

La pharmacoéconomie est-elle obsolète?

Martin Darveau^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacien, chef, CHU de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Membre sortant (mai 2022), Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Québec (Québec) Canada

Reçu le 28 août 2022; Accepté après révision le 11 octobre 2022

En mars 2022, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) montrait que la dépense annuelle en médicaments anticancéreux dans les établissements de santé au Québec avait pratiquement triplée en cinq ans, passant d'environ 250 millions \$ CA en 2017 à près de 700 millions \$ CA en 2022, sans qu'une stabilisation de la progression soit entrevue¹. Dans un récent article de *Pharmactuel*, Jacolin et coll. faisaient également cette observation, précisant que les dépenses de la classe thérapeutique 10:00 (oncologie) correspondent à plus de 50 % des dépenses totales de médicaments en établissement². Comment expliquer cette importante courbe ascendante en si peu de temps?

Les constats qui précèdent pourraient notamment refléter un meilleur accès aux médicaments, ce qui est évidemment souhaitable tant que des gains de santé en découlent et que la capacité de l'État est respectée. Toutefois, lorsque le coût est mis en relation avec les bénéfices obtenus, il n'est pas rare de voir un ratio pharmacoéconomique incrémental bien au-delà de 100 000 \$ CA/QALY gagnée (quality-adjusted life year, ou année de vie pondérée par la qualité), surtout en oncologie où il avoisine parfois les 300 000 \$ CA/QALY gagnée.

J'ai fait mes premières évaluations de médicaments aux fins d'inscription au Conseil du médicament en 2004. En janvier 2011, l'INESSS succédait au Conseil du médicament³. Après plus de 15 ans à évaluer des médicaments, je constate que, bien qu'elles aient évolué, les bases de l'évaluation n'ont pas changé et comportent essentiellement trois étapes principales : 1) évaluation des données scientifiques disponibles, 2) évaluation des gains de santé obtenus et 3) évaluation des aspects économiques quand la valeur thérapeutique est reconnue.

Introduire un discours économique dans l'évaluation des médicaments constitue certainement un défi important. Dans notre échelle de valeurs sociétales, il n'est pas intuitif de limiter l'accès à un médicament pour des motifs économiques. C'est pour cette raison que l'évaluation des aspects économiques entourant les médicaments ne doit pas se faire sur une base arbitraire, mais bien scientifique. Contrairement aux analyses d'impact budgétaire, les analyses pharmacoéconomiques ne mesurent pas la dépense ou la capacité de payer, mais plutôt l'efficacité. Elles nous renseignent sur le rapport entre les ressources utilisées et les gains de santé

obtenus. Bien que les ratios obtenus puissent être empreints d'incertitude, il est important de mentionner que les modèles pharmacoéconomiques sont construits à partir des données cliniques. Or, plus ces dernières sont faibles, plus l'incertitude économique est grande. En général, des gains de santé importants reposant sur des paramètres robustes produiront un ratio pharmacoéconomique favorable malgré un coût élevé du médicament. D'ailleurs, l'évaluation pharmacoéconomique de certains médicaments contre l'hépatite C en 2015 en témoigne⁴.

Déjà 10 ans auparavant, conscient de l'importance du coût des médicaments, le gouvernement du Québec envisageait la possibilité de conclure des ententes d'inscription avec les fabricants dans le but, entre autres, d'accroître l'accès aux médicaments. En octobre 2011, le ministre de la Santé et des Services sociaux demandait à l'INESSS de voir si certains autres paramètres de l'évaluation de quatre médicaments anticancéreux, refusés pour des considérations de nature économique, pourraient être analysés en fonction de principes émergents⁵. En 2012, l'INESSS poursuivait sa réflexion⁶. Ces travaux ont mis en lumière le fait que plusieurs juridictions adoptaient, en effet, des stratégies de négociation avec les fabricants afin d'augmenter l'accès à certains médicaments⁶. En avril 2015, l'Assemblée nationale du Québec adoptait le projet de loi n° 28 permettant au ministre de la Santé et des Services sociaux de conclure des ententes d'inscription⁷. Cette même année, le Québec ralliait l'Alliance pancanadienne pharmaceutique⁸. Cette date marqua un point tournant dans l'accès aux médicaments au Québec, mais aussi dans leur évaluation.

Pour accomplir pleinement son mandat, l'INESSS doit faire des recommandations qui tiennent compte des aspects économiques lorsque la valeur thérapeutique d'un médicament est reconnue⁹. Dans son rapport de 2012, l'INESSS estimait ainsi qu'il était raisonnable de conclure des ententes d'inscription entre le ministre et les fabricants afin d'augmenter l'accès aux médicaments⁶. Le succès à long terme de cette stratégie devait toutefois reposer sur l'intégration transversale et transparente de ses analyses pharmacoéconomiques dans le but d'éviter des décisions purement monétaires en silo. Toute autre approche fragiliserait inmanquablement la cohérence des décisions à long terme. Les différents types de recommandations émises par le Comité scientifique d'évaluation des

Pour toute correspondance : Martin Darveau, CHU de Québec–Université Laval, 11, côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6, CANADA; Téléphone : 418-525-4444; Courriel : martin.darveau@chudequebec.ca

médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) au fil du temps témoignent de cette volonté de guider le ministre sur l'atténuation du fardeau économique.

Les dernières années furent sans contredit des années cruciales dans l'évolution des traitements médicamenteux en oncologie. En novembre 2012, l'INESSS recommandait l'ajout de la première immunothérapie aux listes de médicaments pour le traitement du mélanome métastatique¹⁰. L'année suivante, l'immunothérapie était considérée comme une percée clinique majeure et un point tournant dans la progression des traitements anticancéreux¹¹. Ces avancées importantes traçaient la voie à une augmentation de l'accès aux nouveaux traitements, mais créaient également des attentes grandissantes. En effet, consciente des préoccupations de la société en matière de cancer, l'INESSS étudiait déjà dès 2010 la possibilité de rendre accessibles des médicaments à caractère prometteur mais dont les données probantes étaient jugées insuffisantes⁶. L'évaluation des nouveaux médicaments est notamment tributaire de la qualité des données que Santé Canada exige des fabricants. Il y a 15 ans, les études cliniques non comparatives de phase II étaient peu considérées dans l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription. Aujourd'hui, par contre, ce niveau de preuves constitue parfois l'une des seules sources de données. La capacité à déterminer la valeur thérapeutique d'un médicament sur de telles études et à en faire l'analyse pharmacoéconomique représente un réel défi.

La pharmacoéconomie est-elle encore utile? Bien sûr, voire plus que jamais. Bien que les quelques éléments nommés précédemment montrent que l'environnement entourant l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription a changé

durant les dernières années, l'analyse pharmacoéconomique demeure un outil utile à la prise de décision. Elle est nécessaire pour garantir un accès aux médicaments juste, raisonnable et équitable. Le CSEMI doit continuer à adapter son approche lors de l'appréciation des analyses pharmacoéconomiques, notamment en s'appuyant sur des données réelles d'utilisation des médicaments (*real-world evidence*) et en considérant le financement axé sur les patients (coût par parcours de soins et de services)². Ainsi, ces données, qui seront un jour disponibles en établissement, pourraient être appliquées directement à l'évaluation ou à la réévaluation de la valeur pharmacoéconomique en situation réelle. Il y a donc une place importante pour la pharmacoéconomie au sein des établissements. C'est pourquoi les départements de pharmacie doivent s'y intéresser et doivent tisser des liens avec l'INESSS.

Le contexte politique, économique et sociétal dans lequel le CSEMI fait ses évaluations continuera d'évoluer. Malgré tout, le CSEMI doit suivre la voie tracée au fil du temps, empreinte d'indépendance scientifique, en maintenant et en réaffirmant son rôle et son leadership parmi les différents acteurs de l'évaluation des médicaments.

Financement

L'auteur n'a déclaré aucun financement lié au présent article.

Conflits d'intérêts

L'auteur a soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts lié à cet article.

Références

1. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Bulletin de veille stratégique n°3—Coûts des médicaments : suivi des dépenses au Québec, et des tendances (mars 2022). [en ligne] <https://www.inesss.qc.ca/metho-et-veille/demarche/nos-publications-de-veille-strategique/tendances-des-depenses-et-des-developpements-technologiques-en-medicaments.html> (site visité le 18 août 2022).
2. Jacolin C, Lebel D, Bussières JF.   tes-vous prêts à intégrer le financement à l'activité en pharmacie hospitalière? *Pharmactuel* 2022;55:80-3.
3. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Rapport annuel de gestion 2010-2011. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/RAG/rag_inesss_1011_web.pdf (site visité le 18 août 2022).
4. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. HarvoniMD et Holkira PakMD— Hépatite C chronique de génotype 1 (juillet 2015). [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2015/Harvoni-et-Holkira-Pak_2015_07_cav.pdf (site visité le 18 août 2022).
5. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Projet pilote sur l  valuation de quatre médicaments anticancéreux (18 novembre 2011). [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/ProjetPilote_Cancer/Document_synthese_final_CAV.pdf (site visité le 18 août 2022).
6. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Accessibilité à des médicaments anticancéreux    caractère jugé prometteur—  tat des lieux et bilan du projet pilote (septembre 2012). [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Accessibilite_medicaments_anticancereux_prometteurs.pdf (site visité le 18 août 2022).
7. Assemblée nationale du Québec. Loi concernant principalement la mise en œuvre de certaines dispositions du discours sur le budget du 4 juin 2014 et visant le retour à l  quilibre budgétaire en 2015-2016. [en ligne] <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-28-41-1.html> (site visité le 18 août 2022).
8. Alliance pancanadienne pharmaceutique. Au sujet de l'APP. [en ligne] <https://www.pcpacanada.ca/fr/au-sujet-de-l-APP> (site visité le 18 août 2022).
9. Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. L.R.Q., c.I-13.03, art. 1-103 (1er avril 2022). [en ligne] <http://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/showdoc/cs/i-13.03> (site visité le 18 août 2022).
10. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. YervoyMD — Mélanome avancé ou métastatique (2012). [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2012/Yervoy_2012_11_CAV.pdf (site visité le 18 août 2022).
11. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. *Science* 2013;342:1432-3.

