).
14. Ordre des pharmaciens du Québec. Questionnaire d'inspection: Organisation du circuit du médicament et des soins et services pharmaceutiques en établissement de santé. Montréal. [en ligne] [https://www.opq.org/doc/media/free/file/inspection-professionnelle/qi/qi\\_cisss\\_cisss\\_es.pdf](https://www.opq.org/doc/media/free/file/inspection-professionnelle/qi/qi_cisss_cisss_es.pdf) (site visité le 15 juillet 2019).
15. Ballandras C, Lebel D, Atkinson S, Thibault M, Bussièrès JF. Inscription des interventions pharmaceutiques au dossier de santé des patients. *J Pharm Clin* 2016;35:29-34.
16. Pullinger W, Franklin BD. Pharmacists' documentation in patients' hospital health records: issues and educational implications. *Int J Pharm Pract* 2010;18:108-15.
17. Baranski B, Bolt J, Albers L, Siddiqui R, Bell A, Semchuk W. Development of a documentation rubric and assessment of pharmacists' competency for documentation in the patient health record. *Can J Hosp Pharm* 2017;70:423-9.
18. Guérin A, Rieutord A, Surugue J, Hue B. Enquête européenne sur la pharmacie hospitalière : perspective française de la pratique. *J Pharm Clin* 2016;35:87-108.
19. Adam JP, Trudeau C, Pelchat-White C, Deschamps ML, Labrosse P, Langevin MC et coll. Documentation in the patient's medical record by clinical pharmacists in a Canadian university teaching hospital. *Can J Hosp Pharm* 2019;72:194-201.
20. Programme de surveillance de l'exercice professionnel des pharmaciens: Où en sommes-nous ? *L'interaction* 2017;6:11-6.
21. Verville V. 2e cycle du programme de surveillance: Adapté aux réalités actuelles de la pratique. *L'interaction* 2018;7:6-10.
22. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Plan stratégique du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2015-2020. Québec: Bibliothèque et Archives nationales du Québec; 2017. 33 p. [en ligne] [https://cdn-contenu.quebec.ca/cdn-contenu/adm/min/sante-services-sociaux/publications-adm/plan-strategique/PL\\_17-17-01W\\_MSSS.pdf](https://cdn-contenu.quebec.ca/cdn-contenu/adm/min/sante-services-sociaux/publications-adm/plan-strategique/PL_17-17-01W_MSSS.pdf) (site visité le 26 mai 2019).
23. Vérificateur général du Québec. Rapport du Vérificateur général du Québec à l'Assemblée nationale pour l'année 2014-2015: Vérification de l'optimisation des ressources printemps 2014. Québec; 2014. 292 p. [en ligne] [https://www.poltext.org/sites/poltext.org/files/rapportsVérificateurGeneral/Quebec/QC%202014-2015%20\(printemps%202014\)%20\(1\).pdf](https://www.poltext.org/sites/poltext.org/files/rapportsVérificateurGeneral/Quebec/QC%202014-2015%20(printemps%202014)%20(1).pdf) (site visité le 26 mai 2019).
24. Département de pharmacie de l'IUCPQ-UL. Offre de soins pharmaceutiques générale de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval. Québec 2017. 14 p.
25. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Plan stratégique 2016-2019. Montréal 2016. 2 p. [en ligne] [https://www.apesquebec.org/sites/default/files/lapes/a\\_propos/mission\\_vision\\_valeurs/20150000-plan-strategique-2016-2019.pdf](https://www.apesquebec.org/sites/default/files/lapes/a_propos/mission_vision_valeurs/20150000-plan-strategique-2016-2019.pdf) (site visité le 27 août 2019).
26. Sanctuaire AD, Ouellette C, Pandev-Girard A, Racicot J, Méthot J. Portrait de l'exercice de la Loi 41 à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval. *Pharmactuel* 2020;53:78-87.
27. Taylor CT, Church CO, Byrd DC. Documentation of clinical interventions by pharmacy faculty, residents, and students. *Ann Pharmacother* 2000;34:843-7.
28. Marando N, Bussièrès JF. Historique de Québec Pharmacie (60e anniversaire). *Annales de recherche en pratique pharmaceutique* 2014:1-54.
29. Racicot J, Plante-Proulx A, Taillon I, Pelletier-St-Pierre AA, Lacroix C. Évaluation des interventions du pharmacien dans trois secteurs cliniques différents (cardiologie, pneumologie et médecine interne) selon le modèle traditionnel et le modèle décrit dans la nouvelle offre de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL. *Pharmactuel* 2018;51:170-9.
30. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, Association des conseils des médecins dentistes et pharmaciens du Québec. Loi 41: Guide d'exercice pour les pharmaciens des établissements de santé du Québec. Montréal, 2016. 47 p. [en ligne] <https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/publications-conjointes/20160224-guide-l41.pdf> (site visité le 30 juillet 2019).
31. Collège des médecins du Québec. La tenue des dossiers par le médecin en centre hospitalier de soins généraux et spécialisés: Guide d'exercice du Collège des médecins du Québec. 2005. 38 p. [en ligne] <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2005-12-01-fr-tenue-des-dossiers-par-medecin-en-centre-hospitalier-de-soins-generaux-et-specialises.pdf> (site visité le 27 août 2019).
32. Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval. Rapport annuel de gestion 2017-2018. Québec, 2018. 106 p. [en ligne] [http://iucpq.qc.ca/sites/default/files/rapportannuelgestion2017-2018\\_iucpq-ul-10sept2018\\_final.pdf](http://iucpq.qc.ca/sites/default/files/rapportannuelgestion2017-2018_iucpq-ul-10sept2018_final.pdf) (site visité le 10 juillet 2019).

## Abstract

**Objectives:** The main objective was to describe the documentation of pharmacist interventions in the charts of patients seen in the emergency department or admitted to the Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval and targeted by the current offer of pharmaceutical care.

**Method:** This retrospective cross-sectional descriptive study examined the documentation in the patient charts reviewed by a pharmacist from December 5 to 21, 2018 according to the current principles of providing pharmaceutical care. This study looks at the type of notes, the nature of the interventions recorded and where they were documented.

**Results:** Of 1267 records reviewed by a pharmacist on an ad hoc basis, 753 (59.4%) included at least one entry and 94 (7.4%) at least one global management note. Pharmaceutical assessments and monitoring activities accounted for 79.7% of the documented interventions. The medical record was the only location of documentation in 65.7% of the cases, medication profile in 23% of the cases, and 11.3% of the interventions were recorded in both locations. A total of 67.3% of the interventions recorded in the medical records were in the progress notes, and 64.8% of those in the medication profile were in the LS (summary list) field in GesphaRx™.

**Conclusion:** This study, which describes documentation relating to the offer of pharmaceutical care where patient management is prioritized according to vulnerability, reveals a gap between the expected practice and what is done on the ground. It is a first step towards optimizing this activity.

**Keywords:** Documentation, interventions, medical record, pharmacist, offer of pharmaceutical care

# Description de la documentation de l'antibiogouvernance réalisée par les pharmaciens pour les usagers recevant au moins trois à cinq jours d'antibiotiques intraveineux dans un centre hospitalier universitaire de Québec

Justine Pagé<sup>1,2</sup>, Pharm.D., M.Sc., Isabelle Cloutier<sup>3,4</sup>, B.Pharm., M.Sc., Julie Racicot<sup>3-5</sup>, B.Pharm., M.Sc., Chantale Simard<sup>3,6</sup>, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.

<sup>1</sup>Candidate au programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Professeure de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Chef du Département de pharmacie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 28 janvier 2020; Accepté après révision par les pairs le 8 avril 2020

## Résumé

**Objectif :** Décrire la documentation de l'antibiogouvernance réalisée par les pharmaciens pour les usagers recevant au moins trois à cinq jours d'antibiotiques intraveineux dans un hôpital universitaire de Québec.

**Méthodologie :** Les patients hospitalisés qui recevaient un antibiotique intraveineux pendant au moins trois à cinq jours, selon l'antibiotique prescrit, ont été sélectionnés aléatoirement durant six semaines entre décembre 2018 et avril 2019. Les aminosides et la vancomycine ont été exclus de l'étude, puisque le suivi de ces antibiotiques est déjà implanté systématiquement dans le milieu. Des statistiques descriptives ont ensuite servi à analyser les interventions.

**Résultats :** Sur 202 patients, 116 (57 %) ont donné lieu à une intervention d'antibiogouvernance après un délai moyen de 4,5 jours d'antibiothérapie. Les patients ayant bénéficié d'une intervention du pharmacien répondaient à un plus grand nombre de critères de vulnérabilité selon l'offre de soins pharmaceutiques en vigueur que ceux n'ayant pas eu d'intervention (moyenne de 1,2 critères par personne contre 0,8,  $p < 0,009$ ). Les outils employés pour la documentation étaient très variables d'un secteur clinique à l'autre et le suivi par un infectiologue au dossier n'a pas influencé la documentation effectuée par les pharmaciens.

**Conclusion :** Cette étude rapporte que la documentation des interventions d'antibiogouvernance réalisées par les pharmaciens est acceptable, mais qu'elle est sous-estimée, puisque plusieurs formes d'interventions n'étaient pas ciblées, dont le suivi de la pharmacocinétique des antibiotiques. Les pistes de solutions qui émanent de cette étude concernent l'uniformisation des outils employés pour la documentation des interventions et l'optimisation du modèle en place.

**Mots clés :** Antibiogouvernance, antibiotiques, antimicrobiens, documentation, intervention, surveillance

## Introduction

L'antibiogouvernance est une initiative visant à favoriser l'efficacité et l'innocuité des antibiotiques (ATB) tout en assurant leur usage optimal<sup>1</sup>. Devenue une pratique organisationnelle requise (POR) d'Agrément Canada en 2012, elle fait partie intégrante du travail du pharmacien<sup>2</sup>. Les objectifs clés d'un programme d'antibiogouvernance visent une utilisation des ATB aussi optimale que possible afin de

limiter le développement de résistance bactérienne, d'obtenir les meilleurs résultats thérapeutiques et de viser la sécurité maximale pour les usagers ainsi que la diminution des risques d'infections<sup>2</sup>. Pour y parvenir, les pharmaciens peuvent utiliser différentes stratégies, dont les audits et rétroactions prospectifs, la présence de formulaires thérapeutiques restrictifs et de lignes directrices propres à l'établissement<sup>3</sup>.

Pour toute correspondance : Justine Pagé, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Hôtel-Dieu de Lévis, 143, rue Wolfe, Lévis (Québec) G6V 3Z1, CANADA; Téléphone : 418 835-7121; Courriel : justine.page.ciassca@ssss.gouv.qc.ca

En Amérique du Nord, environ un tiers des patients reçoivent un ATB durant leur hospitalisation et l'utilisation inappropriée de ces substances constitue actuellement un enjeu à l'échelle mondiale<sup>3</sup>. En effet, plus de 30 % des ordonnances ambulatoires d'ATB seraient inadéquates selon une étude américaine rétrospective de Fleming-Dutra et coll<sup>4</sup>. Ce mésusage pourrait donc potentiellement mener à plusieurs conséquences non négligeables, comme l'émergence de résistance bactérienne et un risque accru de toxicité pour le patient<sup>5</sup>. D'ailleurs, dans les hôpitaux canadiens, un patient sur 16 présentera une infection causée par une bactérie multirésistante et les ATB seraient responsables de 16,1 % des visites à l'urgence pour des événements indésirables liés aux médicaments<sup>5,6</sup>.

La littérature scientifique décrit clairement la portée des interventions du pharmacien d'établissement dans un programme d'antibiogouvernance<sup>3</sup>. En effet, ce spécialiste du médicament contribue entre autres à la diminution de la consommation des ATB et à la lutte contre la résistance bactérienne<sup>7-10</sup>. Le passage de la voie intraveineuse (IV) à la voie orale (PO), le suivi de la pharmacocinétique, la désescalade ainsi que l'évaluation de la conformité du traitement empirique pour les pneumonies nosocomiales font d'ailleurs partie des interventions ayant un impact considérable<sup>3,11,12</sup>. La description du rôle du pharmacien aux différentes unités de soins est également de qualité, étant donné la participation quotidienne de cet expert du médicament au sein de l'équipe interdisciplinaire<sup>3</sup>.

À l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (IUCPQ-UL), hôpital universitaire de soins tertiaires, l'antibiogouvernance est incluse dans l'offre de soins pharmaceutiques et les pharmaciens cliniciens l'effectuent systématiquement aux unités de soins, d'où la notion de modèle décentralisé<sup>13</sup>. Elle est d'abord réalisée par le pharmacien présent à la validation des ordonnances, qui effectue une première évaluation de l'antibiothérapie, notamment en révisant la posologie et l'ajustement selon la fonction rénale ou le poids du patient. Par la suite, les pharmaciens des secteurs cliniques ciblent tous les usagers prenant des ATB IV depuis trois à cinq jours, qu'ils soient suivis ou non par un infectiologue, étant donné les avantages associés à une brève antibiothérapie IV<sup>14</sup>. Pour les médicaments qui nécessitent un passage d'IV à PO avec la même molécule, l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du traitement se fait le troisième jour de traitement. L'évaluation des médicaments où le passage d'IV à PO implique un changement de molécule a lieu le cinquième jour (Annexe). Une évaluation écrite doit également être menée à ce moment-là afin de répondre aux normes établies par l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)<sup>15</sup>.

Toutefois, la littérature est peu loquace sur le taux de documentation des interventions d'antibiogouvernance ainsi que sur la participation du pharmacien au sein d'un modèle décentralisé tel que celui en vigueur à l'IUCPQ-UL<sup>16,17</sup>. En effet, le regroupement de pharmaciens experts en infectiologie de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) décrit surtout la portée des interventions d'un pharmacien expert en infectiologie, peu importe le secteur clinique, ce qui ne reflète pas les activités réalisées par les pharmaciens cliniciens de l'IUCPQ-UL<sup>3</sup>. De plus, avec le manque d'effectifs

de pharmaciens qui se fait sentir au sein des départements de pharmacie, la validation du modèle décentralisé d'antibiogouvernance mis en place à l'IUCPQ-UL permettrait de vérifier si les ressources actuelles sont suffisantes pour assurer la surveillance des ATB de tous les usagers admis aux unités de soins<sup>18,19</sup>.

L'objectif principal de cette étude est donc de décrire la documentation de l'antibiogouvernance réalisée par les pharmaciens pour les usagers recevant des ATB IV pendant au moins trois à cinq jours à l'IUCPQ-UL. La présente étude veut aussi évaluer les différents outils de documentation utilisés. De plus, une comparaison aura lieu entre les interventions décrites par les pharmaciens pour les usagers suivis en infectiologie par rapport à ceux qui ne le sont pas. Les usagers pris en charge par un infectiologue sont en effet sujets à un suivi plus serré et plus complexe de leur antibiothérapie. Les pharmaciens ont donc moins tendance à intervenir, une hypothèse que l'étude tentera de vérifier.

## Méthodologie

Cette étude à visée descriptive et longitudinale a nécessité une collecte rétrospective de données entre le 6 mai et le 7 juin 2019. À l'aide du logiciel informatique GesphaRx<sup>MD</sup>, les patients de plus de 18 ans, admis et ciblés par l'offre de soins pharmaceutiques à l'IUCPQ-UL et recevant un ATB IV pendant au moins trois à cinq jours entre les mois de décembre 2018 et d'avril 2019, ont été retenus. Les usagers inscrits à l'urgence, suivis en clinique ambulatoire ou recevant uniquement un aminoside ou de la vancomycine comme ATB IV étaient exclus de la présente étude. En effet, le suivi de leur pharmacocinétique constitue actuellement une intervention d'antibiogouvernance systématiquement réalisée par les pharmaciens et bien implantée dans le milieu. Les dossiers examinés portent sur six semaines sélectionnées aléatoirement, du lundi au vendredi, entre les mois de décembre 2018 et d'avril 2019. Ainsi, tous les patients recevant un ATB IV et répondant aux critères d'inclusion pendant ces six semaines ont été ciblés à l'aide de rapports préprogrammés par le logiciel GesphaRx<sup>MD</sup>. Les investigateurs ont prévu d'examiner un échantillon de 150 à 200 patients, puisqu'il s'agit du nombre approximatif d'usagers admis à l'IUCPQ-UL durant une période d'un mois et recevant un ATB IV pendant plus de trois à cinq jours dans ledit établissement. Le projet a été préalablement approuvé par le comité d'éthique de l'IUCPQ-UL, et le directeur des services professionnels a autorisé la consultation des dossiers-patients. La confidentialité des patients a été respectée en tout temps.

Les données de la présente étude ont été colligées au moyen du dossier-patient électronique ainsi que des logiciels GesphaRx<sup>MD</sup> et NUMERx<sup>MD</sup>. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été calculé avec le logiciel GesphaRx<sup>MD</sup> selon la formule de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) ainsi que la valeur de la créatinine sérique la plus rapprochée du début de l'administration de l'ATB. Les valeurs de poids et de taille les plus récentes mentionnées au dossier-patient ont servi à obtenir l'indice de masse corporelle (IMC), également calculé avec le logiciel GesphaRx<sup>MD</sup>. Les investigateurs ont recensé le secteur clinique et la présence de critères de vulnérabilité de chaque

patient préalablement définis selon l'offre de soins pharmaceutiques en vigueur à l'IUCPQ-UL (Annexe)<sup>13</sup>. En ce qui a trait à l'intervention d'antibiogouvernance, ils ont colligé la nature de celle-ci, les outils de documentation utilisés, la présence de notes descriptives de même que le moment de l'intervention par rapport au début du traitement antibiotique. D'une part, l'intervention était considérée comme étant complète lorsque la note au dossier du pharmacien exprimait un jugement clinique explicite quant aux différents éléments associés à une surveillance appropriée des antimicrobiens. Des exemples d'interventions fréquemment effectuées sont présentés à l'annexe. D'autre part, une intervention était qualifiée de sommaire lorsque la note n'était pas détaillée et qu'aucun élément d'antibiogouvernance n'était mentionné pour appuyer le choix de l'ATB ou lorsque seule une suggestion était faite dans la section des ordonnances pharmaceutiques. Un test préalable de l'outil de collecte de données a permis de valider ces critères et la consultation fréquente des responsables du projet de recherche tout au long de la présente étude a contribué à assurer la constance et l'uniformité de la collecte. De plus, pour des fins de comparaison, la population à l'étude a été séparée en groupes distincts, soit les groupes de patients avec ou sans description des interventions d'antibiogouvernance et les groupes de patients suivis ou non en infectiologie. Les investigateurs ont également procédé à la répartition des interventions d'antibiogouvernance documentées en fonction des différents secteurs cliniques.

L'utilisation de statistiques descriptives a permis de représenter les données démographiques de base de la population à l'étude. D'une part, la moyenne, une mesure de tendance centrale, et l'écart-type, une mesure de dispersion, ont servi à exprimer les variables continues. Le test *t* de Student a servi à comparer entre autres les caractéristiques entre les groupes de patients avec ou sans suivi en infectiologie et entre ceux ayant bénéficié ou non d'une intervention d'antibiogouvernance inscrite au dossier. D'autre part, les variables nominales, présentées en pourcentages, ont été analysées à l'aide du test du Chi-carré ou du test exact de Fisher. Les proportions du nombre d'interventions d'antibiogouvernance documentées dans les groupes précédemment mentionnés ont d'ailleurs été comparées à l'aide de l'un de ces deux tests. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 0,05.

## Résultats

### Caractéristiques des sujets

Le tableau I présente les caractéristiques des patients à l'étude. En tout, 202 patients recevant un ATB IV pendant la période à l'étude et répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été retenus. Parmi ceux-ci, 119, soit plus de 50 % de la population à l'étude, répondaient au moins à un critère de vulnérabilité selon l'offre de soins pharmaceutiques en vigueur. Le plus prévalent des critères concernait une voie de remplacement pour l'administration des médicaments autre que la voie PO (administration au moyen d'un tube nasogastrique ou par la voie intrarectale, par exemple) pour 50 patients (25 %). Les principaux ATB prescrits dans le cadre de l'étude ont été respectivement la

**Tableau I.** Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

|                                                                              |             |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Nombre de sujets à l'étude, <i>n</i>                                         | 202         |
| Âge (années), M ± ÉT                                                         | 66 ± 15,3   |
| Sexe masculin, <i>n</i> (%)                                                  | 114 (56)    |
| Poids (kg), M ± ÉT                                                           | 77,3 ± 26,2 |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ), M ± ÉT                                             | 28,3 ± 8,9  |
| DFGe <sup>a</sup> (mL/min), M (ÉI)                                           | 71 (43-96)  |
| Critères de vulnérabilité selon l'offre de soins <sup>b</sup> , <i>n</i> (%) |             |
| Autre voie d'administration du médicament <sup>c</sup>                       | 50 (245)    |
| DFGe <sup>a</sup> inférieur à 30 mL/min <sup>c</sup>                         | 34 (167)    |
| Suppléance rénale                                                            | 29 (14)     |
| Soins intensifs respiratoires                                                | 23 (11)     |
| IMC supérieur à 40 kg/m <sup>2</sup>                                         | 18 (9)      |
| Chimiothérapie active IV ou immunomodulateur                                 | 13 (6)      |
| Poids inférieur à 45 kg                                                      | 13 (6)      |
| Hépatite ou cirrhose sévère                                                  | 12 (6)      |
| Fibrose kystique                                                             | 10 (5)      |
| Chirurgie bariatrique                                                        | 5 (3)       |
| Greffés                                                                      | 4 (2)       |
| Nombre de critères de vulnérabilité par patient, <i>n</i> (%)                |             |
| 0                                                                            | 83 (41)     |
| 1                                                                            | 63 (31)     |
| 2                                                                            | 30 (15)     |
| 3                                                                            | 18 (9)      |
| 4 et plus                                                                    | 8 (4)       |
| Classes d'antibiotiques IV prescrits, <i>n</i> (%)                           |             |
| Pénicilline                                                                  | 65 (32)     |
| Céphalosporine                                                               | 47 (23)     |
| Carbapénème                                                                  | 52 (26)     |
| Fluoroquinolone                                                              | 19 (9)      |
| Autres                                                                       | 14 (7)      |
| Nombre d'antibiotiques IV par patient, <i>n</i> (%)                          |             |
| 1                                                                            | 140 (69)    |
| 2                                                                            | 50 (25)     |
| 3                                                                            | 10 (5)      |
| 4                                                                            | 2 (1)       |
| Indication du traitement, <i>n</i> (%)                                       |             |
| Pneumonie                                                                    | 87 (43)     |
| Autre infection thoracique <sup>d</sup>                                      | 31 (15)     |
| Empyème                                                                      | 16 (8)      |
| EAMPOC                                                                       | 15 (7)      |
| Autre infection pulmonaire                                                   | 16 (8)      |
| Infection de la peau et des tissus mous                                      | 13 (6)      |
| Autre infection                                                              | 24 (12)     |

Abréviations : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; EAMPOC : exacerbation aiguë de la maladie pulmonaire obstructive chronique; ÉI : écart interquartile; ÉT : écart-type; IMC : indice de masse corporelle; IV : intraveineux; M : moyenne

<sup>a</sup> Calculé avec la formule CKD-EPI et ajusté selon la surface corporelle

<sup>b</sup> Le total est supérieur à 100 % puisqu'un patient pouvait répondre à plusieurs critères de vulnérabilité

<sup>c</sup> Prise de la médication lorsque la voie orale est impossible (p.ex. tube nasogastrique, administration intrarectale ou intramusculaire, etc.)

<sup>d</sup> Exemples d'infections thoraciques : endocardite, médiastinite

pipéracilline/tazobactam et le méropénem pour 55 (27 %) et 42 patients (21 %). Quarante-vingt-sept patients (43 %) ont été traités pour une pneumonie et 62 patients (31 %) avaient plus de deux ATB IV prescrits. Une description exhaustive des différents ATB prescrits et des indications rencontrées dans le cadre de cette étude figure à l'annexe.

### Caractéristiques des interventions

Le tableau II présente les proportions et caractéristiques des interventions d'antibiogouvernance documentées par les pharmaciens pendant la durée de l'étude. Une intervention se trouvait au dossier de 116 patients (57 %) sur les 202 inclus dans l'étude. Elle avait été réalisée en moyenne après 4,5 jours de traitement IV avec un ATB. Parmi ces 116 dossiers, 42 (6 %) comportaient une intervention réalisée après trois ou cinq jours d'ATB IV, en fonction de l'agent, mais les raisons du retard pour 11 patients, autres que la présence d'un jour férié ou d'une fin de semaine, n'étaient généralement pas spécifiées. Parmi les interventions recensées, 74 (64 %) étaient considérées comme étant complètes. Le principal support de documentation était le dossier pharmacologique pour 44 patients (38 %), suivi de près par le dossier médical pour 42 patients (36 %). Parmi les caractéristiques des interventions d'antibiogouvernance complètes figuraient fréquemment l'analyse du traitement selon l'indication, la culture ou l'antibiogramme, l'ajustement posologique selon le poids ou le DFG ainsi que l'évaluation de la durée du traitement. Les interventions complètes des pharmaciens contenaient en moyenne trois éléments d'antibiogouvernance parmi ceux présentés à l'annexe. En ce qui a trait aux interventions sommaires, le pharmacien mentionnait majoritairement que le patient était sous un ATB quelconque, sans toutefois décrire explicitement l'analyse ayant mené au choix de l'agent.

Le tableau III compare les caractéristiques des patients ayant reçu un ATB IV pendant au moins trois à cinq jours et ayant eu une intervention d'antibiogouvernance documentée par le pharmacien avec celles des patients n'ayant pas eu d'intervention d'antibiogouvernance. Parmi les patients ayant bénéficié d'une recommandation d'antibiogouvernance documentée au dossier, la proportion de ceux dont le poids était inférieur à 45 kg, dont le DFG était inférieur à 30 mL/min, qui étaient atteints de fibrose kystique et qui nécessitaient de la suppléance rénale est significativement plus élevée. D'ailleurs, le nombre moyen de critères de vulnérabilité par patient était significativement plus élevé dans cette population par rapport à celle n'ayant aucune documentation de l'intervention dans leur dossier (1,2 contre 0,8;  $p = 0,009$ ). Aucune différence significative n'est apparue entre les deux groupes au sujet des proportions d'ATB prescrits, des indications de traitement et des secteurs cliniques (Annexe). Toutefois, un plus grand nombre d'interventions ont été réalisées auprès des patients sous méropénem, mais sans que cette différence soit statistiquement significative. À l'inverse, un plus faible nombre d'interventions étaient inscrites au dossier des patients traités pour une pneumonie, sans différence statistiquement significative.

### Suivi en infectiologie

Le tableau IV illustre la comparaison entre les populations de patients suivis en infectiologie et ceux qui ne l'ont pas

**Tableau II.** Interventions d'antibiogouvernance documentées par les pharmaciens pour les patients ayant reçu des antibiotiques intraveineux pendant au moins trois à cinq jours

|                                                                                             |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Documentation de l'intervention, $n$ (%)                                                    |               |
| Oui                                                                                         | 116 (57)      |
| Non                                                                                         | 86 (43)       |
| État de l'intervention documentée, $n$ (%)                                                  |               |
| Complète                                                                                    | 74 (64)       |
| Sommaire                                                                                    | 42 (36)       |
| Support de documentation, $n$ (%)                                                           |               |
| Dossier médical seulement                                                                   | 42 (36)       |
| Dossier pharmacologique seulement                                                           | 44 (38)       |
| Dossier pharmacologique et dossier médical                                                  | 30 (26)       |
| Documentation au dossier médical, $n$ (%)                                                   |               |
| Notes d'évolution                                                                           | 56 (48)       |
| Ordonnances pharmaceutiques                                                                 | 10 (9)        |
| Ordonnances pharmaceutiques et notes d'évolution                                            | 6 (5)         |
| Aucune                                                                                      | 44 (38)       |
| Documentation au dossier pharmacologique <sup>a</sup> , $n$ (%)                             |               |
| Dossier clinique                                                                            | 60 (52)       |
| Liste sommaire                                                                              | 13 (11)       |
| Remarque ou « Voir dossier »                                                                | 6 (5)         |
| Aucune                                                                                      | 39 (34)       |
| Moment de l'intervention (jours), $M$ (ÉI)                                                  | 4,5 (2-6)     |
| Principaux éléments des interventions complètes <sup>b</sup> , $n$ (%)                      |               |
| Changement / choix selon l'indication                                                       | 52 (70)       |
| Changement / choix selon la culture et/ou l'antibiogramme                                   | 41 (55)       |
| Ajustement de la posologie                                                                  | 41 (55)       |
| Précision de la durée de traitement                                                         | 38 (51)       |
| Changement / choix selon l'évolution clinique                                               | 26 (35)       |
| Relais IV/PO                                                                                | 19 (26)       |
| Changement / choix pour réduire la toxicité                                                 | 7 (10)        |
| Ajout d'un antibiotique                                                                     | 3 (4)         |
| Désescalade / escalade du spectre                                                           | 3 (4)         |
| Nombre d'éléments d'antibiogouvernance par intervention complète ( $n$ ), $M \pm \text{ÉT}$ | 3,1 $\pm$ 0,9 |
| Principaux éléments des interventions sommaires, $n$ (%)                                    |               |
| Traitement adéquat                                                                          | 24 (57)       |
| Ajustement de la posologie                                                                  | 6 (14)        |
| Changement / choix selon la culture et/ou l'antibiogramme                                   | 3 (7)         |
| Changement / choix pour réduire la toxicité                                                 | 3 (7)         |
| Changement / choix selon l'indication                                                       | 3 (7)         |
| Relais IV/PO                                                                                | 2 (5)         |
| Préciser la durée de traitement                                                             | 1 (2)         |
| Raison de documentation tardive <sup>c</sup> , $n$ (%)                                      |               |
| Non spécifiée                                                                               | 31 (74)       |
| Férié ou fin de semaine                                                                     | 11 (26)       |

Abbréviations : ÉI : écart interquartile; ÉT : écart-type; IMC : indice de masse corporelle; IV : intraveineux; M : moyenne; PO : par voie orale

<sup>a</sup> Le total est supérieur à 100 % puisqu'une intervention pouvait être documentée à plusieurs endroits dans le dossier pharmacologique

<sup>b</sup> Le total est supérieur à 100 % puisqu'une intervention complète pouvait contenir plusieurs éléments d'antibiogouvernance

<sup>c</sup> Documentation réalisée après trois ou cinq jours d'antibiotique intraveineux, en fonction de l'agent

**Tableau III.** Comparaison entre les populations de patients ayant eu une intervention d'antibiogouvernance documentée par le pharmacien et celles n'en ayant pas eu

|                                                                       | Groupe avec intervention<br>(n = 116) | Groupe sans intervention<br>(n = 86) | p     |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| Âge (années), M ± ÉT                                                  | 64,9 ± 16                             | 66,4 ± 14                            | 0,5   |
| Sexe, n (%)                                                           |                                       |                                      | 0,3   |
| Homme                                                                 | 61 (53)                               | 54 (62)                              |       |
| Femme                                                                 | 55 (47)                               | 33 (38)                              |       |
| Poids (kg), M ± ÉT                                                    | 77 ± 28                               | 77,8 ± 23                            | 0,8   |
| IMC, (kg/m <sup>2</sup> ), M ± ÉT                                     | 28,3 ± 9,7                            | 28,5 ± 7,6                           | 0,9   |
| DFGe <sup>a</sup> (mL/min), M (ÉI)                                    | 66,2 (31,3-93)                        | 77,9 (58,6-97,8)                     | 0,03  |
| Critères de vulnérabilité selon l'offre de soins <sup>b</sup> , n (%) |                                       |                                      |       |
| IMC supérieur à 40 kg/m <sup>2</sup>                                  | 13 (11)                               | 5 (6)                                | 0,2   |
| Chirurgie bariatrique                                                 | 3 (3)                                 | 2 (2)                                | 1     |
| Poids inférieur à 45 kg                                               | 11 (10)                               | 2 (2)                                | 0,05  |
| Fibrose kystique                                                      | 9 (8)                                 | 1 (1)                                | 0,05  |
| Hépatite ou cirrhose sévère                                           | 6 (5)                                 | 6 (7)                                | 0,8   |
| Greffés                                                               | 3 (3)                                 | 1 (1)                                | 0,6   |
| Chimiothérapie active IV ou immunomodulateur                          | 5 (4)                                 | 8 (9)                                | 0,2   |
| Soins intensifs respiratoires                                         | 9 (8)                                 | 14 (16)                              | 0,07  |
| Suppléance rénale                                                     | 24 (21)                               | 5 (6)                                | 0,004 |
| DFGe <sup>a</sup> inférieur à 30 mL/min                               | 27 (23)                               | 7 (8)                                | 0,004 |
| Autre voie d'administration du médicament <sup>c</sup>                | 32 (28)                               | 18 (21)                              | 0,3   |
| Nombre de critères de vulnérabilité par patient, n (%)                |                                       |                                      | 0,09  |
| 0                                                                     | 41 (35)                               | 42 (49)                              |       |
| 1                                                                     | 34 (29)                               | 29 (34)                              |       |
| 2                                                                     | 22 (19)                               | 8 (9)                                |       |
| 3                                                                     | 13 (11)                               | 5 (6)                                |       |
| 4 et plus                                                             | 6 (5)                                 | 2 (2)                                |       |
| Moyenne par patient, M ± ÉT                                           | 1,2 ± 1,2                             | 0,8 ± 1                              | 0,009 |

Abréviations : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; ÉI : écart interquartile; ÉT : écart-type; IMC : indice de masse corporelle; IV : intraveineux; M : moyenne

<sup>a</sup> Calculé avec la formule CKD-EPI et ajusté selon la surface corporelle

<sup>b</sup> Le total est supérieur à 100 % puisqu'un patient pouvait répondre à plusieurs critères de vulnérabilité

<sup>c</sup> Prise de la médication lorsque la voie orale est impossible (p. ex. tube nasogastrique, administration intrarectale ou intramusculaire, etc.)

été (47 % des patients à l'étude contre 54 %). Les patients suivis en infectiologie étaient en moyenne plus jeunes (62 contre 69 ans,  $p = 0,002$ ). De plus, un nombre significativement plus élevé de patients greffés, sous suppléance rénale ou recevant un traitement immunosuppresseur actif, a été observé dans le groupe suivi en infectiologie. Toutefois, la proportion de patients pesant moins de 45 kg était significativement plus élevée dans la population sans suivi. Des différences significatives entre les deux populations en ce qui a trait aux ATB prescrits, aux indications de traitement et aux proportions de patients par secteur clinique ont d'ailleurs été recensées. De plus, bien que la différence soit non significative, les patients suivis en infectiologie ont bénéficié d'une antibiogouvernance plus soutenue de la part des pharmaciens (62 % contre 54 %), mais celle-ci était réalisée de façon plus sommaire par rapport à celle réalisée pour les patients sans suivi en infectiologie (45 % contre 28 %). Concernant ces derniers patients, les pharmaciens effectuaient plus de recommandations pour le passage d'ATB IV à PO (13 % contre 41 %,  $p = 0,01$ ). Cependant, aucune différence

significative n'a été observée entre ces deux populations en ce qui a trait aux supports de documentation utilisés.

### Secteurs cliniques

Le tableau V fait état de la répartition des interventions d'antibiogouvernance documentées par les pharmaciens selon les différents secteurs cliniques. La chirurgie cardiaque est le secteur où la proportion de documentation était la plus forte (76 %). La fréquence du suivi en infectiologie était plus élevée en greffe cardiaque, en chirurgie bariatrique et en chirurgie thoracique. Par contre, il n'y avait respectivement que 20 % et 36 % des patients en pneumologie et aux soins intensifs respiratoires qui étaient suivis par un infectiologue. De plus, on note un plus grand nombre d'interventions complètes pour les patients admis en cardiologie, chirurgie cardiaque, médecine interne et pneumologie. Toutefois, le support de documentation utilisé variait grandement d'un secteur à l'autre. L'antibiogouvernance était majoritairement documentée avant le cinquième jour d'ATB IV, sauf en pneumologie, en chirurgie bariatrique et en médecine interne.

**Tableau IV.** Comparaison des populations de patients suivis en infectiologie et non suivis en infectiologie

|                                                                              | Groupe avec suivi en infectiologie<br>(n = 94) | Groupe sans suivi en infectiologie<br>(n = 108) | p     |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------|
| Âge (années), M ± ÉT                                                         | 62 ± 16,1                                      | 69 ± 13,9                                       | 0,002 |
| Critères de vulnérabilité <sup>a</sup> , n (%)                               |                                                |                                                 |       |
| IMC supérieur à 40 kg/m <sup>2</sup>                                         | 9 (10)                                         | 9 (8)                                           | 0,8   |
| Chirurgie bariatrique                                                        | 4 (4)                                          | 1 (1)                                           | 0,2   |
| Poids inférieur à 45 kg                                                      | 1 (1)                                          | 12 (11)                                         | 0,003 |
| Fibrose kystique                                                             | 6 (6)                                          | 4 (4)                                           | 0,5   |
| Hépatite ou cirrhose sévère                                                  | 7 (7)                                          | 5 (5)                                           | 0,6   |
| Greffe                                                                       | 4 (4)                                          | 0                                               | 0,05  |
| Chimiothérapie ou immunomodulateur                                           | 10 (11)                                        | 3 (3)                                           | 0,04  |
| Soins intensifs respiratoires                                                | 8 (9)                                          | 15 (14)                                         | 0,3   |
| Suppléance rénale                                                            | 19 (20)                                        | 10 (9)                                          | 0,04  |
| DFGe <sup>b</sup> inférieure à 30 mL/min                                     | 18 (19)                                        | 16 (15)                                         | 0,5   |
| Autre voie d'administration du médicament <sup>c</sup>                       | 26 (28)                                        | 24 (22)                                         | 0,4   |
| Documentation de l'intervention, n (%)                                       |                                                |                                                 | 0,3   |
| Oui                                                                          | 58 (62)                                        | 58 (54)                                         |       |
| Non                                                                          | 36 (38)                                        | 50 (46)                                         |       |
| État de l'intervention documentée, n (%)                                     |                                                |                                                 | 0,09  |
| Complète                                                                     | 32 (55)                                        | 42 (72)                                         |       |
| Sommaire                                                                     | 26 (45)                                        | 16 (28)                                         |       |
| Support de documentation, n (%)                                              |                                                |                                                 | 0,7   |
| Aucun                                                                        | 36 (38)                                        | 50 (46)                                         |       |
| Dossier médical seulement                                                    | 20 (21)                                        | 22 (20)                                         |       |
| Dossier pharmacologique seulement                                            | 23 (25)                                        | 21 (19)                                         |       |
| Dossier pharmacologique et dossier médical                                   | 15 (16)                                        | 15 (14)                                         |       |
| Moment de l'intervention (jours), M (ÉI)                                     | 4,3 (2-6)                                      | 4,7 (3-6)                                       | 0,7   |
| Éléments des interventions complètes <sup>d</sup> , n (%)                    |                                                |                                                 |       |
| Choix selon l'indication                                                     | 24 (75)                                        | 31 (74)                                         | 0,6   |
| Choix selon la culture et/ou l'antibiogramme                                 | 23 (72)                                        | 21 (50)                                         | 0,4   |
| Ajustement de la posologie                                                   | 22 (69)                                        | 26 (62)                                         | 1     |
| Précision de la durée de traitement                                          | 13 (41)                                        | 26 (62)                                         | 0,08  |
| Relais IV/PO                                                                 | 4 (13)                                         | 17 (41)                                         | 0,01  |
| Choix selon l'évolution clinique                                             | 8 (25)                                         | 18 (43)                                         | 0,1   |
| Choix pour réduire la toxicité                                               | 7 (22)                                         | 3 (7)                                           | 0,2   |
| Autres                                                                       | 4 (13)                                         | 2 (5)                                           | ND    |
| Nombre d'éléments d'antibiogouvernance par intervention complète (n), M ± ÉT | 2,9 ± 0,8                                      | 3,3 ± 1,0                                       | 0,1   |
| Éléments des interventions sommaires, n (%)                                  |                                                |                                                 |       |
| Traitement adéquat                                                           | 14 (58)                                        | 9 (56)                                          | 0,2   |
| Ajustement de la posologie                                                   | 5 (19)                                         | 2 (13)                                          | 0,3   |
| Autres                                                                       | 6 (23)                                         | 3 (31)                                          | ND    |

Abréviations : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; ÉI : écart interquartile; ÉT : écart-type; IMC : indice de masse corporelle; IV : intraveineux; M : moyenne; ND : non disponible; PO : per os

<sup>a</sup> Le total est supérieur à 100 % puisqu'un patient pouvait répondre à plusieurs critères de vulnérabilité

<sup>b</sup> Calculé avec la formule CKD-EPI et ajusté selon la surface corporelle

<sup>c</sup> Prise de la médication lorsque la voie orale est impossible (p. ex. tube nasogastrique, administration intrarectale ou intramusculaire, etc.)