Sémaglutide en injection pour les adultes en surpoids ou obèses : étude STEP-1

Yannick Harvey^{*1,3}, Pharm.D., M.Sc., Alexandrine Frappier^{*1,4} Pharm.D., M.Sc., Jade Albert^{*1,2,6}, Pharm.D., M.Sc., Laurence Guimond^{*1,3}, Pharm.D., M.Sc.

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

²Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Hôpital de Chicoutimi, Saguenay (Québec) Canada;

³Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Hôpital de Jonquière, Jonquière (Québec) Canada;

⁴Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais, Hôpital de Gatineau, Gatineau (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière, Centre Hospitalier de Lanaudière, Saint-Charles-Borromée (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière, Hôpital de Joliette, Joliette (Québec) Canada

*Yannick Harvey, Alexandrine Frappier, Jade Albert et Laurence Guimond ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article

Reçu le 30 septembre 2021; Accepté après révision par les pairs le 17 août 2022

Titre de l'article : *Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity.* N Engl J Med 2021;384:989-1002¹.

Auteurs : Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I et coll. pour le groupe de chercheurs de l'étude STEP-1.

Commanditaire : Cette étude a été financée par Novo Nordisk, qui a participé à son développement, à sa conduite ainsi qu'à la vérification et à l'analyse des données recueillies dans les différentes installations, mais qui n'a pas contribué à la collecte des données.

Cadre de l'étude : L'obésité fait l'objet de plusieurs études et demeure un défi important pour la santé des populations dû à ses complications métaboliques et cardiovasculaires diminuant l'espérance de vie²⁻⁵. Les mesures non pharmacologiques, soit la saine alimentation et l'activité physique, sont au centre du traitement^{3,6}. Une pharmacothérapie adjuvante peut être envisagée chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) plus grand ou égal à 30 kg/m² ou plus grand ou égal à 27 kg/m² en présence de maladies concomitantes liées au poids^{3,6,7}. Toutefois, les médicaments actuellement disponibles comportent plusieurs limitations, notamment leur efficacité limitée, leurs effets indésirables considérables et leur coût mensuel élevé².

Le sémaglutide, un agoniste du récepteur du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), est indiqué dans le traitement du diabète de type 2⁸. Une étude de phase II chez des patients atteints de diabète de type 2 a révélé son efficacité pour la perte de poids⁹⁻¹¹. L'étude STEP-1 a alors été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une dose hebdomadaire de 2,4 mg par voie sous-cutanée chez les patients présentant un surplus de poids ou souffrant d'obésité sans diabète, comparativement au placebo et à l'association de mesures non pharmacologiques.

Protocole de recherche : Il s'agit d'un essai clinique à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 68 semaines regroupant 1961 sujets atteints d'obésité ou présentant un surpoids sans diabète. Les sujets ont été répartis dans un ratio de 2 pour 1 dans le groupe recevant le sémaglutide ou dans le groupe témoin pendant 68 semaines. Les deux groupes ont évolué en parallèle. L'analyse s'est faite en intention de traiter, mais une sous-analyse en intention de traiter modifiée a été effectuée pour les données sur l'innocuité. Les analyses statistiques pour les critères d'évaluation principaux et secondaires ont une puissance de 99 % avec l'échantillon actuel et ont été faites en ordre hiérarchique. L'étude STEP-1 a pris place dans 129 centres, répartis dans 16 pays d'Asie, d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Amérique du Sud.

Patients : Les patients admissibles devaient avoir 18 ans et plus et devaient déclarer avoir fait un ou plusieurs efforts alimentaires infructueux pour perdre du poids. Leur IMC devait être plus grand ou égal à 30 kg/m² ou plus grand ou égal à 27 kg/m² avec des maladies concomitantes liées au poids, traitées ou non (hypertension, dyslipidémie, apnée du sommeil ou maladie cardiovasculaire). Les principaux critères d'exclusion étaient : un diagnostic de diabète, une hémoglobine glyquée supérieure ou égale à 6,5 %, des antécédents de pancréatite chronique, une pancréatite aiguë dans les 180 jours précédant le recrutement, un traitement chirurgical antérieur de l'obésité, la prise de médicaments contre l'obésité dans les 90 jours avant le début de l'étude, un changement autodéclaré du poids corporel de plus de 5 kg dans les 90 jours précédant le dépistage et une contre-indication au sémaglutide.

Pour toute correspondance : Yannick Harvey, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Hôpital de Jonquière, 2230, rue de l'Hôpital, Jonquière (Québec) G7X 7X2, CANADA; Téléphone : 418 695-7700 poste : 2226; Courriel : yannick.harvey.reg02@ssss.gouv.qc.ca

Interventions : Les patients se voyaient administrer par voie sous-cutanée une dose hebdomadaire de 2,4 mg de sémaglutide ou un placebo équivalent pendant 68 semaines, suivi de sept semaines sans traitement. L'ensemble des participants ont aussi été soumis à des mesures non pharmacologiques. Le sémaglutide était administré à une dose hebdomadaire initiale de 0,25 mg pendant le premier mois, puis était ensuite augmenté toutes les quatre semaines pour atteindre une dose d'entretien hebdomadaire de 2,4 mg à la seizième semaine. Des doses plus faibles étaient autorisées en cas d'intolérance à la dose ciblée.

Les mesures non pharmacologiques consistaient en des rencontres toutes les quatre semaines pour aider les patients à adhérer à un régime hypocalorique et à accroître leur degré d'activité physique. Ces données étaient recueillies quotidiennement dans un journal ou dans une application pour téléphone intelligent et étaient examinées lors des rencontres.

Points évalués : Les critères d'évaluation principaux étaient la différence en pourcentage entre le poids initial et celui à la semaine 68 ainsi qu'une réduction de 5 % ou plus du poids initial. Les critères secondaires, quant à eux, étaient une perte de poids plus grande ou égale à 10 % et à 15 % du poids initial, la différence du tour de taille, de la pression artérielle systolique, du score *36-item short form health survey* (SF-36) et du score *Impact of weight on quality of life-lite clinical trials version* (IWQOL-Lite-CT). Les valeurs possibles de ces deux scores de fonction physique varient respectivement de 19,03 à 57,60 et de 0 à 100¹²⁻¹³. Dans les deux cas, un score plus élevé témoigne d'une meilleure fonction physique¹²⁻¹³. Les critères d'évaluation de l'innocuité comprennent la fréquence des effets indésirables, de même que les effets indésirables graves jusqu'à la semaine 75. À cette fin, un comité externe d'évaluation effectuait la révision des événements graves signalés.

Résultats : Entre juin et novembre 2018, 1961 participants ont été répartis aléatoirement dans les groupes témoin ($n = 655$) et sémaglutide ($n = 1306$) : 94,3 % ont terminé l'étude, 91,2 % ont eu un suivi de poids à la semaine 68 et 81,1 % ont respecté le traitement. Dans le groupe sémaglutide, 89,6 % des participants ont reçu la dose de 2,4 mg contre 98,0 % des sujets témoins qui ont reçu la dose équivalente maximale. Les principales caractéristiques des sujets sont présentées dans le tableau I. Les deux groupes étaient similaires : environ 74 % étaient des femmes, 75 % étaient blancs, et l'âge moyen des sujets était de 46 ans. Le poids moyen était de 105,3 kg, l'IMC moyen de 37,9 kg/m² et le tour de taille moyen de 114,7 cm. Environ 75 % présentaient au moins une maladie concomitante et 43,7 % étaient prédiabétiques.

Tableau I. Principales caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude STEP-1^a

Caractéristiques	Sémaglutide ($n = 1306$)	Placebo ($n = 655$)
Âge moyen (années), M $\pm$ ÉT	46 $\pm$ 13	47 $\pm$ 12
Femmes, n (%)	955 (73)	498 (76)
Groupe ethnique, n (%)		
Blanc	973 (7)	499 (76)
Poids (kg), M $\pm$ ÉT	105,4 $\pm$ 22,1	105,2 $\pm$ 21,5
IMC (kg/m ²), M $\pm$ ÉT	37,8 $\pm$ 6,7	38,0 $\pm$ 6,5
Distribution de l'IMC, n (%)		
< 30 kg/m ²	81 (6)	36 (6)
De ≥ 30 à < 35 kg/m ²	436 (33)	207 (32)
De ≥ 35 à < 40 kg/m ²	406 (31)	208 (32)
≥ 40 kg/m ²	383 (29)	204 (31)
Tour de taille (cm), M $\pm$ ÉT	114,6 $\pm$ 14,8	114,8 $\pm$ 14,4
Prédiabète, n (%)	593 (45)	263 (40)
Pression artérielle systolique (mmHg), M $\pm$ ÉT	126 $\pm$ 14	127 $\pm$ 14
Nombre de maladies concomitantes au moment du dépistage (%)		
Aucune	25	25
1	26	29
2	23	21
3	14	15
4	7	7
≥ 5	5	5
SF-36 ^b		
Score de fonction physique, M $\pm$ ÉT	51,0 $\pm$ 6,9	50,8 $\pm$ 7,9
IW-QOL-Lite-CT ^c		
Score de fonction physique, M $\pm$ ÉT	65,4 $\pm$ 24,0	64,0 $\pm$ 24,4

Abréviations : ÉT : écart-type; IMC : indice de masse corporelle; IW-QOL-Lite-CT : impact of weight on quality of life-lite clinical trials version; M : moyenne; SF-36 : 36-item Short Form Health Survey