<sup>d</sup> Le total est supérieur à 100 % puisqu'une intervention complète pouvait contenir plusieurs éléments d'antibiogouvernance

**Tableau V.** Répartition des interventions d'antibiogouvernance documentées par les pharmaciens en fonction des différents secteurs cliniques<sup>a</sup>

|                                            | PNE<br>(n = 60) | CHX CAR<br>(n = 42) | CAR<br>(n = 38) | SIR<br>(n = 22) | CHX THO<br>(n = 21) | MI<br>(n = 12) | CHX BAR<br>(n = 3) | GRF<br>(n = 3) |
|--------------------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------|---------------------|----------------|--------------------|----------------|
| Documentation de l'intervention, n (%)     |                 |                     |                 |                 |                     |                |                    |                |
| Oui                                        | 33 (55)         | 32 (76)             | 23 (61)         | 9 (41)          | 8 (38)              | 7 (58)         | 2 (67)             | 2 (67)         |
| Non                                        | 27 (45)         | 10 (24)             | 15 (39)         | 13 (59)         | 13 (62)             | 5 (42)         | 1 (33)             | 1 (33)         |
| État de l'intervention documentée, n (%)   |                 |                     |                 |                 |                     |                |                    |                |
| Complète                                   | 23 (70)         | 20 (63)             | 17 (74)         | 1 (11)          | 4 (50)              | 7 (100)        | 1 (50)             | 1 (50)         |
| Sommaire                                   | 10 (30)         | 12 (38)             | 6 (26)          | 8 (89)          | 4 (50)              | 0              | 1 (50)             | 1 (50)         |
| Support de documentation, n (%)            |                 |                     |                 |                 |                     |                |                    |                |
| Dossier médical seulement                  | 5 (15)          | 19 (59)             | 5 (22)          | 7 (78)          | 4 (50)              | 1 (14)         | 0                  | 1 (50)         |
| Dossier pharmacologique seulement          | 16 (49)         | 5 (16)              | 11 (48)         | 1 (11)          | 4 (50)              | 5 (71)         | 2 (100)            | 0              |
| Dossier pharmacologique et dossier médical | 12 (36)         | 8 (25)              | 7 (30)          | 1 (11)          | 0                   | 1 (14)         | 0                  | 1 (50)         |
| Moment de l'intervention (jours), M (Él)   | 5,8 (4-7)       | 3,5 (2-5)           | 4,3 (2-6)       | 3,6 (3-4)       | 3,6 (1-4)           | 5,3 (3,5-6,5)  | 9 (6-12)           | 2,5 (1,8-3,3)  |
| Suivi actif en infectiologie, n (%)        |                 |                     |                 |                 |                     |                |                    |                |
| Oui                                        | 12 (20)         | 23 (55)             | 25 (66)         | 8 (36)          | 16 (76)             | 5 (42)         | 2 (67)             | 3 (100)        |
| Non                                        | 48 (80)         | 19 (45)             | 13 (34)         | 14 (64)         | 5 (24)              | 7 (58)         | 1 (33)             | 0              |

Abréviations : CAR : cardiologie; CHX BAR : chirurgie bariatrique; CHX CAR : chirurgie cardiaque; CHX THO : chirurgie thoracique; Él : écart interquartile; GRF : greffe cardiaque; M : moyenne; MI : médecine interne; PNE : pneumologie; SIR : soins intensifs respiratoires

<sup>a</sup> Le secteur clinique de la gériatrie n'apparaît pas dans le tableau, puisqu'un seul patient a été comptabilisé dans le cadre de l'étude et aucune intervention d'antibiogouvernance n'a été répertoriée

## Discussion

### Portée des résultats

L'objectif principal de l'étude visait à décrire la documentation au dossier-patient des interventions d'antibiogouvernance réalisées par les pharmaciens de l'IUCPQ-UL pour les usagers recevant des ATB IV pendant au moins trois à cinq jours. Plus de la moitié des patients à l'étude (57 %) avaient à leur dossier médical ou pharmaceutique une intervention documentée que le pharmacien avait réalisée en moyenne 4,5 jours après le début du traitement antibiotique. De plus, les patients ayant bénéficié d'une intervention du pharmacien étaient plus vulnérables selon les critères de l'offre de soins pharmaceutiques de l'établissement.

Le pourcentage d'interventions documentées observé lors de cette étude correspond à ce que rapportent certaines études québécoises. En effet, Adam et coll. et Ballandras et coll. ont relevé que les taux de documentation réalisés par les pharmaciens dans les dossiers-patients étaient respectivement de l'ordre de 56 % et 58,4 %<sup>20,21</sup>. Toutefois, ces résultats sont difficilement applicables à la présente étude, étant donné la variété des interventions pharmaceutiques rapportées qui ne se limitent pas uniquement à la surveillance des antimicrobiens. Récemment, Fortier et coll. ont évalué la documentation de l'antibiogouvernance réalisée par les pharmaciens présents aux unités de soins à l'aide d'une liste de vérification élaborée à partir d'indicateurs de qualité entourant l'utilisation appropriée des ATB<sup>16</sup>. La liste a été utilisée pour 50,3 % des patients admissibles, ce qui est similaire au taux de documentation d'antibiogouvernance de la présente étude et qui concorde avec le modèle

décentralisé de l'IUCPQ-UL<sup>16</sup>. De plus, Fu et coll. ont recensé la proportion de traitements d'ATB IV ayant bénéficié d'au moins une intervention de pharmacien en plus de décrire les types d'interventions réalisées<sup>17</sup>. Dans cette étude, 80 des 106 patients recevant un ATB (75 %) avaient bénéficié d'au moins une intervention, ce qui est quelque peu supérieur aux résultats de la présente étude. Les auteurs ont aussi constaté en moyenne trois types d'interventions d'antibiogouvernance par traitement, ce qui est similaire aux résultats obtenus dans la présente étude, lorsque les interventions étaient qualifiées de complètes<sup>17</sup>.

Bien que le pharmacien ait l'obligation légale de consigner ses interventions au dossier-patient, il arrive parfois qu'il effectue verbalement à l'équipe traitante ses recommandations liées à l'antibiogouvernance, ce qui est le cas notamment aux soins intensifs et en chirurgie bariatrique. Dans ces secteurs, le pharmacien participe tous les matins à la tournée médicale et y réalise systématiquement la surveillance des antimicrobiens pour chaque patient. L'absence de documentation au dossier-patient après la tournée pourrait donc refléter un manque de temps, puisque le pharmacien n'est pas présent à temps plein à cette unité de soins ou alors, il juge peu pertinent la documentation *a posteriori* d'une intervention déjà exécutée, deux raisons fréquemment évoquées dans la littérature<sup>21,22</sup>. De plus, l'exclusion des aminosides et de la vancomycine dans la présente étude a pu influencer à la baisse le taux de documentation d'antibiogouvernance. Puisque le suivi pharmacocinétique de ces ATB est bien ancré depuis des années dans la pratique des pharmaciens de l'IUCPQ-UL, les interventions qui lui sont associées sont toujours consignées dans le dossier médical ou pharmacologique du patient. Ainsi, la surveillance des antimicrobiens qu'effectuent les

pharmaciens à l'IUCPQ-UL est plus importante que ce qui a été observé dans la présente étude.

Pour ce qui est de la répartition des interventions d'antibiogouvernance selon le secteur clinique, l'inscription figurait au dossier-patient dans la majorité des secteurs, sauf en chirurgie thoracique et aux soins intensifs. De plus, le délai moyen d'intervention après le début de l'ATB dépasse cinq jours en médecine interne, en pneumologie et en chirurgie bariatrique. De fait, la chirurgie thoracique, la pneumologie, la chirurgie bariatrique et la médecine interne sont quatre secteurs cliniques où le pharmacien n'est pas présent à temps plein et donc, les résultats obtenus peuvent refléter un manque d'effectifs pour réaliser toutes les activités liées à l'offre de soins pharmaceutiques en place. La pneumologie est d'ailleurs un secteur clinique qui ressort particulièrement, puisque le tiers des patients inclus dans l'étude étaient admis dans ce secteur qui ne bénéficie pas de la présence d'un pharmacien à temps plein. La patientèle admise en pneumologie à l'IUCPQ-UL est assez vulnérable, considérant l'utilisation importante d'ATB à large spectre associée à la forte présence de bactéries multirésistantes ainsi que la lourde polypharmacie. Ainsi, le pharmacien clinicien en pneumologie assume une charge de travail considérable à l'unité de soins en plus d'assurer le suivi de la cinétique des ATB de tous les patients de son secteur et des patients de la clinique ambulatoire de fibrose kystique. En comparaison, la cardiologie et la chirurgie cardiaque sont également des secteurs avec un gros volume d'activité, mais elles bénéficient de la présence d'un pharmacien à temps plein, ce qui peut expliquer en partie la plus grande proportion de documentation de l'antibiogouvernance dans ces deux secteurs. Quant aux secteurs cliniques de la chirurgie bariatrique, de la gériatrie et de la greffe cardiaque, il est difficile de tirer des conclusions étant donné le faible nombre de patients de ces secteurs inclus dans l'étude.

En ce qui a trait aux critères de vulnérabilité, les patients du groupe ayant bénéficié d'une intervention documentée répondaient à un plus grand nombre de critères en moyenne par rapport aux patients du groupe sans intervention documentée. Tel que mentionné dans l'offre de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL et celle de l'A.P.E.S., les patients les plus vulnérables sont ceux qui bénéficieraient le plus d'une expertise en soins pharmaceutiques, ils nécessiteraient donc une certaine priorisation par le pharmacien<sup>18</sup>. D'ailleurs, le groupe qui avait le plus d'interventions documentées réunissait un plus grand nombre de critères, et une différence significative a été notée quand le poids était inférieur à 45 kg, en présence de fibrose kystique, lors de suppléance rénale et quand le DFG était inférieur à 30 mL/minute. La patientèle de l'établissement atteinte de fibrose kystique nécessite une surveillance accrue des ATB, car elle est l'une des plus vulnérables en raison de la polypharmacie, de la difficulté d'observance à cause des multiples traitements et de la colonisation plus fréquence par des bactéries multirésistantes. Outre les ATB IV, l'insuffisance rénale, la polypharmacie et les poids extrêmes sont également des facteurs mentionnés par l'A.P.E.S. et par différentes études, qui justifieraient d'emblée une intervention du pharmacien<sup>23-25</sup>. Toutefois, dans un contexte où le pharmacien n'est pas en mesure de suivre l'entièreté des ATB de son secteur clinique, il doit orienter

son attention vers les patients les plus vulnérables, soit ceux répondant à un plus grand nombre de critères.

Un des objectifs secondaires de cette étude visait à évaluer les différents outils de documentation qu'utilisent les pharmaciens. À la lumière des résultats, on peut constater plusieurs discordances, puisque les outils utilisés varient d'un secteur clinique à l'autre et en présence ou non d'un suivi en infectiologie. Malgré la disponibilité de modèles de formulaires de consultation destinés à la pharmacie et même à la surveillance des ATB, les notes d'évolution restent l'outil de choix des pharmaciens pour la documentation au dossier médical. Pour ce qui est du dossier pharmacologique, l'outil « dossier clinique » (DC) du logiciel GesphaRx<sup>MD</sup> constitue le principal support servant à documenter les interventions d'antibiogouvernance. En effet, l'onglet DC permet de conserver des notes dans le dossier pharmacologique du patient même après le congé de celui-ci, notes qui resteront disponibles pour les admissions subséquentes<sup>26</sup>. Cet outil est donc utile au pharmacien, surtout dans un contexte où l'accessibilité aux dossiers médicaux est restreinte. Toutefois, si la note dans le DC n'est pas imprimée et consignée dans les notes d'évolution du dossier-patient, les autres professionnels de la santé ne pourront pas profiter de l'expertise du pharmacien. D'ailleurs, les différentes instances s'entendent pour dire que le dossier médical du patient constitue le principal moyen de communication entre les professionnels de la santé<sup>15,18,27,28</sup>. Ainsi, l'harmonisation des différents outils de documentation par les pharmaciens s'avère primordiale afin d'assurer en tout temps la légalité de la documentation de l'antibiogouvernance.

Un autre objectif secondaire de cette étude visait à comparer les interventions documentées par les pharmaciens pour les usagers suivis ou non en infectiologie. À la lumière des résultats, il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes quant à la proportion de documentation des interventions d'antibiogouvernance, ce qui laisse supposer que les pharmaciens effectuent la surveillance des antimicrobiens de tous les usagers, qu'ils soient suivis ou non par un infectiologue, tel que le stipule l'offre de soins de l'IUCPQ-UL. Toutefois, le pourcentage supérieur de documentation dans le groupe bénéficiant d'un suivi en infectiologie pourrait refléter une patientèle plus vulnérable étant donné que le traitement antibiotique est souvent plus complexe pour les patients pris en charge par un infectiologue, que ce soit en raison de l'indication, du choix de l'antimicrobien ou de la bactérie en cause. De plus, le choix du support utilisé pour la documentation variait passablement d'un groupe à l'autre, mais le moment de l'intervention de l'antibiogouvernance était assez similaire. Par ailleurs, on a pu déceler une tendance, quoique non significative, à avoir plus d'interventions sommaires dans le groupe suivi en infectiologie. D'ailleurs, certains éléments d'interventions complètes étaient plus nombreux dans le groupe sans suivi en infectiologie, soit la suggestion de passer de la voie IV à PO ( $p = 0,01$ ) et la précision de la durée de traitement. Puisque l'infectiologue s'assure uniquement et quotidiennement de la gestion des infections et de leur traitement dans le dossier des usagers, il est possible que la nature plus sommaire de la description de l'antibiogouvernance reflète le fait que le pharmacien juge qu'il y a redondance de l'information dans le dossier-patient

et il préfère orienter sa note vers d'autres aspects exprimant son expertise en pharmacologie. Or l'antibiogouvernance réalisée par le pharmacien doit être uniforme d'un dossier à l'autre et ne doit pas être influencée par la présence d'une note provenant d'un professionnel de la santé en particulier.

### Limites de l'étude

Cette étude comporte certaines limites importantes à mentionner. D'abord, elle a pris en compte uniquement l'antibiogouvernance réalisée pour les usagers ayant plus de trois ou cinq jours d'ATB IV, en fonction de l'agent. Les interventions effectuées au moment de la validation d'ordonnances, celles effectuées sur les ATB PO ou sur les ATB IV cessés avant trois ou cinq jours n'ont pas été comptabilisées, ce qui a pu contribuer à une sous-estimation du taux global de documentation des interventions d'antibiogouvernance réalisées par les pharmaciens. De plus, la présence d'un jour férié ou d'une fin de semaine a pu contribuer au retard de la réalisation de certaines interventions, ce qui a influencé le moment de l'intervention par rapport au début de l'ATB. Enfin, nous avons effectué 44 comparaisons de mesures dans les tableaux III et IV. Nous ne pouvons pas exclure que certaines différences statistiquement significatives observées soient le simple fruit du hasard.

Ensuite, certains éléments de la collecte de données étaient de nature subjective et reposaient sur le jugement de la chercheuse, tels que le caractère sommaire ou complet de l'antibiogouvernance, les différents types d'interventions et la présence d'antibiogouvernance elle-même. L'analyse de chaque dossier par plus d'un chercheur ainsi qu'une définition plus précise, basée sur la littérature, du caractère sommaire ou complet de l'intervention auraient donc pu réduire les différences d'interprétation. Toutefois, les deux personnes responsables du projet de recherche venaient aider la chercheuse lorsque certaines interventions laissaient place à plus d'une réponse. Par ailleurs, un autre pharmacien avait préalablement testé l'outil de collecte de données sur quelques dossiers. Finalement, certaines données pouvaient manquer dans les dossiers étudiés, ce qui a pu engendrer un biais d'information et donc biaiser l'ampleur de certaines statistiques descriptives.

### Pistes de solution

Les résultats obtenus par la présente étude incitent à envisager différents moyens concrets à mettre en place dans l'immédiat et à plus long terme, visant l'amélioration du modèle décentralisé d'antibiogouvernance de l'IUCPQ-UL. D'abord, afin de limiter le nombre d'outils de documentation utilisés par les pharmaciens pour consigner leurs interventions d'antibiogouvernance, une standardisation s'avère nécessaire. À plus long terme, le Département de pharmacie devrait établir des politiques et procédures pour guider le pharmacien dans la documentation aux dossiers-patients conformément aux recommandations de la littérature scientifique<sup>28</sup>.

En ce qui a trait aux notes DC de GesphaRx<sup>MD</sup>, elles ne sont pas toujours déposées au dossier médical à l'heure actuelle et restent donc consignées dans le dossier pharmacologique à titre informatif pour faciliter le suivi entre les pharmaciens

et pour les admissions futures des patients. Afin de favoriser le dépôt de ces notes au dossier médical, la réalisation d'une liste de vérification, en provenance du logiciel GesphaRx<sup>MD</sup>, élaborée à partir d'indicateurs entourant l'utilisation appropriée des ATB pourrait augmenter le taux de documentation de l'antibiogouvernance effectués par les pharmaciens de l'IUCPQ-UL. Tel que nous l'avons mentionné ci-dessus, la liste de vérification présentée dans l'étude de Fortier et coll. a permis d'augmenter de 2,4 fois le taux de documentation par les pharmaciens cliniciens ainsi que de 1,6 fois la proportion de patients ayant une intervention d'antibiogouvernance à leur dossier<sup>16</sup>. Ainsi, cet outil pourrait permettre aux pharmaciens d'assurer une surveillance des antimicrobiens plus rapide et efficace tout en leur permettant de consigner leurs interventions en tout temps, même lorsque l'accessibilité aux dossiers demeure une contrainte limitant la rédaction de notes.

En outre, afin que les pharmaciens aux SI et en chirurgie bariatrique accroissent la documentation de l'antibiogouvernance, ils pourraient consigner celle-ci au dossier-patient avant le début de la tournée médicale, comme le font actuellement les résidents et les externes en médecine. De plus, pour les secteurs cliniques de la pneumologie, de la médecine interne et de la chirurgie thoracique, l'ajout de ressources serait la solution envisageable à long terme pour répondre aux normes de l'OPQ sur la description des interventions ainsi qu'à celles d'Agrément Canada pour l'atteinte de la POR d'antibiogouvernance. Bien que cela ne soit pas possible dans un futur proche, les pharmaciens de l'IUCPQ-UL réussissent tout de même à optimiser les ressources en place en effectuant de prime abord l'antibiogouvernance des patients les plus vulnérables.

### Généralisation des résultats

Les critères d'inclusion et d'exclusion peu restrictifs de cette étude facilitent la généralisation des résultats à d'autres centres. Toutefois, cette extrapolation peut être limitée par l'exclusion du suivi des aminosides et de la vancomycine, ce qui rend notre portrait de l'antibiogouvernance incomplet et qui conduit à une sous-estimation des résultats. Il est donc difficile de comparer ces résultats avec les autres données de la littérature. Toutefois, puisque le taux de documentation de l'antibiogouvernance rapporté ici est acceptable, cette étude veut sensibiliser les établissements de santé à l'importance de la contribution du pharmacien clinicien au sein d'un modèle décentralisé d'antibiogouvernance. De plus, puisque les pharmaciens de l'IUCPQ-UL couvrent 100 % des secteurs cliniques de l'établissement, ce modèle est d'autant plus comparable aux offres d'antibiogouvernance centralisées.

### Conclusion

Nous observons que 57 % des usagers admis à l'IUCPQ-UL, recevant au moins trois à cinq jours d'ATB IV, bénéficiaient d'une intervention d'antibiogouvernance documentée par un pharmacien. Plus les patients répondaient à un grand nombre de critères de vulnérabilité définis selon l'offre de soins pharmaceutiques de l'établissement, plus il y avait d'interventions décrites dans leur dossier. Bien que ce taux de descriptions obtenu soit similaire à ceux recensés dans

la littérature, plusieurs formes d'interventions n'ont pas été ciblées, telles que celles effectuées à la validation d'ordonnances, notamment l'ajustement posologique et le suivi de la pharmacocinétique des ATB, ce qui revient à sous-estimer l'ampleur de l'antibiogouvernance réalisée par les pharmaciens de l'IUCPQ-UL. Par ailleurs, différents moyens ont été proposés afin d'uniformiser les outils de documentation utilisés et d'optimiser le modèle en place, tel que l'élaboration d'une liste de vérification incluant différents indicateurs associés à l'utilisation appropriée des ATB. Il serait également intéressant de pouvoir comparer nos résultats avec une étude similaire conduite sur un modèle d'antibiogouvernance où un seul pharmacien expert en infectiologie assure la surveillance des ATB de tous les secteurs cliniques.

## Annexe

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

## Financement

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

## Conflits d'intérêts

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

## Références

- Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie (AMMI) Canada. Plan d'affaires pour le développement de programmes d'antibiogouvernance dans le contexte de soins de courte durée, de soins oncologiques, de réadaptation, et de soins continus complexes en milieu hospitalier. AMMI Canada, 2016. [en ligne] [https://www.ammi.ca/Content/BusinessCase\\_ASPs\\_Final\\_06DE16\\_FR.docx](https://www.ammi.ca/Content/BusinessCase_ASPs_Final_06DE16_FR.docx) (site visité le 23 septembre 2019).
- Agrément Canada. Pratiques organisationnelles requises : Manuel 2018, Qmentum. Ottawa: Organisation de normes en santé; 2018. 114 p.
- Regroupement de pharmaciens experts en infectiologie de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Rôle du pharmacien d'établissement en infectiologie: données probantes. Montréal: A.P.E.S.; 2018. 43 p.
- Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM et coll. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA* 2016;315:1864-73.
- L'Agence de la santé publique du Canada. Lutter contre la résistance aux antimicrobiens et optimiser leur utilisation: un cadre d'action pancanadien. L'Agence de la santé publique du Canada, 2017. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/medicaments-et-produits-sante/lutter-contre-resistance-antimicrobiens-optimiser-utilisation-cadre-action-pancanadien.html> (site visité le 23 septembre 2019).
- Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA* 2016;316:2115-25.
- Magedanz L, Silliprandi EM, dos Santos RP. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *Int J Clin Pharm* 2012;34:290-4.
- Elligsen M, Walker SAN, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A et coll. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:354-61.
- Perron J, Gilbert M, Nault V, Beaudoin M, Valiquette L. Optimiser la prescription d'antimicrobiens: une solution informatisée. *Pharmactuel* 2013;46:6.
- Yu K, Rho J, Morcos M, Nomura J, Kaplan D, Sakamoto K et coll. Evaluation of dedicated infectious diseases pharmacists on antimicrobial stewardship teams. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:1019-28.
- DeFrates SR, Weant KA, Seamon JP, Shirakbari A, Baker SN. Emergency pharmacist impact on health care-associated pneumonia empiric therapy. *J Pharm Pract* 2013;26:125-30.
- Lancaster JW, Lawrence KR, Fong JJ, Doron SI, Garpestad E, Nasraway SA et coll. Impact of an institution-specific hospital-acquired pneumonia protocol on the appropriateness of antibiotic therapy and patient outcomes. *Pharmacotherapy* 2008;28:852-62.
- Département de pharmacie de l'IUCPQ-UL. Offre de soins pharmaceutiques générale de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval. Québec; 2017. [modifié le 12 février 2020]. 12 p.
- Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. *J Pharmacol Pharmacother* 2014;5:83-7.
- Ordre des pharmaciens du Québec. Standards de pratique. Montréal : O.P.Q.; 2016. 35 p.
- Fortier M, Pistre P, Ferreira V, Pinsonneault M, Charbonneau JM, Proulx C et coll. Impact of a checklist used by pharmacists on hospital antimicrobial use: a patient-level interrupted time series study. *J Hosp Infect*. 2019;103:251-8.
- Fu P, Brown G, Legal M, Shalansky S. Antibiotic stewardship without an antibiotic stewardship program? *Can J Hosp Pharm* 2014;67:298-303.
- Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Recommandations sur la pratique de la pharmacie en établissement de santé: Axe 1: soins pharmaceutiques. Montréal: A.P.E.S.; 2018. 77 p.
- Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Pénurie de pharmaciens en établissement de santé. A.P.E.S., 2018. [en ligne] <https://www.apesquebec.org/lapes/propos/penurie-de-pharmaciens-en-etablissement-de-sante> (site visité le 23 septembre 2019).
- Adam JP, Trudeau C, Pelchat-White C, Deschamps ML, Labrosse P, Langevin MC et coll. Documentation in the patients' medical record by clinical pharmacists in a canadian university teaching hospital. *Can J Hosp Pharm* 2019;72:194-201.
- Ballandras C, Lebel D, Atkinson S, Thibault M, Bussièrès JF. Inscription des interventions pharmaceutiques au dossier de santé des patients. *J Pharm Clin* 2016;35:29-34.
- Zimmer S, Gray C, Roy C, Semchuk WM. Departmental initiative to improve documentation in the medical record by acute care pharmacists. *Can J Hosp Pharm* 2019;72:151-4.
- Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Critères de vulnérabilité à la pharmacothérapie en établissement de santé. Montréal: A.P.E.S.; 2019. 1 p.
- Suggett E, Marriott J. Risk factors associated with the requirement for pharmaceutical intervention in the hospital setting: a systematic review of the literature. *Drugs Real World Outcomes* 2016;3:241-263.
- Hickson RP, Steinke DT, Skitterall C, Williams SD. Evaluation of a pharmaceutical assessment screening tool to measure patient acuity and prioritise pharmaceutical care in a UK hospital. *Eur J Hosp Pharm* 2017;24:74-9.
- Ordre des pharmaciens du Québec. Optimiser la tenue de dossiers en établissement de santé. L'interaction 2017;6:12-14.
- Canadian Society of Hospital pharmacists. Documentation of pharmacists' activities in the health record: guidelines. Ottawa: C.S.H.P.; 2013. 8 p.
- American Society of Hospital pharmacists. ASHP guidelines on documenting pharmaceutical care in patient medical records. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:705-7.

## Abstract

**Objective:** To describe the documentation of antibiotic governance interventions performed by pharmacists for patients receiving a minimum of 3 to 5 days of intravenous antibiotics at a Quebec City teaching hospital.

**Methodology:** Inpatients who were receiving an intravenous antibiotic for at least 3 to 5 days, depending on the antibiotic ordered, were randomly selected during 6 weeks between December 2018 and April 2019. Aminoglycosides and vancomycin were excluded from the study because these antibiotics were already being systematically monitored at this facility. Descriptive statistics were used to analyze the interventions.

**Results:** Of 202 patients, 116 (57%) were the subject of an antibiotic governance intervention after an average of 4.5 days of antibiotic therapy. The patients who received a pharmacist intervention met more vulnerability criteria under the current offer of pharmaceutical care than those who did not receive an intervention (mean of 1.2 criteria per patient versus 0.8,  $p < 0.009$ ). The tools used for documentation varied widely across the clinical sectors, and the follow-up, in the chart, by an infectious disease specialist did not influence the documentation performed by the pharmacists.

**Conclusion:** This study reports that the documentation of antibiotic governance interventions performed by pharmacists is acceptable but that it is underestimated because several types of interventions were not examined, including antibiotic pharmacokinetics monitoring. The solutions that emerge from this study concern standardizing the tools used to document interventions and optimizing the existing model.

**Keywords:** Antibiotic governance, antibiotics, antimicrobials, documentation, intervention, monitoring

## Cartographie des termes décrivant les produits utilisés en pratique pharmaceutique

Marie Palamini<sup>1,2</sup>, Jean-François Bussières<sup>3,4</sup>, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

<sup>1</sup>Assistante de recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Candidate au D.Pharm. au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université d'Angers, Centre hospitalier universitaire d'Angers (Maine et Loire) France;

<sup>3</sup>Pharmacien, Chef du département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 14 août 2019; Accepté après révision le 1<sup>er</sup> juillet 2020

### Résumé

**Objectif :** Encadrer le bon usage des termes de produits utilisés en pratique pharmaceutique à l'aide d'une cartographie de ces termes.

**Mise en contexte :** En consultant les différents sites web gouvernementaux et d'autres organismes, on note qu'il n'y a pas de cartographie détaillée situant l'ensemble des produits et des termes utilisés ainsi que leur relation hiérarchique.

**Résultats :** Au total, 42 termes liés à des produits utilisés en pratique pharmaceutique ont été retenus pour la réalisation de la cartographie. Quatre-vingt-un pour cent (34/42) sont définis par un organisme de compétence fédérale contre 12 % (5/42) par un organisme de compétence provinciale. Nous avons été en mesure d'estimer le nombre de produits applicables à un groupe de termes dans seulement 33 % des cas (14/42). Au total, ces termes découlent de lois (26 %, 11/42), de réglementations (40 %, 17/42) ou d'autres textes (31 %, 13/42). La revue comporte une cartographie synthèse et une annexe détaillée constituées de chaque groupe de termes en français et en anglais, de quelques exemples de produits utilisés en pratique pharmaceutique, de la définition commentée et, lorsqu'elle existe, d'une estimation du nombre de produits sur le marché canadien.

**Conclusion :** Cette revue documentaire propose une cartographie de 42 termes décrivant les produits utilisés en pratique pharmaceutique. Cette cartographie aide à situer l'ensemble des termes, leur hiérarchie et peut contribuer à un meilleur encadrement de leur utilisation en pratique pharmaceutique. Le pharmacien ou l'assistant technique capable de comprendre correctement chacun de ces termes sera davantage en mesure de respecter les balises juridiques et normatives applicables à ces dénominations.

**Mots-clés :** Cartographie, instruments, médicaments, pratique pharmaceutique, produits

### Introduction

Depuis plusieurs millénaires, les médecins, chirurgiens et apothicaires utilisent de nombreux produits de santé dans l'exercice de leur profession<sup>1</sup>. On n'a qu'à penser au Sushruta Samhita, traité indien ayurvédique du VII<sup>e</sup> siècle avant Jésus-Christ (J.-C.), aux Papyrus d'Ebers et d'Edwin Smith de l'Égypte ancienne rédigés vers 1500 avant J.-C., ou encore au traité *De Materia Medica* publié en Gr ce par Discoride vers 60 après J.-C.<sup>2-4</sup>.

En Nouvelle-France, on rapporte que les peuples autochtones « utilisaient plus d'un millier de plantes différentes pour se nourrir, se soigner, fabriquer des produits et pratiquer des rites ou rituels »<sup>5-7</sup>. Avec l'arrivée des Européens en Nouvelle-

France au 16<sup>e</sup> siècle, de nouvelles approches thérapeutiques s'ajoutent à la pratique traditionnelle autochtone. Les apothicaireries de l'époque (p. ex. Apothicairerie des Jésuites) témoignent de cet essor et de l'émergence de différentes pharmacopées<sup>8,9</sup>.

Il faut attendre le 20<sup>e</sup> siècle pour que se développe le médicament, non seulement comme produit de santé issu de la nature, mais également comme produit chimique de synthèse. Des sociétés pharmaceutiques s'établissent notamment en Europe et en Amérique du Nord afin de découvrir, de développer, de fabriquer et de commercialiser des médicaments<sup>10</sup>. Avec la déclaration d'Helsinki, un encadrement de la recherche clinique se met progressivement en place dans les années 1960<sup>11</sup>. Avec le nombre croissant

Pour toute correspondance : Jean-François Bussières, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5 CANADA; Téléphone : 514 345-4603; Courriel : jean-francois.bussieres.hs@ssss.gouv.qc.ca

de produits utilisés en pratique pharmaceutique, le législateur rédige différents textes juridiques afin d'encadrer la mise en marché de tous ces produits<sup>12</sup>.

En 2019, le pharmacien utilise une panoplie de produits pour soigner les patients, tant en officine qu'en établissement de santé. En vertu du cadre juridique canadien, le gouvernement du Canada, Santé Canada et d'autres ministères réglementent la mise en marché de ces produits. Ce cadre juridique définit un certain nombre de termes décrivant les produits disponibles sur le marché canadien. En sus du cadre établi par le gouvernement canadien, différents organismes (p. ex. des ordres professionnels, comme l'Ordre des pharmaciens du Québec [OPQ], des sociétés savantes, des associations professionnelles) proposent également des termes et des définitions afin de préciser la nature des produits utilisés en pharmacie. On pourrait penser, à tort, qu'il n'y a que des médicaments. En pharmacie d'officine, on vend des médicaments, des instruments, des produits dangereux, des cosmétiques et des aliments. En officine ou en établissement de santé, les produits utilisés peuvent prêter à des erreurs, être de niveau d'alerte élevée et à index thérapeutique étroit ou dangereux. Tous ces termes sont associés à un encadrement juridique particulier.

En consultant les différents sites web de ces organismes, on note qu'il n'y a pas de cartographie détaillée situant l'ensemble des produits, les termes utilisés et leur relation hiérarchique. L'absence de cartographie nuit à l'utilisation appropriée de tous ces termes par les différentes parties prenantes. L'objectif principal de cette étude est d'encadrer le bon usage des termes de produits utilisés en pratique pharmaceutique grâce à une cartographie de ces termes.

## Méthode

Il s'agit d'une revue documentaire. À partir de l'ouvrage *Législation et système de soins*, nous avons déterminé tous les termes en français décrivant les produits utilisés en pratique pharmaceutique<sup>13</sup>. Par la suite, à partir des sites gouvernementaux et paragouvernementaux canadiens et québécois (c.-à-d. gouvernement du Canada, Santé Canada, ministère de la Santé et des Services sociaux, Ordre des pharmaciens du Québec, Association pour la santé et la sécurité au travail – secteur affaires sociales [ASSTSAS]), nous avons recherché les termes décrivant les produits utilisés en pratique pharmaceutique, leur définition et, lorsqu'il existait, l'équivalent en anglais<sup>14-18</sup>. Nous avons fait nos recherches dans les textes de lois et de règlements, dans les lignes directrices, les normes, les lexiques, les glossaires et à l'aide du moteur de recherche de chaque site. Tous les termes découverts et en vigueur en date du 14 août 2019 ont été pris en considération. Des termes intermédiaires ont également été retenus. Ils renvoient à des termes utiles à la hiérarchisation des dénominations (c.-à-d. permettant d'établir un lien entre un terme plus général et un terme plus spécifique).

Pour chaque terme retenu, nous avons noté le niveau de juridiction, l'organisme responsable du terme, la définition et, lorsqu'elle existe, une estimation du nombre de produits disponibles sur le marché canadien. De plus, nous avons intégré à la cartographie la notion de risque lié aux produits, en tenant compte des risques pour le patient (c.-à-d.

utilisation personnelle) et pour le pharmacien (c.-à-d. exposition professionnelle). Concernant le patient, il existe un risque d'inefficacité, de réactions indésirables et d'erreurs médicamenteuses. Quant au pharmacien, le risque porte sur l'exposition professionnelle et les erreurs médicamenteuses.

Chaque terme ou groupe de termes retenu a été ajouté successivement à la cartographie, conçue pour aller du général au spécifique. La cartographie proposée a été améliorée par itération successive. Finalement, elle a été communiquée à un représentant de Santé Canada et de l'Ordre des pharmaciens du Québec pour qu'ils livrent leurs commentaires. La version présentée ici intègre les suggestions reçues dans le cadre de ces relectures.

## Résultats

Au total, 42 termes liés à des produits utilisés en pratique pharmaceutique ont été retenus pour la réalisation de la cartographie. Quatre-vingt-un pour cent (34/42) sont définis par un organisme de compétence fédérale et 12 % (5/42) par un organisme de compétence provinciale. Nous avons été en mesure d'estimer le nombre de produits applicables à un groupe de termes dans seulement 33 % des cas (14/42). En définitive, ces termes découlent de lois (26 %, 11/42), de règlements (40 %, 17/42) ou d'autres textes (31 %, 13/42).

La figure 1 illustre la cartographie des termes servant à décrire les produits utilisés en pratique pharmaceutique. Elle met en évidence cinq groupes de termes (c.-à-d. produits de santé, produits cosmétiques, aliments, produits de consommation et produits chimiques) et trois niveaux conceptuels (c.-à-d. source des produits [vert], contrôle des produits [jaune], risques pour les travailleurs de la santé [p. ex. pharmaciens, infirmières, médecins, assistants techniques en pharmacie] en établissement de santé et en milieu ambulatoire et les patients [rouge]).