^a Adaptation du tableau I de Wilding et coll. avec permission¹

^b 1296 sujets du groupe sémaglutide, 650 sujets du groupe témoin

^c 1296 sujets du groupe sémaglutide, 649 sujets groupe témoin

Tableau II. Principaux résultats d'efficacité de l'étude STEP-1^a

Objectifs	Sémaglutide (n = 1306)	Placebo (n = 655)	Différence entre le sémaglutide et le placebo (IC 95 %)	Rapport de cotes (IC à 95 %)	Valeur de p
Critères d'évaluation principaux					
Différence entre le poids initial et le poids à la semaine 68 (%)	-14,85	-2,41	-12,44 (de - 13,37 à - 11,51)		< 0,001
Participants ayant perdu ≥ 5 % de leur poids initial à la semaine 68, n (%)	1047 (86)	182 (32)		11,2 (8,9–14,2)	< 0,001
Critères d'évaluation secondaires					
Participants ayant perdu ≥ 10 % de leur poids initial à la semaine 68, n (%)	838 (69)	69 (12)		14,7 (11,1–19,4)	< 0,001
Participants ayant perdu ≥ 15 % de leur poids initial à la semaine 68, n (%)	612 (51)	28 (5)		19,3 (12,9–28,8)	< 0,001
Différence entre le tour de taille initial et celui à la semaine 68 (cm)	-13,54	-4,13	-9,42 (de - 10,30 à - 8,53)		< 0,001
Différence entre le score SF-36 initial et celui à la semaine 68	2,21	0,41	1,80 (1,18–2,42)		< 0,001
Différence entre le score IWQOL-Lite-CT initial et celui à la semaine 68	14,67	5,25	9,43 (7,50– 11,35)		< 0,001
Participants ayant perdu ≥ 20 % de leur poids initial à la semaine 68, n (%)	388 (32)	10 (2)		26,9 (14,2–51,0)	

Abréviations : IW-QOL-Lite-CT : Impact of weight on quality of life-lite clinical trials version; SF-36 : 36-item Short Form Health Survey

^a Adaptation du tableau II de Wilding et coll. avec permission¹

Le pourcentage d'effets indésirables était similaire dans chaque groupe, soit 89,7 % et 86,4 %. La prévalence d'effets digestifs était plus élevée dans le groupe sémaglutide, soit 74,2 % *vs* 47,9 %. La présence d'effets importants était respectivement de 9,8 % *vs* 6,4 %. La différence était cependant plus marquée pour les effets digestifs et hépatiques. Il y a eu plus d'arrêts dans le groupe sémaglutide dû aux effets indésirables (7,0 % *vs* 3,1 %). Des calculs biliaires ont été observés dans les deux groupes (2,6 % *vs* 1,2 %), et trois patients dans le groupe sémaglutide ont présenté des pancréatites aiguës de faible gravité, mais se sont rétablis complètement en cours d'étude.

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. Les participants ont été répartis aléatoirement à l'aide d'un système informatique.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. Sur les 1961 patients répartis aléatoirement, tous les participants dont le poids était connu ont été inclus dans l'analyse primaire en intention de traiter. L'analyse en intention de traiter a été modifiée par l'ajout d'un critère pour l'évaluation de l'innocuité, soit la prise d'au moins une dose de sémaglutide.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Les participants ayant interrompu le traitement prématurément sont demeurés dans l'essai.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. L'analyse du critère d'évaluation principal a été effectuée en intention de traiter. Donc, tous les patients répartis aléatoirement dans un groupe ont été inclus. De plus, une analyse a également été faite pour évaluer l'efficacité selon la prise adéquate des produits.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. Les professionnels et les patients ne connaissaient pas les groupes d'assignation des sujets. Toutefois, une perte de l'insu peut être survenue à cause des effets indésirables spécifiques du traitement, comme les troubles digestifs.
Les groupes étaient-ils semblables au début de l'étude? OUI. Les caractéristiques de base des deux groupes étaient très similaires, et aucune différence majeure n'a été notée.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI. Aucune différence de traitement n'a été notée entre les deux groupes à l'extérieur du cadre de recherche.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? On a observé une diminution du poids plus importante dans le groupe sémaglutide. La variation moyenne du poids (- 14,9 % <i>vs</i> - 2,4 %; IC 95 % : - 13,4 % à - 11,5 %, valeur de p < 0,001) et la proportion des participants ayant une perte de poids plus grande ou égale à 5 % (86,4 % <i>vs</i> 31,5 %, valeur de p < 0,001) semble meilleure avec le sémaglutide. Cet agoniste du récepteur du GLP-1 favorise aussi une baisse de la pression artérielle, du tour de taille et de l'hémoglobine glyquée ainsi qu'une amélioration du profil lipidique et de la fonction physique. Les troubles digestifs, y compris les nausées, la diarrhée, les vomissements et la constipation, étaient plus fréquents dans le groupe sémaglutide (74,2 % <i>vs</i> 47,9 %).
Quelle est la précision de l'effet évalué? L'analyse des résultats repose sur des IC 95 %. Son étendue assez étroite lui confère une bonne précision comparable à celle d'autres études similaires.

LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?

Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients? OUI et NON. Les caractéristiques de la population à l'étude sont semblables à celles de la population québécoise, les sujets étant majoritairement blancs. De plus, le critère d'admissibilité principal, soit un IMC supérieur ou égal à 30 ou un IMC supérieur ou égal à 27 avec maladies concomitantes chez les patients non diabétiques, permet la généralisation des résultats à la population québécoise en surpoids ou obèse. Toutefois, dans un contexte où les ressources sont limitées, un service de rencontres mensuelles personnalisées pour la perte de poids peut être difficilement applicable et onéreux pour le patient s'il est suivi en privé par un autre professionnel que son omnipraticien. Ce critère pourrait modifier la motivation et l'engagement des patients et, par le fait même, diminuer la perte de poids.

Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération? OUI. Plusieurs facteurs de risque cardiometabolique et scores de qualité de vie ont été évalués pour la perte de poids. Néanmoins, les événements cardiovasculaires habituels n'ont pas été mesurés, comme les hospitalisations ou les événements cardiovasculaires majeurs. L'étude était toutefois de trop courte durée pour faire une telle mesure et aurait nécessité une cohorte plus grande et un suivi plus long. Notons cependant que les troubles cardiovasculaires ont été colligés et que la différence entre les deux groupes favorise le sémaglutide, sans compter que l'innocuité cardiovasculaire du sémaglutide chez les patients diabétiques est autrement connue.

Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs? OUI. Les autres médicaments anti-obésité par voie orale offrent une perte de poids de 2,9 à 6,8 %, ou de 6 à 9 % en association avec des mesures non pharmacologiques, et la chirurgie bariatrique (respectivement la bande gastrique et la dérivation en Y-de-Roux) de 15 à 30 % après trois ans¹⁴⁻¹⁸. Bien que les caractéristiques des populations à l'étude diffèrent, le sémaglutide semble provoquer davantage une perte de poids comparativement au placebo que le liraglutide dans l'étude SCALE (- 12,4 % vs - 4,5 %)¹⁵. Également, il est intéressant de noter la proportion plus importante de patients normoglycémiques dans le groupe sémaglutide que dans le groupe témoin à la fin de l'étude (84,1 % vs 47,8 %), alors que la proportion de sujets prédiabétiques était initialement semblable dans les deux groupes (45,4 % vs 40,2 %). Il s'agit donc d'un bienfait de la perte de poids, soit la diminution d'un facteur de risque cardiovasculaire.

Discussion

L'étude STEP-1 a montré que le sémaglutide permet à des patients atteints d'obésité ou en surpoids présentant des maladies concomitantes de perdre du poids de manière cliniquement et statistiquement significative. Au Canada, trois médicaments sont approuvés pour la perte de poids, soit l'orlistat, le liraglutide et l'association bupropion-naltrexone. Le liraglutide est un agoniste du récepteur du GLP-1 administré quotidiennement. Dans l'étude SCALE, il a entraîné une diminution significative du poids de 8,0 %¹⁵. La proportion de patients ayant perdu 5 % de leur poids ou plus s'élevait à 63,2 %¹⁵. Les caractéristiques de ces études sont similaires, ce qui permet de les comparer. Les résultats de l'étude STEP-1 demeurent plus intéressants. L'avantage du sémaglutide est son administration une seule fois par semaine. Pour le bupropion-naltrexone, la proportion de patients dans l'étude COR-1 ayant perdu 5 % ou plus de leur poids s'élevait à 39 % avec la dose de 16 mg et à 48 % avec celle de 32 mg¹⁹. Le bupropion-naltrexone a entraîné une diminution significative du poids de 5,0 % pour la dose de 16 mg et de 6,1 % pour celle de 32 mg¹⁹. Le potentiel d'interactions médicamenteuses est plus important pour le bupropion-naltrexone que pour le sémaglutide. Il est cependant moins cher que les agonistes du récepteur du GLP-1. L'orlistat est peu utilisé de nos jours, notamment en raison de son profil d'effets indésirables peu intéressant, comme la stéatorrhée, l'incontinence fécale et les flatulences¹⁷. Quand on compare ces résultats, le sémaglutide semble un bon choix pour son efficacité et sa fréquence d'administration, mais il demeure cher. Actuellement, le sémaglutide n'est pas remboursé par la Régie de l'assurance maladie du Québec pour cette indication.

Parmi les points forts de l'étude STEP-1, son protocole permet une bonne maîtrise des biais possibles. La répartition aléatoire dans un ratio de 2 pour 1 augmente la puissance pour détecter les événements indésirables. Le respect du double insu et la mise en place d'un comité externe indépendant pour examiner les effets indésirables et les décès augmentent la validité interne. Les deux groupes à l'étude étaient très similaires. Plusieurs éléments pertinents autour de la perte de poids ont été évalués, dont certains facteurs de risque cardiometabolique ainsi que les

scores de fonction physique. Par ailleurs, le score IWQOL-Lite-CT a été validé par la Food and Drug Administration tandis que le SF-36 est largement utilisé dans les études cliniques¹². Enfin, le médicament est relativement bien toléré, car peu de patients ont arrêté le traitement à l'étude prématurément à cause d'un effet indésirable (7 % dans le groupe sémaglutide vs 3 % dans le groupe témoin).