En ce qui concerne les produits de santé, on note deux termes principaux, soit les produits thérapeutiques (y compris notamment les instruments et les drogues ou médicaments) et les produits de santé naturels. Le législateur fédéral utilise le terme « drogue » dans la version française de ses textes législatifs tandis que le législateur québécois préfère le terme « médicament ». Il est raisonnable de penser que le terme « médicament » serait également utilisé au niveau fédéral si l'on amorçait la traduction des textes juridiques en 2019 plutôt que dans les années soixante-dix. Dans le langage courant, le terme drogue renvoie généralement à la consommation de drogues illégales. Afin de pallier cette confusion, le terme « drogue » demeure utilisé dans les lois et règlements de compétence fédérale, mais Santé Canada préfère souvent le terme « médicament » dans son portail web.

En matière de produits de santé, la cartographie met en évidence trois niveaux d'encadrement. Le premier renvoie à la source des produits (p. ex. chimique contre biologique), le second renvoie aux besoins de contrôle de la distribution des produits (p. ex. stupéfiants, drogues contrôlées, benzodiazépines) pour éviter le chapardage tandis que le troisième renvoie aux risques pour le patient ou le travailleur de la santé.

L'annexe présente le profil des termes, définitions et autres renseignements relatifs aux produits utilisés en pratique

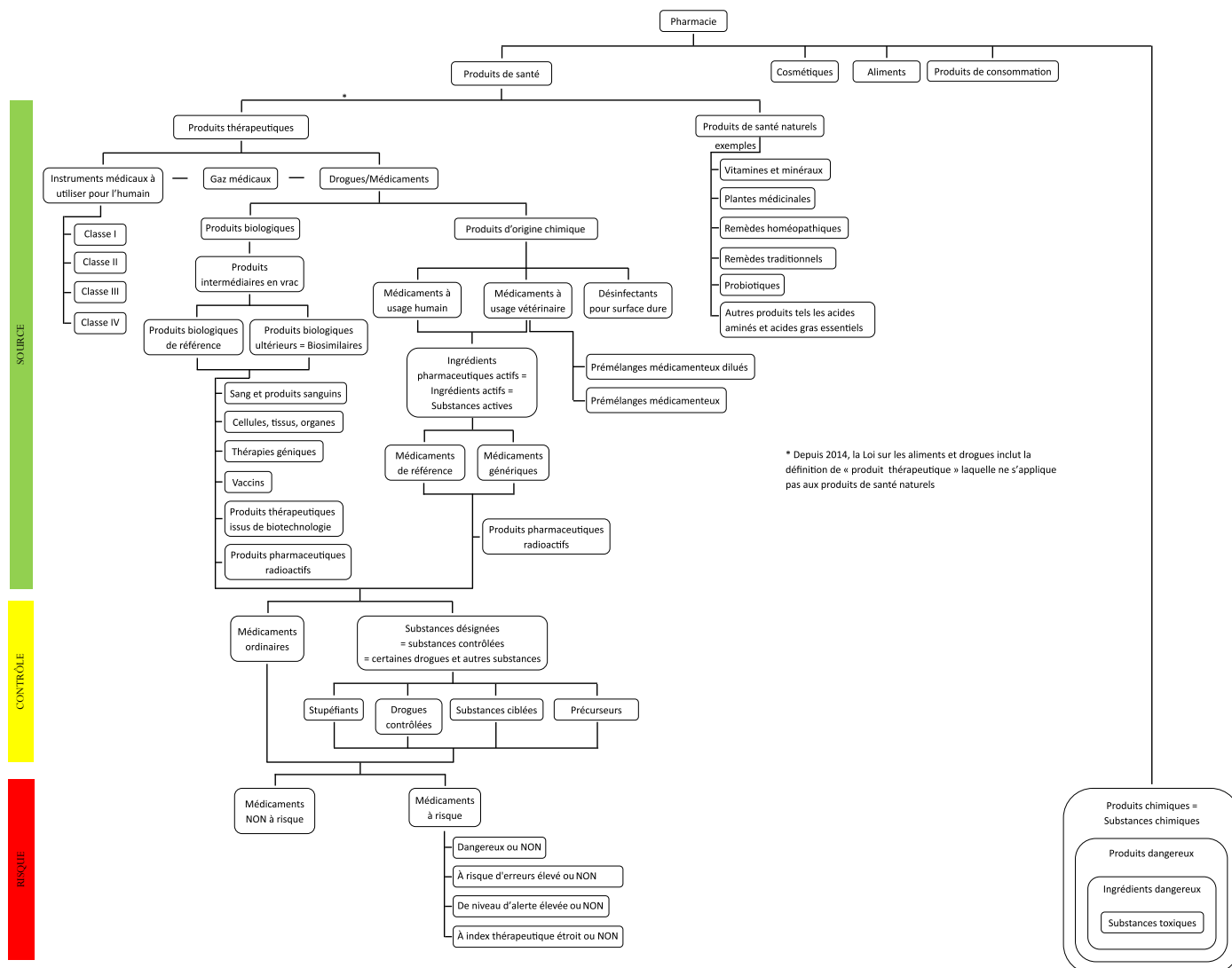


**Figure 1.** Cartographie des termes servant à décrire les produits utilisés dans la pratique pharmaceutique

pharmaceutique au Canada. Cette annexe précise le terme en français et son équivalent en anglais, quelques exemples de produits utilisés en pratique pharmaceutique, la définition commentée et, lorsqu'elle existe, une estimation du nombre de produits sur le marché canadien. Les termes sont présentés par ordre alphabétique croissant.

## Discussion

Le pharmacien recourt à un arsenal imposant et diversifié de produits dans sa pratique pharmaceutique, tant à l'officine qu'à l'hôpital. Une bonne compréhension des termes est importante pour assurer le bon usage et le respect du cadre juridique et normatif en vigueur. La méconnaissance des termes peut amener le pharmacien ou l'assistant technique en pharmacie à ne pas respecter toutes les balises juridiques ou normatives en vigueur. Par exemple, toutes les substances désignées (c.-à-d. stupéfiants, drogues contrôlées, benzodiazépines, substances ciblées) ne sont pas soumises aux mêmes exigences en termes de prise d'ordonnance par téléphone ou de possibilité de renouvellement. Certains termes sont mal compris et il est

possible de confondre un médicament dangereux avec un produit dangereux ou avec un médicament associé à un risque d'erreur élevé ou encore avec un médicament de niveau d'alerte élevé. La cartographie proposée met en évidence la variété des termes et de leur hiérarchie. L'annexe présente les définitions et les sources permettant d'interpréter adéquatement la cartographie.

À notre connaissance, il s'agit de la première cartographie complète publiée sur le sujet au Canada. La majorité des termes décrits dans cette cartographie est de compétence fédérale et un texte juridique encadre la mise en marché de ces produits selon des exigences qui varient en fonction de l'efficacité, de l'innocuité et des risques. Toutefois, certains termes sont de compétence provinciale, parce qu'ils sont proposés par des organismes provinciaux (p. ex. ordre professionnel, association professionnelle).

Cette cartographie peut être pertinente pour la pratique pharmaceutique, notamment pour les motifs suivants : 1) elle met en évidence la variété des termes utilisés ( $n = 42$  termes); 2) elle illustre la hiérarchie qui existe entre ces termes et les groupes de termes; 3) elle peut clarifier le

partage des responsabilités entre les comités et les personnes responsables de sélectionner ces produits au sein d'un organisme (p. ex. à qui revient la sélection d'un médicament, d'un instrument, d'un produit de santé naturel); 4) elle peut également éclairer les utilisateurs sur les ressources impliquées dans la gestion, le remboursement et le bon usage de ces produits; 5) elle peut alimenter la réflexion et les discussions entourant les exigences de mise en marché et de vigilance.

Bien que cette cartographie soit explicite, elle ne règle pas certaines confusions observées sur le terrain. Par exemple, les termes « produit dangereux » sont définis dans la *Loi sur les produits dangereux* sous la gouverne de Santé Canada. Pour être qualifié de dangereux, le produit doit être présent dans au moins une des 20 classes de dangers physiques ou une des 12 classes de dangers pour la santé prévues à l'annexe 2 de la Loi. Le gouvernement du Canada ne publie pas de liste des produits dangereux commercialisés au Canada; toutefois, certains organismes provinciaux (p. ex. Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité au travail [CNESST]) alimente une liste (p. ex. Répertoire toxicologique conforme à la définition de produits dangereux de la loi fédérale ainsi qu'à la classification du système d'information des matières dangereuses utilisées au travail 2015 [SIMDUT])<sup>19</sup>. Le répertoire toxicologique comporte un nombre très limité de médicaments dits dangereux, c'est pourquoi il ne peut être utilisé en pharmacie pour déterminer les « médicaments dangereux ».

Ainsi, la seule liste complète de médicaments dangereux publiée et mise à jour périodiquement est celle du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH); elle est notamment utilisée par l'ASSTSAS et l'OPQ pour déterminer et encadrer l'utilisation des médicaments dangereux en pratique pharmaceutique et protéger les travailleurs de la santé du Québec d'une exposition professionnelle. Afin de se conformer aux termes en vigueur, l'OPQ utilise les termes « produits dangereux » dans sa norme de préparation de produits stériles dangereux en pharmacie, mais elle évoque également le concept de « médicament dangereux » dans le texte de la norme<sup>20</sup>. Dans la cartographie, les termes « médicaments dangereux » ont été regroupés au bas du schéma dans la zone à RISQUE (rouge), sous les termes « médicaments à risque » proposés par l'OPQ. On note la présence des produits dangereux à l'extrême droite de la cartographie, dans la même zone à RISQUE. L'absence de reconnaissance du concept de « médicament dangereux » dans la Loi sur les aliments et drogues, pose problème.

Outre la confusion décrite précédemment, les pharmaciens ne peuvent exiger des fabricants et des grossistes un étiquetage explicite des « médicaments dangereux » du groupe 1 (antinéoplasiques), 2 (immunosuppresseurs et autres) et 3 (médicaments comportant un risque pour la reproduction uniquement). Ces fabricants considèrent que les termes « médicaments dangereux » n'existent pas au Canada et qu'il n'est pas nécessaire de modifier la catégorie de risque de façon uniforme et explicite sur les emballages. La cartographie proposée et cette discussion mettent en évidence cette incohérence qui nuit au bon usage des produits et à la réduction des risques associés à la manipulation des « médicaments dangereux » en pratique pharmaceutique.

Un autre exemple découle des exigences entourant l'évaluation préalable à l'autorisation de mise en marché de différents produits. Santé Canada a amorcé des travaux afin de revoir l'encadrement réglementaire des « produits d'autosoins », regroupant les cosmétiques, les produits de santé naturels (PSN) et les médicaments vendus sans ordonnance. Santé Canada rappelle que la réglementation entourant les médicaments vendus sans ordonnance date de plus de 50 ans tandis que celle entourant les PSN date de 2004<sup>21</sup>.

Santé Canada a publié un plan prospectif de révision de la réglementation pour 2019-2021, qui comporte trois phases<sup>22</sup>. Les changements envisagés visent une harmonisation par rapport aux pratiques en Europe, en Australie et aux États-Unis et une « approche proportionnelle fondée sur le risque pour l'ensemble de ces produits ». Dans la cartographie, on note que les cosmétiques, les PSN et les médicaments vendus sans ordonnance relèvent actuellement de trois éléments hiérarchiques distincts. Cette harmonisation n'est également pas étrangère au débat entourant les exigences pour la commercialisation des PSN.

Dans un reportage de *La Presse* publié en avril 2017, on rapporte que la « consultation lancée par Santé Canada sur la réglementation des produits de santé naturels et des médicaments sans ordonnance a conduit à de bien curieux résultats [...] la raison : des groupes de pression liés à l'industrie des produits de santé naturels ont incité les participants à répondre en masse en utilisant des réponses toutes faites et ainsi à s'opposer à tout resserrement des règles »<sup>23</sup>.

En réponse à ce constat, Santé Canada a poursuivi ses consultations. En juillet 2019, Radio-Canada rapporte que « des partisans de l'industrie des produits de santé naturels lancent une pétition qui demande au gouvernement canadien de ne pas imposer d'essais cliniques aux produits de santé naturels. Santé Canada souhaiterait mettre en place de nouvelles règles qui soumettraient les PSN aux mêmes essais cliniques que les médicaments, affirment les signataires de la pétition [...] lancée lundi à Vancouver. Ottawa chercherait ainsi à s'assurer que ces produits aient les effets promis sans effets secondaires néfastes »<sup>24</sup>.

Dans la cartographie actuelle, les PSN se retrouvent sous les produits de santé mais pas sous les produits thérapeutiques. Santé Canada a précisé ceci en amendant la Loi sur les aliments et drogues afin d'exclure les PSN des produits thérapeutiques. En outre, la controverse entourant l'efficacité réelle des PSN (y compris les remèdes homéopathiques) montre l'importance d'une cartographie explicite des différents produits utilisés. Dans l'attente d'une adoption du concept de « produits d'autosoins », les cosmétiques, les PSN et les médicaments vendus sans ordonnance restent traités séparément selon trois règlements distincts et la cartographie demeure valide.

Un dernier exemple porte sur les risques associés aux produits utilisés en pratique pharmaceutique. Les produits utilisés comportent des risques d'inefficacité, de réactions indésirables, d'erreurs médicamenteuses, d'exposition professionnelle ou de chapardage. Ces risques s'appliquent à tous les produits utilisés, peu importe l'usage qui en est fait, et ces risques peuvent affecter le travailleur de la santé ou le patient (p. ex. 1) un médicament peut causer une

réaction indésirable, 2) un PSN peut être inefficace, 3) un produit dangereux peut causer une irritation cutanée, 4) un instrument peut être contaminé, 5) une substance désignée peut être volée ce qui entraîne le sous-traitement d'un patient, 6) un médicament dangereux peut augmenter le risque d'avortement spontané chez une travailleuse).

La cartographie met en évidence deux catégories de produits dit à risque, soit les médicaments à risque et les produits dangereux. En ce qui concerne les médicaments à risque, la cartographie met en évidence quatre termes, soit les médicaments dangereux (qui présentent certaines caractéristiques des produits dangereux), les médicaments pour lesquels le risque d'erreurs est élevé, les médicaments de niveau d'alerte élevé et les médicaments à index thérapeutique étroit.

La Direction de cancérologie du Québec et l'ASSTSAS utilisent l'expression « médicament dangereux » pour assurer la protection des travailleurs de la santé exposés aux médicaments décrits dans une liste publiée périodiquement par le NIOSH américain<sup>25,26</sup>. L'expression « médicament comportant un risque d'erreurs élevé » est utilisé par l'OPQ pour cibler des médicaments qui ont un potentiel d'erreurs plus élevé<sup>27</sup>. Bien qu'il n'existe pas de liste de ces médicaments, l'OPQ en mentionne certains dans ses communications, ces médicaments étant probablement liés à des plaintes déposées aux services du syndic (p. ex. lévothyroxine, lamivudine et lamotrigine)<sup>27</sup>. Le terme « médicament de niveau d'alerte élevé » est issu de l'organisme américain Institute for Safe Medication Practice<sup>28</sup>. Le pendant canadien de cet organisme (Institute for Safe Medication Practice – Canada) relaie également une liste similaire<sup>29</sup>. Enfin, le terme « médicament à index thérapeutique étroit » est utilisé depuis les années quatre-vingt-dix lors de la publication du *Guide sur la substitution en pharmacie*<sup>30</sup>.

En somme, nous pensons qu'il est utile de publier une cartographie des termes utilisés pour décrire les produits utilisés en pratique pharmaceutique et les risques qui leur sont associés, non seulement pour les professionnels de la santé mais également pour les autres parties prenantes et les patients. Elle illustre la complexité du marché et peut contribuer à une meilleure utilisation des termes et à une évolution cohérente du cadre juridique. Dans le futur, il serait peut-être intéressant de mener une étude descriptive auprès d'un panel de pharmaciens et d'assistants techniques en pharmacie pour vérifier leur compréhension de la cartographie et améliorer les modalités de représentation graphique.

Cette étude comporte des limites. La cartographie proposée et l'annexe des définitions commentées reposent sur différentes sources<sup>13-22, 25-30</sup>. Les lois et les règlements ont été rédigés au cours des dernières décennies et il n'y a pas d'uniformité et pas toujours de cohérence entre toutes les

sources consultées. La confusion entourant le terme « drogue » et « médicament » est nuisible et il serait souhaitable d'utiliser le terme « médicament » dans tous les textes de compétence fédérale. La cartographie proposée ne distingue pas les produits sur ordonnance de ceux sans ordonnance. Il s'agit d'une dimension importante que nous avons choisi de ne pas intégrer à la cartographie, parce qu'elle est difficile à illustrer de façon cohérente. Par exemple, certains médicaments peuvent être vendus sur ou sans ordonnance, selon la volonté du prescripteur. Les vaccins ne requièrent pas forcément d'ordonnance sur le plan des exigences fédérales, mais ils font partie d'une annexe requérant une ordonnance dans certaines provinces. De plus, la cartographie ne précise pas la localisation permise de chacun de ces produits. Par exemple, l'OPQ précise dans ses communications la liste des produits qui peuvent être vendus en pharmacie (p. ex. médicaments, produits de santé naturels, dentifrices, laits maternisés, produits pour lentilles cornéennes et soins de la peau) et ceux qui doivent être vendus à l'extérieur de la pharmacie (p. ex. de nombreux produits de consommation, tels les bains moussants, les fixatifs à cheveux, les vêtements d'incontinence)<sup>13</sup>.

## Conclusion

Cette revue documentaire propose une cartographie de 42 termes décrivant les produits utilisés en pratique pharmaceutique. À notre connaissance, il n'y a pas de cartographie similaire et complète publiée au Canada. Cette cartographie aide à situer l'ensemble des termes, leur hiérarchie et peut contribuer à un meilleur encadrement de leur utilisation en pratique pharmaceutique. Le pharmacien ou l'assistant technique capable de comprendre correctement chacun de ces termes sera davantage en mesure de respecter les balises juridiques et normatives applicables à ces dénominations.

## Annexe

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

## Financement

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

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Jean-François Bussi eres est membre du comit e de r edaction de *Pharmactuel*. Les auteurs ne d eclarent aucun autre conflit d'int er ets en relation avec le pr esent article.

## Références

1. Dousset JF. Histoire des médicaments, des origines à nos jours. 1<sup>ère</sup> édition. Paris : Payot; 1985. 405 p.
2. Mark JJ. « Sushruta », Ancient history encyclopedia. [en ligne] <https://www.ancient.eu/sushruta/> (site visité le 14 août 2019).
3. Gachelin G. Découverte du papyrus Ebers, Encyclopædia Universalis. [en ligne] <http://www.universalis.fr/encyclopedie/decouverte-du-papyrus-ebers/> (site visité le 14 août 2019).
4. Anonyme. Bibliothèque numérique mondiale. De Materia Medica de Dioscoride. [en ligne] <https://www.wdl.org/fr/item/10632/> (site visité le 14 août 2019).
5. Turner NJ, Arnason JT, Hebda RJ, Johns T, Parrott Z. Encyclopédie canadienne. Utilisation des plantes par les Autochtones. [en ligne] <https://www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/utilisation-des-plantes-par-les-autochtones> (site visité le 14 août 2019).
6. Lanthier A. Les plantes médicinales canadiennes. 2<sup>ème</sup> édition. Édition Paulines, 1980, 92 pages. [en ligne] [https://cap.banq.qc.ca/notice?id=p%3A%3Ausmarcdef\\_0000122968&locale=fr](https://cap.banq.qc.ca/notice?id=p%3A%3Ausmarcdef_0000122968&locale=fr) (site visité le 14 août 2019).
7. Lamarre D. La roue de médecine des indiens d'Amérique : recettes de remèdes traditionnels. Montréal, Édition Québecor. 2011, 153 p.
8. Lessard R. Pratique et praticiens en contexte colonial : le corps médical canadien aux 17<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> siècles, thèse présentée à la faculté des études supérieures de l'université Laval. [en ligne] <https://corpus.ulaval.ca/jspui/handle/20.500.11794/17833> (site visité le 14 août 2019).
9. Tésio S. Histoire de la pharmacie en France et en Nouvelle-France au XVIII<sup>ème</sup> siècle. Québec, Presse de l'Université Laval, 2009, 331 p. [en ligne] [https://cap.banq.qc.ca/notice?id=p%3A%3Ausmarcdef\\_0003773883&locale=fr](https://cap.banq.qc.ca/notice?id=p%3A%3Ausmarcdef_0003773883&locale=fr) (site visité le 14 août 2019).
10. Chast F. Histoire contemporaine des médicaments. 1<sup>ère</sup> édition. Paris : La Découverte; 2002 : 416 p.
11. Association médicale mondiale. Déclaration d'Helsinki de l'AMM – principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des humains. [en ligne] <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/> (site visité le 14 août 2019).
12. Labrosse P, Portails C, Bussièrès J. Historique du cadre juridique fédéral applicable à l'exercice de la pharmacie. Annales de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique 2017; 12 Jan:1-25. [en ligne] [http://indicible.ca/urpp/20150414\\_STUDIUM6\\_Annales.pdf](http://indicible.ca/urpp/20150414_STUDIUM6_Annales.pdf) (site visité le 14 août 2019).
13. Bussièrès JF. Législation et systèmes de soins, 14<sup>ème</sup> édition. À compte d'auteur. 2018. 1084 pages.
14. Gouvernement du Canada. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr.html> (site visité le 1<sup>er</sup> juillet 2020).
15. Santé Canada. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html> (site visité le 1<sup>er</sup> juillet 2020).
16. Ministère de la santé et des services sociaux – Québec. [en ligne] <https://www.msss.gouv.qc.ca/> (site visité le 1<sup>er</sup> juillet 2020).
17. Ordre des pharmaciens du Québec. [en ligne] <https://opq.org/> (site visité le 1<sup>er</sup> juillet 2020).
18. Association pour la santé et la sécurité au travail – secteur affaires sociales – ASSTSAS. [en ligne] <http://asstsas.qc.ca/> (site visité le 1<sup>er</sup> juillet 2020).
19. CNESSST. Répertoire toxicologique. [en ligne] <https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/liste-simudt-2015-a.aspx> (site visité le 14 août 2019).
20. Ordre des pharmaciens du Québec. Préparation de produits stériles dangereux en pharmacie. 2014.02. [en ligne] [https://www.opq.org/doc/media/1847\\_38\\_fr-ca\\_0\\_norme201402\\_prod\\_striles\\_dang\\_oct2017.pdf](https://www.opq.org/doc/media/1847_38_fr-ca_0_norme201402_prod_striles_dang_oct2017.pdf) (site visité le 14 août 2019).
21. Gouvernement du Canada. Prochaines étapes sur l'initiative de produits d'autosoins. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/cadre-produits-autosoins.html> (site visité le 14 août 2019).
22. Gouvernement du Canada. Plan prospectif de la réglementation 2019-2021 : cadre pour les produits d'autosoins. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/legislation-lignes-directrices/lois-reglements/plan-prospectif-reglementation/plan-cadre-produits-autosoins.html> (site visité le 14 août 2019).
23. Mercure P. Consultation de Santé Canada. Des partisans des produits naturels « biaisent » les résultats. 1<sup>er</sup> avril 2017. [en ligne] [http://plus.lapresse.ca/screens/26aa2b0c-1227-4670-ab65-93193e18e33e\\_7C\\_\\_\\_0.html](http://plus.lapresse.ca/screens/26aa2b0c-1227-4670-ab65-93193e18e33e_7C___0.html) (site visité le 14 août 2019).
24. Radio-Canada. Les opposants à de nouvelles règles pour les produits de santé naturels s'organisent. 15 juillet 2019. [en ligne] <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1224151/psn-npd-ottawa-medicaments-vitamines> (site visité le 14 août 2019).
25. Direction générale de cancérologie. Recommandations et outils concernant l'usage sécuritaire des médicaments en cancérologie. [en ligne] <https://www.msss.gouv.qc.ca/ministere/lutte-contre-le-cancer/assurer-la-qualite-des-soins-et-des-services/#recommandations-medicaments> (site visité le 1<sup>er</sup> juillet 2020).
26. Association pour la santé et la sécurité au travail – secteur affaires sociales. Guide de prévention – manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. [en ligne] <http://asstsas.qc.ca/publication/guide-de-prevention-manipulation-securitaire-des-medicaments-dangereux-gp65> (site visité le 1<sup>er</sup> juillet 2020).
27. Ordre des pharmaciens du Québec. Guide d'application des standards de pratique. Médicaments à risque. [en ligne] <http://guide.standards.opq.org/guides/medicaments-a-risque> (site visité le 1<sup>er</sup> juillet 2020).
28. Institute for safe medication practice. High-alert medications. [en ligne] <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-08/highAlert2018-Acute-Final.pdf> (site visité le 1<sup>er</sup> juillet 2020).
29. Institute for safe medication practice – Canada. Liste de médicaments de niveau d'alerte élevé de l'ISMP. [en ligne] [https://www.ismp-canada.org/fr/dossiers/HighAlertMedications2012\\_FR\\_3.pdf](https://www.ismp-canada.org/fr/dossiers/HighAlertMedications2012_FR_3.pdf) (site visité le 1<sup>er</sup> juillet 2020).
30. Ordre des pharmaciens du Québec. Guide sur la substitution en pharmacie, 1994. [en ligne] [https://www.opq.org/doc/media/596\\_38\\_fr-ca\\_0\\_guide\\_substitution.pdf](https://www.opq.org/doc/media/596_38_fr-ca_0_guide_substitution.pdf) (site visité le 14 août 2019).

## Abstract

**Objective:** To guide the proper use of terms for products used in pharmaceutical practice by mapping these terms.

**Background:** Upon consulting the various government websites and the websites of different organizations, we note that there is no detailed map situating all the products and terms used and their hierarchical relationship.

**Results:** A total of 42 terms pertaining to products used in pharmaceutical practice were selected for the mapping. Eighty-one percent (34/42) are defined by a body under federal jurisdiction versus 12% (5/42) by a body under provincial jurisdiction. We were able to estimate the number of products applicable to a group of terms in only 33% of the cases (14/42). These terms are from statutes (26%, 11/42), regulations (40%, 17/42) and other texts (31%, 13/42). The review includes a summary map and a detailed appendix consisting of each group of terms in French and English, a few examples of products used in pharmaceutical practice, the definitions with commentary and, where available, an estimate of the number of products on the Canadian market.

**Conclusion:** This literature review led to a map of 42 terms for products used in pharmaceutical practice. This map helps situate all the terms and shows their hierarchy. It can contribute to better guidance for their use in pharmaceutical practice. The pharmacist or technical assistant with a proper understanding of all these terms will be better able to comply with the legal and normative guidelines applicable to these names.

**Keywords:** Drugs, instruments, map, pharmaceutical practice, products

# Élaboration d'un plan d'effectifs selon les principes de l'offre de soins pharmaceutiques en vigueur à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval

Mary Ghattas<sup>1,3</sup>, B.Pharm., Wen-Yuan Johnson Kuan<sup>1,2,4</sup>, Pharm.D., Justine Pagé<sup>1,2,5</sup>, Pharm.D., Aurélie Plante-Proulx<sup>1,2,6</sup>, Pharm.D., Julie Racicot<sup>7-9</sup>, B.Pharm., M.Sc., Isabelle Taillon<sup>7,10,11</sup>, B.Pharm., M.Sc., FOPQ

<sup>1</sup>Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Résident en pharmacie au moment de la rédaction Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Adjointe au chef du département de pharmacie, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest, Hôpital du Suroît, Salaberry-de-Valleyfield (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Pharmacien, Centre intégré de santé et services sociaux des Laurentides – Hôpital de Saint-Eustache, Saint-Eustache (Québec), Canada;

<sup>5</sup>Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, site Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et des services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Hôtel-Dieu d'Arthabaska, Victoriaville (Québec) Canada

<sup>7</sup>Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>8</sup>Chef du Département de pharmacie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>9</sup>Professeure de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>10</sup>Professeure agrégée de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>11</sup>Chef adjointe du Département de pharmacie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 20 novembre 2019; Accepté après révision le 1er février 2020

## Résumé

**Objectif :** Structurer l'application de l'offre de soins et services pharmaceutiques de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval en élaborant un plan d'effectifs pour assurer la continuité des soins et services pharmaceutiques dans l'établissement.

**Description de la problématique :** On s'attend à ce que les départements de pharmacie des établissements de santé québécois mettent sur pied une offre de soins pharmaceutiques reflétant les besoins de leur clientèle et déterminent la répartition optimale de leurs effectifs pour assurer l'application d'une telle offre. Peu de repères sont cependant fournis pour orienter la conduite dans l'élaboration et le déploiement de l'offre de soins pharmaceutiques, ainsi que dans l'adaptation à un contexte de pénurie.

**Résolution de la problématique :** La couverture actuelle réelle en pharmaciens au sein des secteurs cliniques de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval a été comparée à la couverture nécessaire à l'application intégrale du modèle d'offre de soins pharmaceutiques actuel de cet établissement. Ensuite, les pharmaciens du milieu ont fait valoir leur perception à ce sujet au moyen d'un sondage, ce qui nous a amenés à déterminer une répartition des effectifs en contexte de pénurie.

**Conclusion :** Notre étude a permis l'élaboration d'un plan d'effectifs à l'image de la couverture réelle en pharmaciens des secteurs cliniques à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval et de la perception des pharmaciens du milieu. Cet exercice de rationalisation des ressources pourrait inspirer d'autres établissements québécois et a révélé que des pistes d'amélioration des offres de soins actuellement en vigueur pourraient être explorées, notamment à l'urgence.

**Mots clés :** Offre de soins pharmaceutiques, optimisation des ressources, plan d'effectifs, priorisation, répartition du temps pharmacien.

Pour toute correspondance : Julie Racicot, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec- Université Laval, 2725, chemin Sainte-Foy, Québec (Québec) G1V 4G5, CANADA; Téléphone : 418 656-8711 poste 3024; Courriel : julie.racicot@ssss.gouv.qc.ca

## Introduction

Dans son plan stratégique de 2015-2020 et aux prises avec des besoins sans cesse croissants en matière de santé et de services sociaux et un contexte de pénurie de main-d'œuvre, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) énonçait la nécessité d'amorcer un virage vers l'optimisation des ressources dans le domaine de la santé<sup>1</sup>. Des préoccupations similaires se dégageaient en 2014 du rapport du Vérificateur général du Québec. Ce document formulait, entre autres, la nécessité d'établir « des orientations relatives à la main-d'œuvre en pharmacie d'établissement, notamment quant à l'offre de services et à la hiérarchisation des services pharmaceutiques en fonction des besoins »<sup>2</sup>. Il indiquait également la pertinence de « déterminer une offre de services pharmaceutiques optimale en fonction du niveau d'activité, des spécialités et des patients pris en charge, laquelle indique notamment la hiérarchisation des services pharmaceutiques à offrir, les effectifs nécessaires et la répartition de ceux-ci »<sup>2</sup>. Dans le même ordre d'idées, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) invitait, en 2018, les départements de pharmacie des établissements de santé à se questionner sur leur couverture en soins et services pharmaceutiques des patientèles les plus vulnérables et à déployer une offre de soins pharmaceutiques reflétant les réalités du milieu, les besoins des patientèles desservies et l'actuel contexte de pénurie de main-d'œuvre<sup>3</sup>.

Hormis ces principes généraux, les établissements de santé québécois disposent toutefois de peu de repères pour orienter leur conduite dans la conception et le déploiement de leur offre de soins pharmaceutiques<sup>1-3</sup>. En oncologie, la littérature scientifique évoque des ratios du nombre maximal de patients dont un pharmacien devrait être responsable<sup>4</sup>. Dans ses standards de pratique, la Société australienne des pharmaciens hospitaliers propose également des ratios du nombre de patients à la charge d'un pharmacien selon le secteur clinique<sup>5</sup>. Cependant, de façon générale, les guides de pratique actuels informent peu sur la manière optimale de répartir les effectifs en pharmaciens<sup>3</sup>. L'objectif de cet article consiste donc à structurer l'application de l'offre de soins et services pharmaceutiques de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (IUCPQ-UL) en élaborant un plan d'effectifs pour assurer une continuité des soins et services pharmaceutiques dans l'établissement.

## Description de la problématique

Pour donner suite aux considérations exprimées dans le plan stratégique du MSSS et le rapport du Vérificateur général du Québec, l'IUCPQ-UL a amorcé, en 2016, une réorganisation complète de son modèle d'offre de soins pharmaceutiques pour s'arrimer davantage aux orientations de ces entités<sup>1,2,6,7</sup>. L'exercice, qui s'est échelonné de 2016 à 2018, a supposé la transition d'un modèle de dispensation des soins pharmaceutiques à certains patients de façon indifférenciée, à un modèle dans lequel la prise en charge des patients par le pharmacien est hiérarchisée selon des critères de vulnérabilité établis. En 2016, plusieurs secteurs cliniques de l'IUCPQ-UL ne bénéficiaient d'aucun pharmacien clinicien. Les problèmes soulevés étaient souvent confiés aux

pharmaciens à la validation des ordonnances, ce qui engorgeait le secteur. Selon les besoins et les demandes des médecins, les pharmaciens ont graduellement été répartis dans différents secteurs cliniques. Cette distribution s'est toutefois faite indépendamment des ressources disponibles et des besoins de la patientèle correspondant aux missions de l'établissement.

Le nouveau modèle définit trois échelons de priorisation des soins pharmaceutiques :

1. Les patients devant être pris en charge systématiquement par le pharmacien (idéalement en moins de 24 heures);
2. Ceux devant être pris en charge prioritairement (idéalement en moins de 48 à 72 heures);
3. Ceux aux prises avec une situation clinique particulière pour lesquels la prise en charge par le pharmacien est jugée pertinente (sélection du dossier basée sur l'évaluation d'un membre de l'équipe traitante ou le jugement du pharmacien et non sur des critères prédéterminés)<sup>6</sup>.

Les pharmaciens assument en tout temps la prise en charge du premier échelon, fins de semaine et jours fériés inclus, tandis que la couverture des deuxième et troisième échelons est tributaire des ressources pharmaciens disponibles. En place depuis plus de deux ans, ce modèle est désormais bien ancré dans le milieu<sup>6,7</sup>. Des offres de soins spécifiques propres à chaque secteur clinique ont par ailleurs été élaborées pour refléter leurs particularités contextuelles. Avec les ressources actuelles, le modèle prévoit que les pharmaciens assurent une couverture hiérarchisée de la totalité des secteurs cliniques. Pour chaque secteur clinique, le pharmacien assume notamment les tâches relatives au bilan comparatif des médicaments (BCM), à l'accès aux médicaments absents du formulaire, à l'antibiogouvernance, aux suivis liés à la Loi 41, etc. Le déploiement des offres de soins pharmaceutiques permet une gestion efficiente des ressources humaines du Département de pharmacie, mais le modèle actuel demeure peu explicite quant à la conduite à adopter en contexte d'effectif réduit<sup>7</sup>. De plus, à ce jour, même si les offres de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL sont bien implantées, peu de pistes de solution à des fins d'amélioration ont été explorées et les pharmaciens du milieu ne se sont pas formellement prononcés quant à leur perception du modèle en place.

## Résolution de la problématique

La colligation des données a eu lieu en deux temps et visait l'élaboration d'un plan d'effectifs reflétant les besoins du Département de pharmacie de l'IUCPQ-UL et l'exploration de pistes d'amélioration du modèle actuel d'organisation des soins pharmaceutiques.

Dans un premier temps, nous avons dressé le portrait réel de la couverture des patients par les pharmaciens dans les différents secteurs cliniques. L'exercice a consisté à établir un parallèle entre la couverture prévue selon les offres de soins pharmaceutiques en place dans chaque secteur et ce que réalisent vraiment les pharmaciens sur le terrain. Pour ce faire, du 3 au 5 juin 2019 inclusivement, nous avons généré à l'aide du système d'information de la pharmacie

(GesphaRx<sup>MD</sup>) les rapports préprogrammés permettant aux pharmaciens de repérer les patients les plus vulnérables selon l'offre de soins pharmaceutiques. Ces rapports nous ont permis de déterminer pour chaque secteur clinique le nombre de patients présentant des critères de prise en charge systématique et prioritaire. Parallèlement, lors des trois journées mentionnées, tous les pharmaciens de l'IUCPQ-UL ont reçu la consigne d'inscrire sur un outil de collecte standardisé les numéros des dossiers qu'ils avaient analysés ou révisés.

Subséquentement, nous avons pu établir une comparaison entre les dossiers devant être systématiquement ou prioritairement analysés selon les rapports générés et ceux réellement analysés par les pharmaciens selon l'outil de collecte. Quant aux dossiers que les pharmaciens ont analysés pour les patients ne présentant aucun critère de prise en charge systématique ou prioritaire, ils ont été déterminés par l'outil de collecte. Ultimement, ces étapes nous ont fourni une représentation plus juste de l'écart qui existe entre ce que prévoit idéalement l'offre de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL et ce que, compte tenu des ressources actuelles, les pharmaciens accomplissent effectivement dans chaque secteur clinique. Les résultats de cette analyse sont présentés à la figure 1.

Dans un deuxième temps, nous avons élaboré deux versions d'un sondage, l'une destinée aux pharmaciens œuvrant dans les cliniques ambulatoires (qui ne sont actuellement pas encadrées par une offre de soins pharmaceutiques) et l'autre destinée aux pharmaciens œuvrant dans les autres secteurs cliniques, et les avons envoyées à tous les pharmaciens de l'IUCPQ-UL (Annexe). Au moyen du sondage, seize pharmaciens se sont prononcés sur la possibilité ou non d'appliquer les principes de l'offre de soins pharmaceutiques en vigueur dans chacun de leurs secteurs cliniques avec les

ressources actuelles. Les informations tirées du sondage nous ont notamment permis de déterminer les secteurs pour lesquels la couverture en soins pharmaceutiques actuelle semble suffisante par rapport à l'offre de soins et ceux pour lesquels des ressources supplémentaires seraient souhaitables, en plus de nous révéler certaines pistes de solutions que les pharmaciens entrevoient pour optimiser la prise en charge des patients. Cette étape a été cruciale pour l'élaboration d'un plan d'effectifs reflétant la réalité des pharmaciens. Les répondants ont donné leur consentement implicite à la publication des résultats du sondage.

Finalement, pour amalgamer en un tout cohérent les données objectives colligées à l'aide du premier volet du projet avec les données subjectives issues du sondage, nous avons comparé les résultats provenant de ces deux sources. De là a pris forme notre plan d'effectifs présenté au tableau I. Celui-ci illustre la couverture en pharmaciens du lundi au vendredi. La fin de semaine, deux pharmaciens travaillent à la validation des ordonnances et doivent également assurer les prises en charge systématiques des patients à l'urgence et sur les unités de soins.