En contrepartie, la validité externe de l'étude est limitée. La population à l'étude contient des groupes surreprésentés, soit les femmes (73,1 %) et les blancs (74,5 %). Par ailleurs, 94 % des sujets avaient un IMC de 30 kg/m² ou plus, ce qui limite l'extrapolation des données aux patients ayant un IMC de 27 kg/m² ou plus et au moins une maladie concomitante. De plus, puisque 44 % étaient prédiabétiques, on peut se poser des questions sur son efficacité chez les patients normoglycémiques. Par ailleurs, aucune sous-analyse n'a vérifié si le sémaglutide apportait davantage de bienfaits pour un certain IMC. Certains patients ont changé de traitement ou ont subi une chirurgie bariatrique, ce qui peut aussi avoir influencé les bienfaits dans une analyse en intention de traiter. Toutefois, le nombre de patients en cause (7 dans le groupe sémaglutide et 13 dans le groupe témoin) semble insuffisant pour être significatif. Compte tenu de la durée relativement courte de l'essai, les résultats ne peuvent être généralisés à long terme, d'autant plus que l'obésité est une maladie chronique. Il est aussi impossible de savoir si la perte de poids sera maintenue après l'arrêt ni de connaître la durée optimale du traitement. Enfin, l'étude a été fortement dirigée par la compagnie Novo Nordisk qui commercialise le sémaglutide en injection, ce qui constitue un biais.

Par ailleurs, la volonté des sujets de participer à un essai clinique peut refléter un engagement plus élevé, engendrant un biais de sélection. Ce biais est toutefois présent dans les deux groupes. On peut également douter de l'adhésion quotidienne du patient à la saisie des informations concernant les mesures non pharmacologiques au long cours. Ces données n'ont d'ailleurs pas été présentées. Il est aussi possible que la motivation à appliquer ces mesures ait diminué avec le temps chez les patients dont la perte de poids était moindre, plus particulièrement dans le groupe témoin, ce qui a pu affecter les résultats. En outre, dans

l'étude, les patients bénéficiaient d'un suivi mensuel étroit et personnalisé pendant un an. On peut donc se demander si la perte de poids aurait été aussi importante dans le contexte clinique actuel du système de santé québécois, soit avec des suivis beaucoup plus espacés. Ce type de service est souvent offert par différents professionnels de santé, dont l'accessibilité mensuelle dans le réseau public n'est pas nécessairement à la portée de tous les patients qui peuvent parfois hésiter à aller au privé. Cette diminution des services personnalisés pourrait réduire la motivation et l'intensité de la perte de poids.

Enfin, l'étude STEP-1 ne mesure pas les événements cardiovasculaires habituels. Les bienfaits sur le plan cardiovasculaire pour les patients atteints de diabète de type 2 sont toutefois connus. De surcroît, l'étude SELECT évalue actuellement le sémaglutide auprès de patients non diabétiques atteints d'obésité et de maladies cardiovasculaires afin d'en permettre une utilisation plus large²⁰. Les questions qui restent donc à explorer sont le maintien de la perte de poids ainsi que la réversibilité des maladies cardiovasculaires concomitantes à long terme.

Conclusion

L'étude STEP-1 a révélé que le sémaglutide entraîne une perte de poids significative, de même qu'une régression des

facteurs de risque cardiovasculaire. Le sémaglutide est à ce jour le traitement pharmacologique le plus efficace dans un contexte de perte de poids. Cependant, il n'est présentement pas couvert par la Régie de l'assurance maladie du Québec pour cette indication, et son coût élevé en limite l'utilisation. Les pratiques actuelles ne devraient pas changer à court terme pour la plupart des patients. L'arrivée de l'étude SELECT pourrait toutefois modifier la pratique en élargissant les indications du sémaglutide.

Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement lié au présent article.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts lié au présent article.

Remerciements

Cet article a été écrit dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient la responsable.

Références

- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I et coll. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989-1002.
- Bessesen DH, Van Gaal LF. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:237-48.
- Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D et coll. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts* 2015;8:402-24.
- Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J et coll. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-96.
- Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM et coll. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016;22:1-203.
- Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D et coll. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020;192:E875-91.
- Novo Nordisk Canada. Monographie de produit incluant les renseignements pour le patient sur le médicament Ozempic (4 janvier 2018). [en ligne] <https://caf.novonordisk.ca/content/dam/nncorp/ca/fr/products/ozempic-product-monograph-fr.pdf> (site visité le 13 juillet 2022).
- Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, Jódar E et coll. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab* 2019;45:409-18.
- Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol* 2019;181:R211-34.
- O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pederson SD, Wharton S et coll. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* 2018;392:637-49.
- Kolotkin RL, Williams VSL, Ervin CM, Williams N, Meincke HH, Qin S et coll. Validation of a new measure of quality of life in obesity trials: impact of weight on quality of life-lite clinical trials version. *Clin Obes* 2019;9:e12310.
- Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey of International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998;51:903-12.
- Tak YJ, Lee SY. Anti-obesity drugs: long-term efficacy and safety: an updated review. *World J Mens Health* 2021;39:208-22.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M et coll. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
- Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM et coll. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity* 2011;19:110-20.
- Colak R, Ozcelik O. Effects of short-period exercise training and orlistat therapy on body composition and maximal power production capacity in obese patients. *Physiol Res* 2004;53:53-60.
- Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of obesity: weight loss and bariatric surgery. *Circ Res* 2016;118:1844-55.
- Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J et coll. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595-605.
- National Library of Medicine. Semaglutide effects on heart disease and stroke in patients with overweight or obesity (SELECT). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03574597> (site visité le 13 juillet 2022).

Revue du traitement de la thrombose veineuse superficielle à la clinique d'oncologie ambulatoire de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval

François Métivier^{1,3}, Pharm.D., M.Sc., Audrey-Ann Pelletier-St-Pierre^{4,5}, Pharm.D., M.Sc., Jimmy Côté^{4,6}, B.Pharm., M.Sc., Julie Méthot^{7,8}, B.Pharm., M.Sc., Ph.D., FOPQ

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

²Résident en pharmacie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Hôpital Sainte-Croix, Trois-Rivières (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁵Chargée d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁶Professeur de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁷Professeure titulaire et vice-doyenne aux études de premier cycle, aux affaires étudiantes et professionnelles, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁸Pharmacienne et chercheuse associée, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 29 décembre 2021; Accepté après révision par les pairs le 8 mars 2022

Résumé

Objectif : Décrire l'évolution des thromboses veineuses superficielles 45 et 90 jours après le diagnostic initial chez des patients atteints d'un cancer recevant un ou des traitements antinéoplasiques.

Méthodologie : Étude descriptive rétrospective effectuée à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval auprès des patients de la clinique d'oncologie qui ont souffert d'une thrombose veineuse superficielle entre septembre 2016 et avril 2021. L'évolution des patients et les traitements entrepris ont été recueillis.

Résultats : Cinquante-cinq cas de thromboses veineuses superficielles ont été inclus. Le quart des patients ont présenté au moins une complication à la suite de leur thrombose veineuse superficielle, principalement des récurrences et des extensions de thrombose veineuse superficielle. Trois thromboses veineuses profondes ont été répertoriées. Aucune embolie pulmonaire n'a été répertoriée. Aucun décès lié à une complication des thromboses veineuses profondes n'a été signalé. La majorité des complications sont survenues dans les 45 jours suivant le diagnostic initial ($n = 9$). La plupart des patients recevaient un anticoagulant au moment de la complication ($n = 8$). Le traitement le plus fréquemment instauré a été une héparine de faible poids moléculaire à dose réduite.

Conclusion : Les complications thrombo-emboliques ont été fréquentes, mais étaient majoritairement mineures. Elles sont survenues principalement dans les 45 premiers jours, même chez des patients prenant un anticoagulant. La plupart des traitements prescrits divergeaient des recommandations actuelles. Ainsi, il sera possible de réviser la pratique locale afin qu'elle reflète mieux les données actuelles.

Mots clés : Anticoagulant, cancer, complication, thrombose veineuse superficielle, traitement

Introduction

La thrombose veineuse superficielle engendre de la douleur, de la chaleur, de l'érythème et une pression palpable sur la veine touchée¹. Son taux d'incidence annuel est estimé à 0,64 %, et sa prévalence serait deux fois plus élevée que celle des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires^{1,2}. À la suite d'un diagnostic de thrombose veineuse superficielle, les patients auraient un risque quatre fois plus élevé de développer une embolie pulmonaire qu'un patient non atteint³.

Plusieurs facteurs de risque sont associés au développement d'une thrombose veineuse superficielle, comme l'âge avancé, l'obésité, le tabagisme, les antécédents de thrombo-embolie, les maladies auto-immunes et le cancer^{1,2,4,5}. Chez la clientèle atteinte de cancer, le type et le stade du cancer ainsi que les traitements employés influeraient sur le risque de thrombose⁶⁻¹¹.

La thrombose veineuse superficielle étant depuis longtemps considérée comme un problème de santé bénin, sa prise en charge s'est longtemps limitée à des traitements de soutien et

Pour toute correspondance : François Métivier, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Hôpital Sainte-Croix, 858, terrasse Turcotte, Trois-Rivières (Québec) G9A 5C5, CANADA; Téléphone : 819-478-6464, poste 22133; Courriel : francois.metivier@ssss.gouv.qc.ca

à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) malgré les faibles bienfaits et les données limitées sur leur efficacité^{4,12}.