Au terme de la collecte, nous avons rencontré la chef et la chef adjointe du Département de pharmacie de l'IUCPQ-UL, afin de définir la couverture en pharmaciens permettant l'application à 100 % du modèle en vigueur selon leur perspective. Cette estimation découle des offres de soins pharmaceutiques en place issues d'un souci de rationalisation, d'efficience et de hiérarchisation des soins qui tiennent compte des ressources actuelles et n'est pas tirée d'une revue de littérature énonçant des ratios de pharmaciens ou de la réalisation de soins pharmaceutiques complets pour la totalité des patients. À ce chapitre, des travaux sont en cours entre l'A.P.E.S. et l'ensemble des établissements québécois.

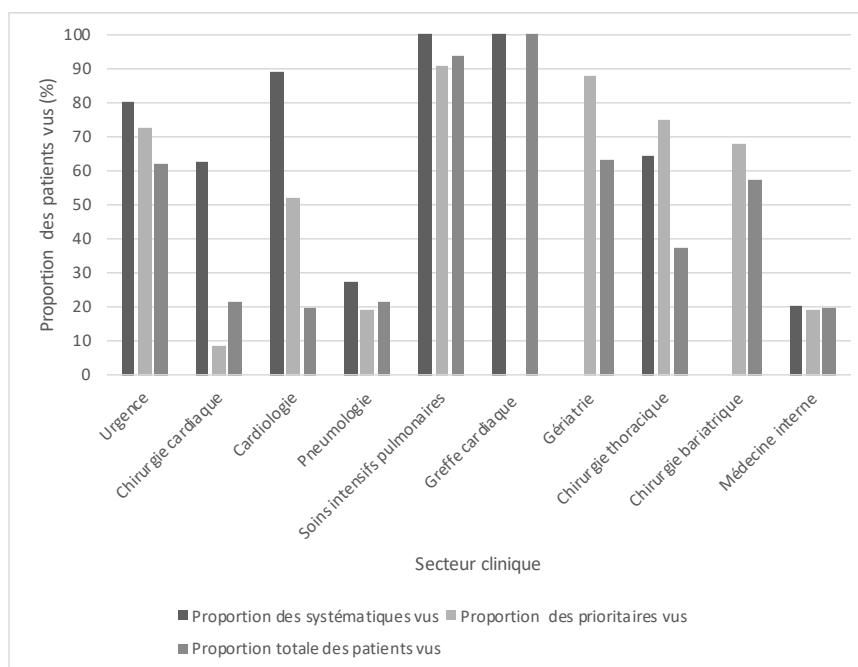


**Figure 1.** Couverture réelle par le pharmacien des patients ciblés par l'offre de soins pharmaceutiques selon le secteur clinique

**Tableau I.** Plan d'effectifs du lundi au vendredi

| Service clinique                                 | Nombre d'ETP/<br>semaine<br>souhaitable<br>selon les<br>gestionnaires | Nombre<br>d'ETP/ semaine<br>souhaitable selon<br>les pharmaciens<br>cliniciens | Actuel budgété<br>(ETP/ semaine) | Nombre<br>d'ETP/ semaine<br>avec 85 %<br>des effectifs | Nombre d'ETP/<br>semaine avec<br>75-80 %<br>des effectifs | Nombre<br>d'ETP/ semaine<br>en rupture<br>de services |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Pneumologie (y compris SI pulmonaires et CFK)    | 2                                                                     | 1,5                                                                            | 1,2                              | 1                                                      | 1                                                         | 0,2                                                   |
| Chirurgie thoracique et bariatrique              | 2                                                                     | 1,5                                                                            | 1                                | 0,8                                                    | 0,8                                                       | 0,2                                                   |
| Cardiologie/UC                                   | 2                                                                     | 2                                                                              | 1                                | 0,7                                                    | 0,5                                                       | 0,2                                                   |
| Chirurgie cardiaque/SI cardiaques                | 1,5                                                                   | 1,2                                                                            | 1                                | 0,8                                                    | 0,5                                                       | 0,2                                                   |
| Gériatrie/soins palliatifs                       | 1,2                                                                   | 0,8                                                                            | 0,8                              | 0,5                                                    | 0,4                                                       | 0,2                                                   |
| Urgence                                          | 1,5                                                                   | 1,2                                                                            | 1                                | 0,8                                                    | 0,5                                                       | 0,5                                                   |
| Clinique ambulatoire néphrologie                 | 0,8                                                                   | 0,8                                                                            | 0,8                              | 0,5                                                    | 0,4                                                       | 0,2                                                   |
| Médecine interne                                 | 0,5                                                                   | 0,5                                                                            | 0,2                              | 0,2                                                    | 0,2                                                       | 0,1                                                   |
| Grefe (ambulatoire et patients hospitalisés)     | 1                                                                     | 1                                                                              | 1                                | 0,6                                                    | 0,6                                                       | 0,4                                                   |
| Oncologie (ambulatoire et patients hospitalisés) | 2                                                                     | 2                                                                              | 2                                | 2                                                      | 2                                                         | 2                                                     |
| Insuffisance cardiaque (ambulatoire)             | 1                                                                     | 1                                                                              | 1                                | 0,8                                                    | 0,8                                                       | 0,2                                                   |
| Validation des ordonnances                       | 4                                                                     | 4                                                                              | 4                                | 4                                                      | 4                                                         | 4                                                     |
| Clinique anticoagulothérapie                     | 1                                                                     | 1                                                                              | 1                                | 0,8                                                    | 0,8                                                       | 0,8                                                   |
| Aide clinique anticoagulothérapie <sup>a</sup>   | 0,5                                                                   | 0,5                                                                            | 0,5                              | 0,5                                                    | 0,5                                                       | 0,3                                                   |
| Total                                            | 21                                                                    | 19                                                                             | 16,5                             | 14                                                     | 12,5                                                      | 9,5                                                   |

Abréviations : CFK : clinique de fibrose kystique; ETP : équivalent temps plein; SI : soins intensifs; UC : unité coronarienne a Renvoie à un deuxième pharmacien de soutien pour la réalisation de tâches relatives à la clinique d'anticoagulothérapie

## Discussion

La figure 1 illustre les discordances importantes qui existent entre les secteurs cliniques relativement à la capacité des pharmaciens à prendre en charge les patients, que ceux-ci présentent des critères systématiques, prioritaires ou qu'ils ne soient pas ciblés formellement par l'offre de soins pharmaceutiques. Notons, dans le cas de la greffe cardiaque, que tous les patients présentaient des critères de prise en charge systématique, d'où l'absence de patients dans la catégorie prioritaire. Inversement, en gériatrie, seule une patiente hospitalisée depuis deux mois, que le pharmacien n'avait pas vue lors des trois jours de collecte, présentait un critère de prise en charge systématique et aucun en chirurgie bariatrique, ce qui explique l'absence de patients nécessitant une prise en charge systématique.

Concernant les cliniques ambulatoires, comme elles ne bénéficient actuellement d'aucun encadrement par une offre de soins pharmaceutiques, les données ne peuvent pas être comparées directement à celles des autres secteurs. Toutefois, selon les observations faites pendant la période à l'étude, peu importe la clinique ambulatoire, tous les patients sans exception qui se sont présentés ou pour qui un suivi téléphonique était prévu ont été pris en charge par un pharmacien. Cette étude n'a pas pris en compte la présence d'étudiants au doctorat de premier cycle en pharmacie et de pharmaciens résidents à la maîtrise en pharmacothérapie avancée.

Le sondage a également généré des résultats très variables d'un secteur clinique à l'autre. Six pharmaciens (54,5 %)

pratiquant en clinique ambulatoire et 16 (80 %) œuvrant dans un ou plusieurs autres secteurs cliniques ont rempli le questionnaire. Parmi les éléments intéressants, on note que tous les pharmaciens ayant participé au sondage, qui exercent en chirurgie thoracique, greffe cardiaque, chirurgie bariatrique ou gériatrie, considèrent que le nombre d'heures allouées actuellement dans leur secteur est suffisant. Par ailleurs, selon le sondage, 50 % des pharmaciens disent réaliser une analyse complète des dossiers dans lesquels ils interviennent, tandis que 50 % réaliseraient plutôt une analyse ciblée en fonction d'un problème spécifique. À cet égard, tous les pharmaciens œuvrant dans les secteurs de la gériatrie, des soins intensifs pulmonaires et de la greffe cardiaque ont rapporté analyser les dossiers dans leur globalité. Inversement, une approche ciblée est préconisée par tous les pharmaciens de l'urgence. Ces observations s'expliquent par les contextes de pratique très différents d'un secteur clinique à l'autre, ce qui justifie une prise en charge plus ou moins circonscrite, adaptée notamment aux besoins du patient et des autres membres de l'équipe traitante. De plus, il convient de mettre en perspective la nature tertiaire des soins dispensés à l'IUCPQ-UL, qui, dans certaines circonstances, justifie une prise en charge plus ciblée avant le transfert des patients dans leur établissement d'origine par exemple.

La figure 1 fait également ressortir deux secteurs cliniques, la médecine interne et la pneumologie, dont moins de 30 % des patients présentant des critères de prise en charge systématique ont été analysés par un pharmacien. La médecine interne n'est couverte par un pharmacien qu'à

raison de deux heures par jour, ce qui n'est visiblement pas suffisant pour appliquer intégralement l'offre de soins pharmaceutiques et qui ne permet pas de voir tous les patients ciblés dans les délais prévus. Les deux pharmaciens de ce secteur ayant répondu au sondage ont rapporté que les principaux obstacles à l'application de l'offre de soins étaient le nombre d'heures insuffisant et l'accessibilité restreinte aux dossiers médicaux. D'autre part, la pneumologie est couverte à raison d'un demi-équivalent temps plein (ETP) pharmacien par jour, qui doit assumer en outre les activités liées à la clinique ambulatoire de fibrose kystique en cas de nécessité (suivi pharmacocinétique des antibiotiques, explication des nouveaux traitements, etc.). Tous les pharmaciens de ce secteur clinique ayant répondu au sondage ont d'ailleurs signalé que le nombre d'heures allouées actuellement est insuffisant et qu'il représente l'obstacle principal à l'application complète de l'offre de soins.

Les résultats de notre étude révèlent que certains éléments pourraient être considérés dans l'optique d'une amélioration des offres de soins pharmaceutiques. Notamment, étant donné la brièveté du séjour des patients à l'urgence (durée moyenne de 12,35 heures), le délai de 72 heures pour la prise en charge des patients prioritaires actuellement prévu dans l'offre de soins pharmaceutiques serait à revoir<sup>8</sup>. Les données de la figure 1 laissent effectivement supposer que peu importe le critère (systématique ou prioritaire), les patients ciblés par le rapport préprogrammé sont tous pris en charge par le pharmacien de l'urgence en moins de 24 heures du lundi au vendredi. En outre, certains obstacles propres à l'urgence peuvent rendre les rapports préprogrammés de ciblage des patientèles vulnérables moins fiables. C'est le cas de la non-informatisation des données-patients lorsque la collecte de données n'a pas été effectuée au triage ou de la liste de médicaments du patient en raison de la brièveté du séjour. Les pharmaciens de l'établissement explorent actuellement d'autres méthodes de repérage des patients vulnérables, plus adaptées aux particularités de l'urgence que les rapports actuels et elles gagneraient à être intégrées formellement à l'offre de soins<sup>9</sup>.

Inspiré des résultats obtenus par la collecte de données et le sondage, le tableau I présente un plan d'effectifs selon différents scénarios. Le nombre actuel de pharmaciens budgétés afin de couvrir les secteurs cliniques et la validation des ordonnances s'élève à 16,5 ETP par semaine, du lundi au vendredi. Pour assurer une couverture minimale (prise en charge des patients systématiques, réponse aux demandes de consultation et validation des BCM) de chacun des secteurs cliniques et à la validation des ordonnances, 12,5 ETP par semaine sont nécessaires, ce qui représente 75 % à 80 % des effectifs. Soulignons que le plan d'effectifs proposé en cas de rupture de services ne prévoit jamais de découverte complète d'un secteur clinique, puisque le Département de pharmacie s'engage à offrir en permanence une couverture des patients présentant des critères systématiques. Un même pharmacien pourrait toutefois être appelé à couvrir plus d'un secteur clinique dans une même journée en cas de pénurie et devrait se consacrer aux patients les plus vulnérables repérés selon l'offre de soins.

Les résultats du sondage indiquent une différence notable entre le nombre d'ETP par semaine souhaité par les pharmaciens cliniciens pour assurer l'application complète

de l'offre de soins pharmaceutiques (19 ETP, ce qui représente l'ajout de deux à trois pharmaciens) et celui souhaité par la chef et la chef adjointe du Département de pharmacie (21 ETP, ce qui représente l'ajout de quatre à cinq pharmaciens). Cet écart peut être attribué au fait que, malgré le besoin qu'ils expriment à être plus nombreux dans certains secteurs, les pharmaciens ont développé des stratégies d'amélioration de leur efficacité, qui leur permettent de prendre en charge une majorité de patients vulnérables, constat ressortant d'ailleurs dans le sondage. Quant à la perception des gestionnaires du milieu, elle est plutôt teintée par les données issues de la littérature sur les modèles de dispensation des soins pharmaceutiques et d'études internes, et elles désirent que les offres de soins pharmaceutiques déployées soient respectées et permettent d'offrir plus de soins advenant l'ajout de ressources<sup>6,10</sup>.

Notre étude comporte néanmoins quelques limites. Tout d'abord, notre collecte de données ne s'étant échelonnée que sur trois jours en début d'été, les résultats ne sont pas forcément représentatifs de ce que nous aurions pu observer sur une plus longue période ou à une période de l'année plus fréquentée. Par ailleurs, en nous basant uniquement sur les rapports servant à prioriser les patients selon leur vulnérabilité pour ainsi les comptabiliser, nous avons fait abstraction de facteurs externes à l'offre de soins pharmaceutiques qui entrent en jeu pour chaque pharmacien dans la priorisation des patients, notamment le jugement clinique. De plus, bien qu'un patient puisse apparaître dans les rapports préprogrammés, nous n'avions aucune information sur le fait qu'il ait été pris en charge par un pharmacien dans les jours précédents, ce qui peut avoir altéré nos données. Nous appuyer sur les principes de l'offre de soins pharmaceutiques constituait toutefois la façon la plus objective de dresser le portrait de la couverture réelle des patients par les pharmaciens de chaque secteur clinique.

## Conclusion

La présente étude nous a permis d'établir le portrait de la couverture réelle en soins pharmaceutiques au sein de l'IUCPQ-UL et de la comparer à celle prévue dans les offres de soins. À la suite de cet exercice, un plan de pénurie a pu être élaboré de manière à maintenir la couverture minimale définie dans l'offre de soins pour l'ensemble des secteurs cliniques. Tout comme les offres de soins, ce plan sera entériné par la direction et le Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens. Il pourra être appliqué pendant les vacances estivales ou la période des fêtes. Le retrait complet du pharmacien d'un secteur clinique n'est prévu dans aucune circonstance, à l'exception d'une situation de rupture de services. En effet, la hiérarchisation des soins pharmaceutiques assure minimalement une couverture des patients que le pharmacien doit prendre systématiquement en charge.

Diverses pistes d'amélioration des offres de soins actuelles auraient également avantage à être explorées à la lumière de cette étude, notamment à l'urgence. Une réflexion a pu être entamée pour la planification d'effectifs à plus long terme en fonction des offres de soins à l'IUCPQ-UL, quoique cet aspect nécessite davantage de réflexion et d'études. Des travaux, visant à définir des indicateurs, tels les ratios du

nombre de patients à prendre en charge par pharmacien et par secteur, seraient également pertinents pour préciser les attentes en matière de plan d'effectifs. Par ailleurs, d'autres établissements de santé québécois pourraient tirer profit du processus d'élaboration d'un plan d'effectifs dévoilé dans le présent article.

## Annexe

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

## Financement

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

## Conflit d'intérêts

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

## Références

1. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Plan stratégique du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2015-2020. Québec: Bibliothèque et Archives nationales du Québec; 2017. 33 p.
2. Vérificateur général du Québec. Rapport du Vérificateur général du Québec à l'assemblée nationale pour l'année 2014-2015: Vérification de l'optimisation des ressources printemps 2014. Québec 2014. 292 p.
3. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Recommandations sur la pratique de la pharmacie en établissement de santé, axe 1: soins pharmaceutiques. Montréal 2018. 77 p.
4. Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction générale de cancérologie. Recommandations sur le rôle du pharmacien en oncologie dans les établissements de santé: Rapport du Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques. Québec: Bibliothèque et Archives nationales du Québec; 2016. 85 p.
5. The Society of Hospital Pharmacists of Australia. Standards of practice for clinical pharmacy services: Chapter 9: Staffing levels and structure for the provision of clinical pharmacy services. J Pharm Pract 2013;43:s32-4.
6. Racicot J, Plante-Proulx A, Taillon I, Pelletier-St-Pierre AA, Lacroix C. Évaluation des interventions du pharmacien dans trois secteurs cliniques différents (cardiologie, pneumologie et médecine interne) selon le modèle traditionnel et le modèle décrit dans la nouvelle offre de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL. Pharmactuel 2018;51:170-9.
7. Département de pharmacie de l'IUCPQ-UL. Offre de soins pharmaceutiques générale de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval. Québec; 2017.
8. Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval. Rapport annuel de gestion 2017-2018. Québec 2018. 106 p.
9. Germain M, Tremblay C, Bernard-Genest M, Méthot J. Gestion et prévention des événements indésirables liés aux médicaments à l'urgence de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (IUCPQ-UL) : retombées de la participation du pharmacien. Pharmactuel 2018;51:24-34.
10. Boivin E, Racicot J, Drolet B. Évaluation de la qualité des bilans comparatifs des médicaments réalisés pour les usagers hospitalisés à l'IUCPQ-UL depuis l'urgence. Pharmactuel 2018;52:25-33.

## Abstract

**Objective:** To structure the deployment of the offer of pharmaceutical care and services at the IUCPQ-UL by developing a staffing plan to ensure the continuity of such care and services at this facility.

**Problem description:** Pharmacy departments in Quebec's healthcare facilities are expected to develop an offer of pharmaceutical care in line with the needs of their patient base and to determine the optimal allocation of their staff to ensure the deployment of this offer. However, few benchmarks are provided to guide the process of developing and deploying the offer of pharmaceutical care or of making adjustments in the context of a shortage.

**Problem resolution:** The current actual pharmacists coverage in the clinical sectors at the IUCPQ-UL were compared to the coverage required to fully implement the facility's current model of offering pharmaceutical care. Pharmacists were then surveyed for their perception which enabled us to determine staff allocation in the context of a shortage.

**Conclusion:** Our study led to the development of a staffing plan that reflects the actual pharmacists coverage in the IUCPQ-UL's clinical sectors and its pharmacists' perception. This resource rationalization exercise could inspire other Quebec facilities, and it showed that avenues for improving the current offers of care could be explored, particularly in the emergency department.

**Keywords:** Offer of pharmaceutical care, pharmacist time allotment, prioritization, resource optimization, staffing plan

## L'acétaminophène au troisième trimestre de la grossesse et le canal artériel fœtal

Lindsay Hoffman<sup>1,2</sup>, B.Sc., Pharm.D., M.Sc., Josianne Malo<sup>3,4</sup>, B.Pharm., M.Sc.,  
Brigitte Martin<sup>3,4</sup>, B.Pharm., M.Sc.