Afin d'en prévenir les complications, quelques études ont été effectuées pour déterminer la place des anticoagulants dans le traitement. En 2010, CALISTO a été la première étude d'envergure à répartition aléatoire contrôlée à double insu à comparer le fondaparinux par voie sous-cutanée (une dose de 2,5 mg pendant 45 jours) à un placebo chez des patients présentant une thrombose veineuse superficielle d'au moins 5 cm à un membre inférieur. Les patients inclus ne devaient pas présenter certains facteurs de risque de complications thrombo-emboliques, tels qu'un cancer. Les résultats ont montré des bienfaits avec le fondaparinux, dont une réduction de l'incidence de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, le nombre de sujets à traiter pour prévenir l'un de ces deux événements étant de 88¹³.

En 2017, l'étude SURPRISE a comparé le rivaroxaban (10 mg) au fondaparinux (2,5 mg) administré pendant 45 jours. Le critère d'évaluation principal était la non-infériorité du rivaroxaban à l'aide d'un composite d'événements qui incluait l'apparition d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire, une progression ou une récurrence de thrombose veineuse superficielle ou le décès. Il a été montré que le rivaroxaban n'était pas inférieur au fondaparinux. Dans cette étude, la population étudiée incluait uniquement des patients présentant au moins un facteur de risque de thrombose, tel qu'un cancer¹⁴.

Plusieurs petites études de faible qualité ont évalué l'efficacité des héparines de faible poids moléculaire (HFPM). Elles ont seulement montré une diminution de l'extension et de la récurrence des thromboses veineuses superficielles¹². En 2012, les lignes directrices de l'American College of Chest Physicians (CHEST) recommandaient d'ailleurs d'utiliser de préférence le fondaparinux plutôt qu'une HFPM en raison des meilleures preuves d'efficacité¹⁵. Cette recommandation fait toujours partie des lignes directrices de 2021¹⁶.

Malgré la prédisposition des patients atteints d'un cancer et présentant une thrombose veineuse superficielle à développer des complications thrombo-emboliques, il existe peu de données sur leur évolution¹⁷. Dans l'étude SURPRISE, les résultats indiquaient que le sous-groupe de patients atteints d'un cancer présentait une incidence de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire plus élevée que les autres sous-groupes¹⁴.

Les lignes directrices actuelles de CHEST et de Thrombose Canada suggèrent d'envisager une anticoagulation à dose réduite chez les patients atteints de cancer en raison de leur risque accru de développer des complications thrombo-emboliques^{2,16}. Par ailleurs, lorsque la thrombose veineuse superficielle mesure 5 cm ou plus, Thrombose Canada recommande de commencer d'emblée une anticoagulation à dose réduite².

En septembre 2016, la clinique ambulatoire d'oncologie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec affilié à l'Université Laval (IUCPQ-UL) a révisé sa conduite pour favoriser le recours aux anticoagulants à dose réduite en cas de thromboses veineuses superficielles. Depuis, aucune étude n'a été effectuée pour connaître l'évolution générale des patients traités. La littérature étant

restreinte sur le sujet, il est pertinent de décrire l'évolution des patients pour valider la pratique locale ou l'améliorer.

L'objectif principal de cette étude était de décrire, chez les patients suivis à la clinique ambulatoire d'oncologie de l'IUCPQ-UL, l'incidence des éléments suivants 45 et 90 jours après le diagnostic initial de thrombose veineuse superficielle : la récurrence de thrombose veineuse superficielle, l'extension de la thrombose veineuse superficielle, la progression vers une thrombose veineuse profonde et/ou vers une embolie pulmonaire ainsi que la mortalité toutes causes confondues.

Les objectifs secondaires étaient de décrire les traitements employés contre les thromboses veineuses superficielles en les mettant en relation avec l'objectif principal, de décrire la thrombose veineuse superficielle au moment du diagnostic et de décrire les effets indésirables et l'observance des traitements prescrits.

Méthode

Protocole de recherche

Le devis choisi était une étude descriptive rétrospective de population longitudinale. La population cible étant celle des patients suivis à la clinique ambulatoire d'oncologie de l'IUCPQ-UL, les patients recrutés sont ceux qui, entre septembre 2016 et avril 2021, ont présenté une thrombose veineuse superficielle pendant qu'ils recevaient un traitement antinéoplasique. L'approbation du comité d'éthique de l'IUCPQ-UL a été obtenue. Le Directeur des services professionnels a donné son autorisation pour la consultation des dossiers médicaux.

Sélection des patients et collecte de données

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir été suivis par la clinique ambulatoire d'oncologie de l'IUCPQ-UL entre septembre 2016 et avril 2021 et avoir été traités au moyen d'un ou de plusieurs antinéoplasiques au moment de leur thrombose veineuse superficielle. Le diagnostic de thrombose veineuse superficielle devait avoir été confirmé par une échographie Doppler. Les critères d'exclusion étaient la présence d'une thrombose veineuse superficielle se trouvant à moins de 3 cm d'une veine profonde ou de présenter une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire concomitante à la thrombose veineuse superficielle, ce qui nécessitait l'instauration d'une anticoagulation à dose thérapeutique. Les patients recevant déjà une anticoagulation pour une autre indication étaient aussi exclus.

L'échantillon a été obtenu par série consécutive. Les résultats ont été compilés en consultant les dossiers archivés. L'outil de collecte utilisé a été préalablement testé par deux chercheurs auprès de trois patients. Parmi les variables permettant de décrire la population, on trouve le sexe, l'âge, le poids, la taille et l'indice de masse corporelle. Les facteurs de risque de thrombose veineuse superficielle et de complications thrombo-emboliques ont aussi été recueillis : patient de plus de 65 ans, obésité, antécédents de thrombo-embolie, utilisation de contraceptifs hormonaux ou de traitements de remplacement hormonaux, intervention chirurgicale dans les trois mois précédents, présence d'une

maladie auto-immune, tabagisme, type de cancer, stade du cancer et traitements antinéoplasiques.

Afin d'atteindre l'objectif principal, les variables recueillies étaient qualitatives et dichotomiques. On y trouvait la récurrence de thrombose veineuse superficielle, l'extension de la thrombose veineuse superficielle, la progression vers une thrombose veineuse profonde, la progression vers une embolie pulmonaire et le décès. Toutes ces variables étaient évaluées 45 et 90 jours après la date du diagnostic initial de thrombose veineuse superficielle.

Pour l'objectif secondaire, les traitements prescrits ainsi que leur dose et leur durée étaient compilés. Lorsqu'une complication survenait, l'outil de collecte permettait d'indiquer si le patient recevait ou non un anticoagulant à ce moment. Afin de décrire la thrombose veineuse superficielle lors du diagnostic, sa longueur ainsi que l'emplacement de la veine atteinte ont été recueillis. Pour les effets indésirables, la présence d'un saignement majeur ou mineur ou de tout autre effet indésirable important était recueillie. Un saignement était considéré comme majeur s'il respectait la définition de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) pour les patients prenant des antithrombotiques et qui n'ont pas subi d'intervention chirurgicale¹⁸. Les saignements ne respectant pas les critères de l'ISTH étaient considérés comme mineurs. Les effets indésirables importants recueillis étaient ceux ayant engendré une hospitalisation. Pour décrire l'observance au traitement, la présence d'une note au dossier relevant une inobservance était collectée. Enfin, si une thrombopénie justifiant l'arrêt temporaire du traitement anticoagulant (plaquettes < 50 000/mL) conformément aux recommandations de l'American Society of Clinical Oncology survenait, l'information était recueillie¹⁹.

Analyses statistiques

Les logiciels IBM SPSS Statistics Premium^{MD} version 27.0 et Excel^{MD} ont été utilisés pour les analyses. Des analyses statistiques descriptives ont été effectuées afin de détailler les caractéristiques des sujets inclus ainsi que les thromboses veineuses superficielles au moment du diagnostic. Pour comparer les caractéristiques des patients ayant subi une complication thrombo-embolique à la suite de la thrombose veineuse superficielle de ceux n'en ayant pas eu, les mêmes statistiques descriptives ont été effectuées. Les variables qualitatives ont été présentées à l'aide de proportions et les variables quantitatives, à l'aide de moyennes et d'écarts types. Pour déterminer s'il existait des différences entre le groupe de patients ayant eu une complication et à ceux n'en ayant pas eu, le test de Student était appliqué aux variables quantitatives et le test exact de Fisher, aux variables qualitatives. Pour chacun des tests, le seuil de signification statistique était fixé à 5 %. Pour l'objectif principal et les objectifs secondaires, des analyses statistiques descriptives ont été menées. Les variables recueillies étaient qualitatives et ont été présentées à l'aide de proportions.

Résultats

Parmi les 242 dossiers de patients suivis à la clinique ambulatoire d'oncologie de l'IUCPQ-UL consultés, 54 respectaient les critères d'inclusion et d'exclusion. Tous les patients souffraient d'un cancer du poumon. Un patient a eu

deux thromboses veineuses superficielles à des moments distincts. Ainsi, 55 thromboses veineuses superficielles ont été retenues. Les patients exclus avaient principalement eu une échographie Doppler normale ($n = 90$) et d'autres avaient besoin d'une anticoagulation pour une indication autre que le traitement d'une thrombose veineuse superficielle ($n = 60$).

Le tableau I présente les caractéristiques des patients inclus. La majorité des patients avaient plus de 65 ans, étaient des hommes, avaient un score de l'Eastern Cooperative Oncology Group de 1 et présentaient un cancer du poumon non à petites cellules de stade IV traité à l'aide d'anticancéreux administrés par voie intraveineuse. Les caractéristiques des patients ayant connu une complication thrombo-embolique de leur thrombose veineuse superficielle à 90 jours par rapport à ceux n'en ayant pas eu étaient similaires, sauf pour le tabagisme (36 % *vs* 10 %, valeur de $p = 0,04$). Au moment du diagnostic initial, les thromboses veineuses superficielles se présentaient principalement dans les membres supérieurs et étaient d'une longueur de 5 cm ou plus. Les patients victimes d'une complication thrombo-embolique de leur thrombose veineuse superficielle avaient une prévalence supérieure de thrombose veineuse superficielle de 5 cm ou plus lors du diagnostic initial par rapport à ceux n'ayant pas eu de complications (100% *vs* 66 %, valeur de $p = 0,01$).

Le tableau II présente l'évolution des thromboses veineuses superficielles dans la population générale ainsi qu'en fonction des traitements entrepris. Concernant l'évolution des thromboses veineuses superficielles dans la population générale, 14 patients (25 %) ont eu au moins une complication thrombo-embolique et deux d'entre eux ont présenté de multiples complications (un patient a eu une extension et une récurrence de sa thrombose veineuse superficielle et un autre a eu une extension et une récurrence de sa thrombose veineuse superficielle ainsi qu'une thrombose veineuse profonde). Au total, 17 complications thrombo-emboliques sont survenues. Trois patients (5 %) ont subi une thrombose veineuse profonde, et aucun n'a souffert d'embolie pulmonaire. Des 14 patients ayant été victimes d'au moins une complication thrombo-embolique, neuf l'ont eu dans les 45 premiers jours. Six décès sont survenus dans l'intervalle de temps collecté. Toutefois, aucun n'était lié à une complication thrombo-embolique.

À propos des traitements, les pratiques étaient très hétérogènes. Ainsi, 15 approches différentes ont été constatées (voir l'annexe). Ces approches se démarquaient l'une de l'autre par le choix de traitement, la durée et la dose. En raison de l'hétérogénéité importante des traitements préconisés, les résultats ont été analysés de trois façons distinctes afin de former de plus grands groupes de comparaison et d'ainsi mieux répondre au premier objectif secondaire. L'évolution des patients a été analysée en fonction du choix de traitement, de la durée de l'anticoagulation et de l'intensité de la dose d'anticoagulant. Les résultats de chaque analyse sont présentés dans les tableaux II, III et IV respectivement.

Dans le tableau II, on peut constater que 44 patients (80 %) ont reçu initialement un anticoagulant. Des 14 patients ayant connu au moins une complication thrombo-embolique, 8 recevaient un anticoagulant lorsque la complication a été

diagnostiquée. Les patients ayant reçu une HFPM ont développé plus fréquemment une complication thromboembolique avec 10 des 28 patients (36 %). De ces 10 patients, 7 ont connu une complication thrombo-embolique bien qu'ils recevaient une HFPM à ce moment, dont un qui a développé une thrombose veineuse profonde. Deux des patients recevant du rivaroxaban (15 %) ont eu une complication thrombo-embolique ayant causé chacun une thrombose veineuse profonde. En outre, une thrombose

veineuse profonde est survenue pendant que le patient recevait le rivaroxaban. Seulement trois patients ont reçu le fondaparinux, et aucun n'a développé de complication thrombo-embolique. À propos des patients n'ayant pas reçu d'anticoagulant lors du diagnostic initial de thrombose veineuse superficielle, seulement deux (18 %) ont eu une complication thrombo-embolique. Ceux-ci présentaient une thrombose veineuse superficielle de 5 cm ou plus au moment du diagnostic initial.

Tableau I. Caractéristiques de la population générale selon l'évolution de la thrombose veineuse superficielle

Caractéristiques	Population générale (n = 55)	Population avec complication thrombo-embolique (n = 14)	Population sans complication thrombo-embolique (n = 41)	Valeur de p ^a
Âge (années), M ± ÉT	64,5 ± 8,8	65,2 ± 7,8	64,3 ± 9,2	0,71
Patients > 65 ans, n (%)	33 (60)	9 (64)	24 (59)	0,76
Hommes, n (%)	37 (67)	10 (71)	27 (66)	1,00
IMC (kg/m ²), M ± ÉT	28 ± 6,1	27,2 ± 4,4	28,3 ± 6,6	0,50
Obésité, n (%)	17 (31)	5 (36)	13 (32)	1,00
Antécédents de thrombose, n (%)	2 (4)	0 (0)	3 (7)	0,56
Antécédents de maladie auto-immune, n (%)	4 (7)	0 (0)	4 (10)	0,56
Contraception hormonale ou traitement de remplacement hormonal, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00
Intervention chirurgicale ≤ 3 mois, n (%)	5 (9)	0 (0)	5 (12)	0,31
Tabagisme actif, n (%)	9 (16)	5 (36)	4 (10)	0,04
ECOG, n (%) ^b				
0	14 (25)	4 (29)	10 (24)	0,74
1	32 (58)	8 (57)	24 (59)	1,00
2	7 (13)	2 (14)	5 (12)	1,00
3	1 (2)	0 (0)	1 (2)	1,00
4	1 (2)	0 (0)	1 (2)	1,00
Type de cancer, n (%) ^b				
CPNPC adénocarcinome	27 (49)	5 (36)	22 (54)	0,36
CPNPC épidermoïde	19 (35)	6 (43)	13 (32)	0,52
CPPC	4 (7)	2 (14)	2 (5)	0,27
Mésothéliome	2 (4)	1 (7)	1 (2)	0,45
Autres	3 (5)	0 (0)	3 (7)	0,56
Stade du cancer, n (%) ^b				
1	3 (5)	1 (7)	2 (5)	1,00
2	7 (13)	2 (14)	5 (12)	1,00
3	8 (15)	2 (14)	6 (15)	1,00
4	37 (67)	9 (64)	28 (68)	1,00
Voie d'administration du traitement anticancéreux, n (%) ^b				
Orale	2 (4)	0 (0)	2 (5)	1,00
Intraveineuse	53 (96)	14 (100)	39 (95)	1,00
Traitement antinéoplasique, n (%)				
Cisplatine	9 (16)	2 (14)	7 (17)	1,00
Carboplatine	18 (33)	5 (36)	13 (32)	1,00
Emplacement de la TVS, n (%) ^b				
Membre supérieur	42 (76)	12 (86)	30 (73)	0,48
Membre inférieur	13 (24)	2 (14)	11 (27)	0,48
TVS ≥ 5 cm, n (%)	41 (75)	14 (100)	27 (66)	0,01

Abréviations : CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; CPPC : cancer du poumon à petites cellules; ECOG : échelle de statut de performance du Eastern Cooperative Oncology Group; ÉT : écart type; IMC : indice de masse corporelle; M : moyenne; TVS : thrombose veineuse superficielle

^a Résultats obtenus à l'aide du test exact de Fisher ou du test de Student

^b Les pourcentages ayant été arrondis, le total peut ne pas correspondre à 100 %

Le tableau III illustre l'évolution des patients en fonction de la durée d'anticoagulation prescrite. Chez les patients recevant un traitement de moins de 45 jours, la durée moyenne de traitement était de 34 jours. Parmi ces derniers, cinq (25 %) ont subi des complications thrombo-emboliques, dont quatre pendant qu'ils recevaient toujours un anticoagulant, y compris un patient ayant subi une thrombose veineuse profonde. Cinq patients recevant un traitement de 45 jours (26 %) ont développé des complications thrombo-emboliques, dont deux pendant qu'ils recevaient toujours un anticoagulant. De ces cinq patients, deux ont subi une thrombose veineuse profonde, dont l'une pendant le traitement anticoagulant. Enfin, deux des cinq patients recevant un traitement de plus de 45 jours (40 %) ont connu des complications thrombo-emboliques dans les 45 premiers jours.

Le tableau IV illustre l'évolution des patients en fonction de la dose d'anticoagulant prescrite au moment du diagnostic. La majorité des patients ont reçu une dose réduite. Seulement six ont reçu une dose thérapeutique, et ils avaient tous une thrombose veineuse superficielle de 5 cm ou plus initialement; trois (50 %) ont eu une complication thrombo-embolique se traduisant par des extensions de thrombose veineuse superficielle survenues pendant qu'ils recevaient un anticoagulant.

Aucun effet indésirable n'a engendré d'hospitalisation. Aucun saignement majeur n'est survenu. Cinq saignements mineurs ont été signalés chez les patients prenant un anticoagulant, soit chez un patient (8 %) prenant le rivaroxaban, chez deux patients (12 %) recevant l'énoxaparine et chez deux patients (18 %) prenant la daltéparine. Tous les saignements ont été signalés dans les 45 premiers jours suivant le diagnostic de

thrombose veineuse superficielle. Quant à la dose, quatre patients (11 %) recevant une dose réduite et un (17 %) recevant une dose thérapeutique ont mentionné un saignement mineur.

En ce qui a trait à l'observance aux traitements, un patient avait eu une inobservance inscrite dans les notes d'évolution deux semaines après le début du traitement. Le patient a mentionné à l'équipe avoir des oublis occasionnels avec sa prise du rivaroxaban, mais n'a pas subi de complication thrombo-embolique. Trois patients ont dû arrêter temporairement leur traitement anticoagulant en raison d'une thrombopénie (plaquettes < 50 000/mL). Un des trois patients a eu une extension de sa thrombose veineuse superficielle dans les jours suivants.

Discussion

Dans cette étude rétrospective, l'évolution des thromboses veineuses superficielles chez les patients atteints d'un cancer a été évaluée. Plusieurs patients ont présenté des complications thrombo-emboliques mineures, comme des récurrences et des extensions de thrombose veineuse superficielle. La majorité des traitements prescrits ont été des HFPM à dose réduite. Les complications sont principalement survenues dans les 45 premiers jours, la plupart pendant que les patients étaient sous anticoagulant.