<sup>1</sup>Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse) et néonatalogie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 22 mai 2020; Accepté après révision le 23 juillet 2020

### Exposé de la question

Depuis des décennies, l'acétaminophène, ou paracétamol, est le médicament analgésique et antipyrétique de première intention durant la grossesse. Plus de la moitié des femmes y ont recours durant leur grossesse<sup>1-5</sup>. L'acétaminophène devient une option particulièrement utile au troisième trimestre, au moment où les risques associés aux autres analgésiques deviennent marqués. En effet, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont contre-indiqués au troisième trimestre en raison, entre autres, du risque de fermeture prématurée du canal artériel fœtal et d'atteinte rénale fœtale. Les opiacés sont généralement envisagés avec prudence à ce stade, hormis pour le traitement de conditions douloureuses importantes, en raison d'un profil de tolérance moins favorable et par crainte d'induire une dépendance maternelle ou un syndrome de sevrage néonatal<sup>6-9</sup>.

Or, depuis les dernières années, l'acétaminophène est de plus en plus utilisé pour la fermeture postnatale du canal artériel persistant des nouveau-nés prématurés. Les études préliminaires sur l'acétaminophène laissent présager une efficacité semblable à celle des AINS habituellement utilisés pour cette indication<sup>10</sup>. Les AINS agissent en bloquant la synthèse des prostaglandines vasodilatrices, dont dépend la perméabilité du canal artériel, par l'inhibition de l'enzyme prostaglandine H<sub>2</sub> synthase (PGHS) à son site cyclo-oxygénase (COX). Les recherches actuelles laissent entendre que l'acétaminophène a un effet similaire à celui des AINS en agissant au site peroxydase (POX) du même complexe enzymatique<sup>11-13</sup>. Cette nouvelle indication pour les nouveau-nés prématurés a porté les chercheurs à se questionner sur la possibilité que l'acétaminophène, utilisé au troisième trimestre de la grossesse, puisse entraîner la constriction et la fermeture anténatale du canal artériel fœtal, tout comme les AINS.

### Physiopathologie du canal artériel

Le canal artériel est un vaisseau sanguin indispensable à l'hémodynamie fœtale normale : il relie l'artère pulmonaire à l'aorte et permet à la circulation sanguine de contourner les poumons pendant la vie fœtale<sup>10</sup>. Ce canal se ferme normalement dans les heures qui suivent la naissance de l'enfant né à terme. Cependant, il peut arriver que ce canal se ferme prématurément *in utero*, ce qui peut entraîner des complications fœtales et néonatales graves, dont l'hypertension pulmonaire, la défaillance cardiaque droite et la mortinaissance. L'incidence exacte de la fermeture anténatale du canal artériel est mal documentée et semble très rare. Celle-ci peut être idiopathique mais a également été associée à des facteurs comme la diète maternelle riche en polyphénols ou l'emploi d'AINS<sup>13,14</sup>. Dans une méta-analyse intégrant les résultats de huit études et comptant un peu plus de 200 femmes traitées avec un AINS pour la tocolyse, le risque de fermeture du canal augmentait de 15 fois avec l'exposition à un AINS au troisième trimestre comparativement à un placebo ou à un tocolytique appartenant à une autre classe thérapeutique<sup>9</sup>. En effet, au troisième trimestre, la perméabilité du canal artériel est assurée, entre autres, par les concentrations élevées de prostaglandines vasodilatrices d'origine placentaire et locale. Sous l'effet des AINS, les concentrations de ces prostaglandines diminuent, ce qui entraîne la constriction du canal artériel et finalement sa fermeture anatomique irréversible si cette constriction se prolonge suffisamment. Les phénomènes physiologiques complexes qui permettent le maintien de la perméabilité du canal artériel durant la vie fœtale rendent le canal particulièrement sensible à l'effet des AINS à partir du troisième trimestre. Durant cette période, le risque de constriction du canal artériel fœtal après une exposition aux AINS augmente avec l'âge gestationnel, et si pratiquement aucun cas de constriction n'est rapporté avant

Pour toute correspondance : Brigitte Martin, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, CANADA; Téléphone: 514 345-4603; Courriel : brigitte.martin.hs@ssss.gouv.qc.ca

27 semaines de grossesse, une constriction du canal est rapportée dans 60 à 80 % des cas d'exposition aux AINS à partir de la 30<sup>e</sup> semaine gestationnelle<sup>6,13</sup>.

À ce jour, peu d'études ont exploré les risques associés à l'utilisation de l'acétaminophène au troisième trimestre et les complications fœtales ou néonatales résultant d'une possible constriction ou fermeture anténatale du canal artériel. Les données disponibles actuellement, soit une analyse des cas publiés et une étude de cohortes, sont détaillées dans cet article.

## Réponse à la question

### Analyse des notifications et des séries de cas

Allegaert et coll. ont effectué une analyse descriptive des notifications et séries de cas publiées<sup>13</sup>. Les chercheurs ont retenu 12 rapports décrivant 25 cas de constriction du canal artériel parus entre 2005 et 2018. Seuls les cas rapportant la prise d'acétaminophène en monothérapie ont été pris en compte. La causalité entre la prise d'acétaminophène et la constriction du canal artériel fœtal a été évaluée à l'aide de l'outil d'imputabilité développé par l'Organisation mondiale de la santé et le Centre de pharmacovigilance d'Uppsala (*WHO-UMC causality assessment system*), qui évalue les aspects physiopathologiques et pharmacologiques de l'événement ainsi que la qualité de sa description<sup>15</sup>. Dans ces notifications de cas, les doses rapportées, lorsqu'elles étaient connues, variaient de 1000 à 4000 mg par jour pendant des traitements de 1,5 à 14 jours. Parmi les 25 cas retenus, un cas était jugé « peu probable », car l'exposition à l'acétaminophène avait eu lieu tôt dans la grossesse et pouvait donc difficilement expliquer le diagnostic néonatal. Neuf cas présentaient une causalité « possible » étant donné qu'il n'y avait pas d'échographie cardiaque faite avant l'exposition pour constater un canal artériel antérieurement ouvert, et la réouverture du canal à la suite de la constriction n'avait pas été décrite avant l'accouchement, ce qui rendait l'association avec l'acétaminophène difficile à établir. Onze cas présentaient une causalité « probable ». Dans ces cas, aucune échographie n'avait été réalisée avant l'exposition, mais la constriction du canal artériel s'était produite pendant l'exposition à l'acétaminophène et l'hémodynamie fœtale s'était normalisée après l'arrêt de l'acétaminophène. Finalement, quatre cas étaient jugés « certains ». Dans ces cas, l'échographie était normale avant l'exposition au médicament et la constriction ou la fermeture du canal artériel fœtal avait été observée pendant ou après l'exposition au médicament.

Les auteurs ont conclu que l'association entre la prise d'acétaminophène et la fermeture prématurée du canal artériel fœtal est plausible mais que sa portée clinique reste complexe à déterminer. Ils soulignent notamment la difficulté à évaluer le risque réel pour une femme enceinte traitée étant donné le très faible nombre de cas décrits par rapport à l'utilisation extrêmement répandue du médicament par les femmes enceintes.

### Étude de cohortes prospectives

Dathe et coll. ont évalué les risques fœtaux cardiovasculaires et rénaux de l'acétaminophène à l'aide d'une étude observationnelle<sup>16</sup>. Dans un premier temps, les chercheurs

ont constitué deux cohortes à partir d'une base de données prospectivement colligées par le centre d'information et de pharmacovigilance Embryotox, en Allemagne. Les grossesses de 604 femmes ayant pris de l'acétaminophène au troisième trimestre de la grossesse ont été comparées à celles de 1192 femmes exposées au médicament seulement pendant le premier ou le deuxième trimestre. Les femmes traitées avec un AINS étaient exclues. Les complications fœtales et néonatales étaient évaluées à partir de questionnaires détaillés et standardisés remplis par les personnes (professionnels de santé ou femmes elles-mêmes) ayant appelé le centre d'information, huit semaines après la date prévue d'accouchement. Dans un deuxième temps, les chercheurs ont revu tous les cas d'exposition à l'acétaminophène au troisième trimestre rapportés rétrospectivement à leur service au cours des 25 dernières années.

Les caractéristiques démographiques des deux cohortes prospectives étaient comparables. Les auteurs mentionnent que les principales indications de traitement étaient la douleur aiguë ou la fièvre, mais aucune mention n'est faite sur les doses utilisées. Dans le groupe exposé au troisième trimestre, 60 % des femmes avaient utilisé l'acétaminophène au plus pendant sept jours, 9 % des femmes l'avaient pris pendant plus de sept jours mais moins de 28 jours, et 5 % l'avaient pris pendant plus de 28 jours ou quotidiennement. La durée d'exposition n'était pas spécifiée chez 26 % des femmes. On n'a rapporté aucune complication compatible avec la constriction ou la fermeture *in utero* du canal artériel, ni d'anomalie pouvant y être associée (par exemple : défaillance cardiaque, insuffisance tricuspidienne). L'incidence d'oligohydramnios, une condition associée à l'altération de la fonction rénale fœtale, était semblable entre les deux groupes. Un cas d'hypertension pulmonaire et un cas de problème rénal a été signalé dans chaque groupe, chacun avec des facteurs potentiellement confondants.

Cette étude est bien menée mais comporte certaines limites méthodologiques. Parmi celles-ci, notons qu'il n'y avait pas de suivi échographique effectué d'emblée pour déceler les effets potentiels de l'acétaminophène sur le canal artériel fœtal. La durée d'exposition de la plupart des femmes était courte et indéterminée pour plus de 25 % d'entre elles, ce qui a pu influencer les résultats. Il est aussi possible que l'étude ait manqué de puissance pour observer une différence entre les groupes, étant donné le faible risque de base.

Dans l'analyse de la cohorte rétrospective, 12 cas de complications compatibles avec la fermeture *in utero* du canal artériel ou une atteinte rénale ont été rapportés sur les 96 cas d'exposition à l'acétaminophène au troisième trimestre colligés sur 25 ans. On a décrit une hypertension pulmonaire et une hypertrophie ventriculaire droite chez trois bébés dont la mère avait pris de l'acétaminophène au cours de la dernière semaine avant l'accouchement (500 à 2500 mg par jour pendant deux à quatre jours), sans toutefois d'échographies permettant d'évaluer le lien temporel. Dans les neuf autres cas, des facteurs de confusion parfois majeurs (notamment l'exposition concomitante à des AINS dans six cas) empêchent d'isoler l'effet de l'acétaminophène et de juger d'un possible lien causal.

Tout en reconnaissant les limites de leurs analyses, les chercheurs concluent que la prise d'acétaminophène au troisième trimestre ne semble pas associée à des effets hémodynamiques ou rénaux significatifs pour le fœtus et le nouveau-né.

### Comment concilier les résultats de ces deux recherches?

Il existe encore peu de données portant spécifiquement sur les conséquences possibles de l'acétaminophène pris au troisième trimestre sur le canal artériel fœtal. Les notifications de cas nous apprennent que l'exposition à l'acétaminophène a pu être associée à la constriction *in utero* du canal artériel dans certaines circonstances : un risque supplémentaire au risque de base n'est donc pas exclu. Cependant, l'étude de cohortes réalisée par l'équipe allemande indique que ce risque, s'il existe réellement, reste très faible, car il n'a pas pu être observé dans une cohorte de plus de 600 femmes traitées au troisième trimestre.

Les données animales ainsi que les données colligées chez les nouveau-nés prématurés traités avec l'acétaminophène après la naissance pour fermer un canal artériel persistant pointent vers un effet dose-réponse et durée-réponse qui devra certainement être mieux exploré<sup>17-19</sup>. La voie d'administration, les traitements concomitants, les conditions de santé sous-jacentes et le stade de la grossesse sont au nombre des facteurs qui devront être pris en considération dans les futures études. Finalement, on peut avancer l'hypothèse de facteurs de vulnérabilité ou de circonstances particulières qui pourraient également prédisposer certains fœtus à une constriction du canal artériel (par exemple : variations génétiques du

métabolisme maternel ou fœtal des prostaglandines ou de l'acétaminophène), des hypothèses proposées ici mais qui n'ont pas encore fait l'objet d'investigations.

## Conclusion

Les données présentées dans cet article sont les toutes premières à évaluer les effets cardiovasculaires potentiels de l'acétaminophène pris au troisième trimestre de la grossesse. Elles montrent que le risque de constriction prématurée du canal artériel fœtal associé à cette exposition est très faible, s'il existe réellement. L'état des connaissances, le recul clinique considérable que l'on a sur l'acétaminophène utilisé à la fin de la grossesse et le fait que les solutions de remplacement, comme les AINS et les opiacés, comportent des risques bien documentés nous permettent de continuer à considérer l'acétaminophène comme le médicament de première intention pour le traitement des conditions douloureuses et de la fièvre durant la grossesse, y compris au troisième trimestre.

## Financement

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

## Conflits d'intérêts

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

## Références

1. Werler M, Mitchell A, Hernandez-Diaz S, Honein M. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:771-7.
2. Jensen M, Rebordosa C, Thulstrup A, Toft G, Sørensen HT, Bonde JP et coll. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiol* 2010;21:779-85.
3. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen R, Knudsen GP, Magnus P, Susser E et coll. Prenatal exposure to acetaminophen and risk of ADHD. *Pediatrics* 2017;140:e20163840.
4. Liew Z, Bach C, Asarnow R, Ritz B, Olsen J. Paracetamol use during pregnancy and attention and executive function in offspring at age 5 years. *Int J Epidemiol* 2016;2009-17.
5. Avella-Garcia C, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, Garcia-Esteban R, Galán IR et coll. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol* 2016;45:1987-96.
6. Morin C, Villeneuve E, Prot-Labarthe S, Martin B. Douleur. Dans : Ferreira E, Martin B, Morin C, éditrices. Grossesse et allaitement : Guide thérapeutique. 2<sup>e</sup> éd. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine; 2013. p. 883-918.
7. Desai R, Huybrechts K, Hernandez-Diaz S, Mogun H, Paterno E, Kaltenbach K et coll. Exposure to prescription opioid analgesics in utero and risk of neonatal abstinence syndrome: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h2102.
8. Black E, Khor K, Kennedy D, Chutatape A, Sharma S, Vancaille T et coll. Medication use and pain management in pregnancy: A critical review. *Pain Pract* 2019;19:875-99.
9. Koren G, Florescu A, Costei A, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006;40:824-9.
10. Ohlsson A, Shah P. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD010061.
11. Ferguson J. Pharmacotherapy for patent ductus arteriosus closure. *Cong Heart Dis* 2018;14:52-6.
12. Anderson B. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Ped Anesthesia* 2008;18:915-21.
13. Allegaert K, Mian P, Lapillonne A, van den Anker JN. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis. *Br J Clin Pharm* 2018;85:245-51.
14. Zielinsky P, Busato S. Prenatal effects of maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy upon fetal ductus arteriosus. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2013;99:256-74.
15. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug Saf* 2008;31:21-37.
16. Dathe K, Frank J, Padberg S, Hultzsich S, Meixner K, Beck E et coll. Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third-trimester paracetamol use: evaluation of the German Embryotox cohort. *BJOG* 2019;126:1560-7.
17. Tanaka S, Hori S, Satoh H, Sawada Y. Prediction of fetal ductus arteriosus constriction by systemic and local dermatological formulations of NSAIDs based on PK/PD analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016;54:782-94.
18. Bin-Nun A, Fink D, Mimouni FB, Algur N, Hammerman C. Paracetamol serum concentrations in neonates treated enterally for ductal closure: A Pilot Study. *J Pediatr* 2018;198:304-7.
19. El-Khuffash A, Jain A, Corcoran D, Shah PS, Hooper CW, Brown N et coll. Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies. *Ped Research* 2014;76:238-44.

## Remerciements aux réviseurs et aux membres du comité de rédaction pour 2020

L'année 2020 a été une année hors du commun en raison de la pandémie de COVID-19. Le *Pharmactuel* désire plus que jamais souligner le travail remarquable effectué par les réviseurs et le comité de rédaction pour maintenir la production du volume 53 au cours de l'année 2020. En effet, tous les articles ont fait l'objet d'une révision éditoriale et linguistique. De plus, les articles de quatre chroniques du *Pharmactuel*, soit Cas clinique en direct de l'unité, Évaluation critique de la documentation, Pharmacothérapie et Recherche ont bénéficié de la révision de deux pairs. Quant aux chroniques de nature clinique (Au centre de l'information; Gestion; Risques, qualité, sécurité; Votre expérience avec), elles ont fait l'objet d'une révision par le rédacteur associé et un pair lorsque cela s'avérait nécessaire. L'expertise des réviseurs et le temps consacré aux révisions ont permis d'améliorer la qualité et le contenu des articles avant leur publication. Nous tenons également à remercier les auteurs qui ont effectué les changements demandés et ont répondu aux commentaires, parfois nombreux, des réviseurs. Leurs efforts ont été récompensés par la publication de leur article. Merci aux membres du comité de rédaction et du comité éditorial international qui s'investissent pour faire du *Pharmactuel* une revue de qualité, même en ces temps incertains.

|                              |                     |                         |
|------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Jean-Philippe Adam           | Katherine Desforges | Nathalie Marceau        |
| Isabelle Bilodeau            | Richi Dossa         | Louis-Étienne Marchand  |
| Élisabeth Bourrassa          | Clara Elcheby       | Josée Martineau         |
| Jean Bournival               | Cyril Fersing       | Christine Messier       |
| Jean-François Bussièrès      | Line Guénette       | Julie Méthot            |
| Sylvie Carle                 | Christine Hamel     | Jean-Philippe Michaud   |
| Marie Carrier                | Marie-Kim Héroult   | Louise Papillon-Ferland |
| Jeannie Medeiros Charbonneau | Éric Himaya         | Christian Rochefort     |
| Jocelyne Chrétien            | Michael Khazaka     | Caroline Sirois         |
| Christian Coursol            | Isabelle Laverdière | Martine Toutant         |
| Françoise Crevier            | Vincent Leclerc     | David Williamson        |
| Marie-Soleil Delisle         | Louise Mallet       | Arsene Zongo            |

## Comité de rédaction international

|                                           |                                                         |                                                               |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Benoît Allenet, Pharm.D., Ph.D.<br>France | Linda Lévesque, B.Sc.Pharm., M.Sc.,<br>Ph.D.<br>Canada  | Anne Spinewine, M.Pharm., Ph.D.<br>Belgique                   |
| Pr Yahya Bensouda<br>Maroc                | Felicia Loghin, Pharm.D., Ph.D.<br>Roumanie             | Pr Christian Swine<br>Belgique                                |
| Pr Pascal Bonnabry<br>Suisse              | Claude Mailhot, B.Pharm., DPH,<br>Pharm.D.<br>Canada    | Jacques Turgeon, B.Pharm., Ph.D.<br>Canada                    |
| Bruno Charpiat, D.Pharm.<br>France        | Pierre Moreau, B.Pharm., Ph.D.<br>Koweït                | Régis Vaillancourt, OMM, DC, B.<br>Pharm., Pharm.D.<br>Canada |
| Chantal Csajka, Ph.D.<br>Suisse           | Paul Poirier, MD, Ph.D., FRCPC, FACC,<br>FAHA<br>Canada | Françoise Van Bambeke, Pharm.D.,<br>Ph.D.<br>Belgique         |
| Bertrand Guignard, Ph.D.<br>Suisse        | Mounir Rhalimi, D.Pharm.<br>France                      |                                                               |
| Lyne Lalonde, B.Pharm., Ph.D.<br>Canada   | Pr Dolla Karam Sarkis<br>Liban                          |                                                               |
| Jean Lefebvre, B.Pharm., Ph.D.<br>Canada  |                                                         |                                                               |