Parmi les 55 thromboses veineuses superficielles, 17 ont mené à des complications thrombo-emboliques. Les patients ayant développé au moins une complication thrombo-embolique présentaient plusieurs caractéristiques du groupe sans complications (tableau I). Notamment, l'utilisation de cisplatine et carboplatine, étant deux

Tableau II. Description de l'évolution des thromboses veineuses superficielles dans l'ensemble de la population et selon le traitement entrepris

Variables	Population générale n (%)	Rivaroxaban n (%)	HFPM n (%)	Énoxaparine n (%)	Daltéparine n (%)	Fondaparinux n (%)	Aucun traitement n (%)	AINS + compresses n (%)
Total de patients	55 (100)	13 (100)	28 (100)	17 (100)	11 (100)	3 (100)	10 (100)	1 (100)
TVS ≥ 5 cm	41 (75)	11 (85)	22 (79)	13 (76)	9 (82)	3 (100)	5 (50)	0 (0)
Composite de complications thrombo-emboliques à 90 jours								
Aucune complication	41 (75)	11 (85)	18 (64)	12 (71)	6 (55)	3 (100)	8 (80)	1 (100)
Au moins une complication	14 (25)	2 (15)	10 (36)	5 (29)	5 (45)	0 (0)	2 (20)	0 (0)
Récurrence de TVS								
45 jours	3 (5)	1 (8)	2 (7)	2 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
90 jours	5 (9)	1 (8)	4 (14)	3 (18)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Extension de TVS								
45 jours	7 (13)	1 (8)	5 (18)	2 (12)	3 (27)	0 (0)	1 (10)	0 (0)
90 jours	9 (16)	1 (8)	6 (21)	2 (12)	4 (36)	0 (0)	2 (20)	0 (0)
Progression en TVP								
45 jours	2 (4)	1 (8)	1 (4)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
90 jours	3 (5)	2 (15)	1 (4)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Statut d'anticoagulation lors des complications thrombo-emboliques								
Traitement AC actif	8 (15)	1 (8)	7 (25)	4 (24)	3 (27)	0 (0)	SO	SO
Traitement AC terminé	4 (7)	1 (8)	3 (11)	1 (6)	2 (18)	0 (0)	SO	SO
Patient n'a jamais été traité par un AC	2 (4)	SO	SO	SO	SO	SO	2 (20)	0 (0)

Abréviations : AC : anticoagulant; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien; HFPM : héparine de faible poids moléculaire; SO : sans objet; TVP : thrombose veineuse profonde; TVS : thrombose veineuse superficielle

antinéoplasiques associés à une augmentation des thromboembolies veineuses utilisés fréquemment chez les patients inclus, était retrouvée dans chaque groupe avec des prévalences similaires¹¹. Plusieurs facteurs de risque associés aux complications thrombo-emboliques n'étaient pas plus fréquents dans le groupe ayant connu ce type de complications. Ce résultat peut s'expliquer par le faible nombre de patients inclus et par le fait que tous les patients étaient atteints d'un cancer, ce qui en soi constitue un

facteur de risque considérable de complications thrombo-emboliques^{4,17}. Les seules caractéristiques retrouvées plus fréquemment chez les patients ayant subi des complications thrombo-emboliques sont le tabagisme (valeur de $p = 0,04$) et une thrombose veineuse superficielle de 5 cm ou plus au moment du diagnostic (valeur de $p = 0,01$), ce qui constituerait un risque accru de complications chez ces patients. Ainsi, il semble d'autant plus important d'appliquer, chez les patients atteints de cancer, la recommandation de

Tableau III. Description de l'évolution des thromboses veineuses superficielles en fonction de la durée prescrite d'anticoagulation

Variables	AC < 45 jours n (%)	AC 45 jours n (%)	AC > 45 jours n (%)
Total de patients	20 (100)	19 (100)	5 (100)
TVS ≥ 5 cm	14 (70)	17 (89)	5 (100)
Composite de complications thrombo-emboliques à 90 jours			
Aucune complication	15 (75)	14 (74)	3 (60)
Au moins une complication	5 (25)	5 (26)	2 (40)
Récurrence de TVS			
45 jours	1 (5)	1 (5)	1 (20)
90 jours	2 (10)	2 (11)	1 (20)
Extension de TVS			
45 jours	2 (10)	2 (11)	2 (40)
90 jours	2 (10)	3 (16)	2 (40)
Progression en TVP			
45 jours	1 (5)	1 (5)	0 (0)
90 jours	1 (5)	2 (11)	0 (0)
Statut d'anticoagulation lors des complications thrombo-emboliques			
Traitement AC actif	4 (20)	2 (11)	2 (40)
Traitement AC terminé	1 (5)	3 (16)	0 (0)

Abréviations : AC : anticoagulant; TVP : thrombose veineuse profonde; TVS : thrombose veineuse superficielle

Tableau IV. Description de l'évolution des thromboses veineuses superficielles en fonction de la dose prescrite d'anticoagulation

Variables	Dose réduite n (%)	Dose thérapeutique n (%)
Total de patients	38 (100)	6 (100)
TVS ≥ 5 cm	30 (79)	6 (100)
Composite de complications thrombo-emboliques à 90 jours ^a		
Aucune complication	28 (74)	3 (50)
Au moins une complication	9 (24)	3 (50)
Récurrence de TVS		
45 jours	3 (8)	0 (0)
90 jours	5 (13)	0 (0)
Extension de TVS		
45 jours	3 (8)	3 (50)
90 jours	4 (11)	3 (50)
Progression en TVP		
45 jours	2 (5)	0 (0)
90 jours	3 (8)	0 (0)
Statut d'anticoagulation lors des complications thrombo-emboliques		
Traitement AC actif	5 (13)	3 (50)
Traitement AC terminé	4 (11)	0 (0)

Abréviations : AC : anticoagulant; TVP : thrombose veineuse profonde; TVS : thrombose veineuse superficielle

^a Les pourcentages ayant été arrondis, le total peut ne pas correspondre à 100 %

Thrombose Canada d'utiliser un anticoagulant chez tous les patients dont la thrombose veineuse superficielle est de 5 cm ou plus². À propos du tabagisme, ce résultat souligne le risque accru de thrombo-embolie chez les fumeurs, ce qui a déjà été mentionné dans la littérature²⁰.

À propos de l'objectif principal, une majorité de patients n'ont pas eu de complications thrombo-emboliques. Toutefois, un nombre important, soit 14 (25 %), ont connu au moins une complication thrombo-embolique à la suite du diagnostic de thrombose veineuse superficielle (tableau II). Il est toutefois rassurant de savoir que la majorité des complications étaient des récurrences et des extensions de thrombose veineuse superficielle. Des 14 patients ayant développé au moins une complication, 8 recevaient un traitement anticoagulant au moment de la complication, dont deux des trois patients ayant développé une thrombose veineuse profonde. Par ailleurs, 12 des 17 complications thrombo-emboliques, sont survenues dans les 45 premiers jours. Ainsi, ces résultats soulignent l'importance d'effectuer un suivi auprès des patients, particulièrement dans les premières semaines, même si un anticoagulant est commencé.

À notre connaissance, une seule autre étude descriptive a évalué l'évolution des patients atteints d'un cancer présentant une thrombose veineuse superficielle. Le traitement le plus fréquent dans cette étude était aussi une HFPM. Comme nos résultats, ceux de cette étude montrent que les principales complications thrombo-emboliques observées étaient des extensions et des récurrences de thrombose veineuse superficielle survenues chez 11 % des patients après 90 jours et que les complications thrombo-emboliques pouvaient survenir durant la prise d'un anticoagulant²¹.

Nos résultats sur les incidences de thrombose veineuse profonde chez la clientèle oncologique ressemblent à ceux de l'étude SURPRISE. Dans l'étude SURPRISE, des 45 patients atteints d'un cancer, 6,7 % avaient eu une thrombose veineuse profonde après 90 jours contre 5 % dans notre étude¹⁴. On se serait attendu que l'incidence de thrombose veineuse profonde soit plus élevée dans notre étude puisque les patients n'ont pas tous reçu un traitement anticoagulant comparativement aux patients de l'étude SURPRISE. Toutefois, cette dernière n'incluait que des patients présentant une thrombose veineuse superficielle de 5 cm ou plus alors que, parmi les patients de notre étude, 15 % présentaient une thrombose veineuse superficielle de moins de 5 cm et 10 % présentaient une thrombose veineuse superficielle dont la longueur ne pouvait être obtenue à l'échographie Doppler. C'est ce qui expliquerait potentiellement la différence observée. Les études CALISTO et SURPRISE n'ont signalé aucune embolie pulmonaire chez l'ensemble des patients recevant un traitement anticoagulant^{13,14}. Bien que notre population à l'étude soit différente, nos résultats vont dans le même sens et semblent indiquer que le risque d'embolie pulmonaire à la suite d'un diagnostic de thrombose veineuse superficielle demeure faible, même chez les patients atteints de cancer.

Concernant les traitements entrepris, il est possible de constater qu'il existe une grande hétérogénéité dans les prises en charge préconisées. Bien que le recours aux anticoagulants ait été favorisé lors de la révision de la pratique locale en septembre 2016, 11 des 55 patients de l'étude n'ont pas reçu

d'anticoagulant au moment du diagnostic de thrombose veineuse superficielle, dont cinq mesuraient 5 cm ou plus. Chez les patients ayant reçu un anticoagulant, plusieurs en ont pris moins longtemps ou plus longtemps que 45 jours. De plus, plusieurs ont reçu des doses thérapeutiques. Pour la période étudiée, ces durées et ces doses n'étaient pas appuyées par les lignes directrices du CHEST¹⁵.

Lorsque les choix de traitement sont mis en relation avec l'objectif principal, on voit que l'incidence la plus élevée de complications thrombo-emboliques est survenue chez les patients ayant reçu une HFPM (tableau II). Les résultats indiquent que 10 des 28 patients (36 %) recevant une HFPM ont présenté une complication thrombo-embolique, dont sept qui recevaient toujours le traitement au moment de la complication. Comme 18 des 28 patients ayant reçu une HFPM ont eu des traitements de moins de 45 jours, un traitement trop court pourrait être à l'origine de ce résultat. Or, des cinq patients ayant pris le traitement moins de 45 jours et ayant subi une complication, seulement un a présenté une complication thrombo-embolique après la fin de son traitement d'HFPM. Les quatre autres ont présenté une complication pendant qu'ils prenaient leur HFPM. Ces résultats semblent donc indiquer qu'un traitement par une HFPM présenterait une incidence supérieure de complications thrombo-emboliques par rapport au fondaparinux et au rivaroxaban, sans égard à la durée de traitement. CHEST recommande d'ailleurs de privilégier le fondaparinux par rapport aux HFPM à la lumière des données actuelles¹⁶.

Parmi les autres résultats liés à l'évolution des patients selon le traitement choisi, deux résultats inattendus ont été obtenus. Premièrement, les patients recevant le rivaroxaban ont connu plus de thrombose veineuse profonde que ceux prenant une HFPM, soit 15 % et 4 % respectivement (tableau II). Bien que les HFPM n'aient jamais été associées à une diminution des thromboses veineuses profondes à la suite d'un diagnostic de thrombose veineuse superficielle, le rivaroxaban quant à lui ne serait pas inférieur au fondaparinux et réduirait l'incidence de thrombose veineuse profonde¹². Ce résultat semble contraire aux données de la littérature. Toutefois, étant donné le faible nombre de patients dans cette étude, le hasard pourrait être à l'origine de cette divergence. Deuxièmement, les patients n'ayant pas reçu de traitement anticoagulant ont eu moins de complications thrombo-emboliques que ceux ayant reçu une HFPM. Ce résultat pourrait s'expliquer en partie par le fait que la moitié des patients n'ayant pas reçu de traitement anticoagulant présentaient une thrombose veineuse superficielle de moins de 5 cm alors que la majorité des patients recevant une HFPM (79 %) avaient une thrombose de 5 cm ou plus.

Lorsque la durée de traitement a été mise en relation avec l'objectif principal, on se serait attendu qu'un traitement anticoagulant de moins de 45 jours présente une incidence plus élevée de complications thrombo-emboliques par rapport aux durées plus longues. Or, les résultats obtenus ne vont pas en ce sens puisque l'incidence des complications thrombo-emboliques à 90 jours est respectivement de 25 %, de 26 % et de 40 % pour les durées de traitement de moins de 45 jours, de 45 jours et de plus de 45 jours (tableau III). Par ailleurs, bien que cinq complications soient survenues chez les patients recevant un anticoagulant pendant moins de 45 jours, quatre patients ont présenté la complication alors qu'ils recevaient

toujours le traitement mentionné précédemment. Ainsi, un traitement plus court ne semble pas être la cause des complications thrombo-emboliques observées. Pour les traitements de plus de 45 jours, les cinq patients de ce groupe avaient tous reçu un anticoagulant pendant au moins 90 jours. Aucune complication n'est survenue entre le 46^e et le 90^e jour, ce qui semble indiquer qu'une durée plus longue pourrait réduire les complications plus tardives. Cette hypothèse était d'ailleurs aussi soulevée par les auteurs de l'étude SURPRISE à partir de leurs résultats¹⁴.

En ce qui concerne l'effet de la dose des anticoagulants utilisés, trois des six patients ayant reçu des doses thérapeutiques ont présenté une complication thrombo-embolique (tableau IV). Ces trois complications sont toutes survenues pendant le traitement anticoagulant, et la complication a été dans les trois cas une extension de la thrombose veineuse superficielle. Ainsi, malgré une dose thérapeutique, une complication thrombo-embolique peut survenir.

À propos de la tolérance aux traitements anticoagulants, aucune hospitalisation n'a été associée au traitement, aucun saignement majeur n'a été signalé et un faible nombre de saignements mineurs a été répertorié. Les traitements ont ainsi été bien tolérés. Concernant l'adhésion, seulement un cas d'inobservance a été signalé. Il faut toutefois souligner que les résultats concernant l'adhésion et les saignements mineurs sont potentiellement sous-estimés, car ils ne sont pas toujours consignés systématiquement dans les notes au dossier.

À la lumière de nos résultats, il semble raisonnable de revoir la pratique locale en la faisant reposer sur les données actuelles. Les HFPM étant le choix de traitement le plus fréquent, elles n'ont jamais été associées à une réduction de l'incidence de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire comparativement au fondaparinux et au rivaroxaban¹². Ainsi, le fondaparinux ou le rivaroxaban devrait être préconisé lorsqu'un anticoagulant est nécessaire. Les recommandations 2021 du CHEST vont d'ailleurs dans ce sens¹⁶. Quant à la durée de traitement à privilégier, elle devrait être de 45 jours conformément aux recommandations des lignes directrices de Thrombose Canada et du CHEST^{2,16}. En pratique, l'accessibilité et la simplicité d'utilisation du fondaparinux (2,5 mg) ressemblent à celles des HFPM. Les deux sont remboursés par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et s'administrent chacun une fois par jour par voie sous-cutanée. Comme solution par voie orale, le rivaroxaban (10 mg) pris une fois par jour est intéressant. Il n'est toutefois pas remboursé par la RAMQ pour le traitement de la thrombose veineuse superficielle.

La principale force de cette étude est qu'elle apporte de nouvelles données concernant l'évolution des thromboses veineuses superficielles chez les patients atteints d'un cancer. Les résultats obtenus permettront d'ailleurs d'améliorer la pratique locale et de fournir de meilleurs soins aux patients.

Plusieurs limites sont à souligner. D'abord, le devis descriptif ne permet pas d'établir le meilleur traitement à préconiser

chez les patients atteints de cancer. D'autres études comparatives sont requises pour répondre à cette question. Le faible nombre de patients de l'étude favorise quant à lui l'effet du hasard sur nos résultats. Certains facteurs de confusion n'ayant pas été pris en compte pourraient aussi avoir influencé nos résultats. Enfin, comme il s'agit d'une étude rétrospective, il est possible que certains résultats soient sous-estimés si certaines données recueillies n'étaient pas consignées au dossier des patients.

Les résultats obtenus seront utiles pour les cliniciens de l'IUCPQ-UL. Ils semblent d'ailleurs indiquer un besoin de revoir la pratique locale. Bien que notre patientèle regroupe uniquement des patients atteints de cancer du poumon, d'autres centres d'oncologie pourraient s'inspirer de la présente étude pour évaluer leur pratique locale afin de l'améliorer.

Conclusion

Le quart des patients atteints de cancer ayant présenté une thrombose veineuse superficielle ont subi une complication thrombo-embolique, principalement des extensions et des récurrences de thrombose veineuse superficielle. La plupart des complications sont survenues dans les 45 jours suivant le diagnostic initial et pendant que les patients étaient sous traitement anticoagulant. Nos résultats soulignent l'importance d'assurer le suivi des patients atteints d'un cancer qui présentent une thrombose veineuse superficielle afin d'en assurer la bonne évolution, même si un anticoagulant est commencé. Parmi les traitements prescrits, la majorité des patients ont reçu une HFPM et très peu ont reçu le fondaparinux, un traitement dont l'efficacité contre les thromboses veineuses superficielles est pourtant davantage appuyée par des données probantes. Afin de standardiser et de faciliter la prise en charge des patients présentant une thrombose veineuse superficielle, la création d'une ordonnance préimprimée sera envisagée. Par la suite, une étude subséquente pourrait avoir lieu afin d'évaluer l'évolution des patients recevant des traitements qui reflètent mieux les recommandations actuelles.

Annexe

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

Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement lié au présent article.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Julie Méthot est rédactrice adjointe de *Pharmactuel*. Les auteurs n'ont déclaré aucun autre conflit d'intérêts lié à cet article.

Références

- Decousus H, Frappe P, Accassat S, Bertoletti L, Buchmuller A, Seffert B et coll. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:275-84.
- Thrombose Canada. Thrombophlébite superficielle et thrombose veineuse superficielle. (29 août 2020). [en ligne] https://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2021/02/47.-Thrombophlébite-superficielle_thrombose-veineuse-superficielle_29Aug2020.pdf (site visité le 3 octobre 2021).
- van Langevelde K, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Increased risk of venous thrombosis in persons with clinically diagnosed superficial vein thrombosis: Results from the mega study. *Blood* 2011;118:4239-41.
- Beyer-Westendorf J. Controversies in venous thromboembolism: To treat or not to treat superficial vein thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:223-30.
- Quenet S, Laporte S, Décousus H, Leizorovicz A, Epinat M, Mismetti P. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2003;38:944-9.
- Gade IL, Braekkan SK, Naess IA, Hansen JB, Cannegieter SC, Overvad K et coll. The impact of initial cancer stage on the incidence of venous thromboembolism: The Scandinavian thrombosis and cancer (stac) cohort. *J Thromb Haemost* 2017;15:1567-75.
- Ogren Mats M. Trousseau's syndrome—What is the evidence? A population-based autopsy study. *Thromb Haemost* 2006;95:541-5.
- Oppelt P, Betbadal A, Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vasc Med* 2015;20:153-61.
- Ploton G, Pistorius MA, Raimbeau A, Denis Le Seve J, Bergere G, Ngohou C et coll. A stroke cohort study of 755 deep and superficial upper-extremity vein thrombosis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e18996.
- Baumann Kreuziger Lisa L. Epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of catheter-related thrombosis in children and adults. *Thrombosis Research* 2017;157:64-71.
- Grover SP, Hisada YM, Kasthuri RS, Reeves BN, Mackman N. Cancer therapy-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41:1291-305.
- Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD004982.
- Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B et coll. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-32.
- Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, Rabe E, Weitz JI, Jerseemann K et coll. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: The open-label, randomised, non-inferiority surprise phase 3b trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e105-e13.
- 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, 9^e éd. : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-e96S.
- Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ et coll. Executive summary: Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the chest guideline and expert panel report. *Chest* 2021;160:2247-59.
- Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:464-74.
- Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.
- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI et coll. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: Asco clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:496-520.
- Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, Zeng WT, Zheng DD, Dong YG et coll. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001515.
- Ghenassia-Fouillet L, Morel A, Frappe P, Le Hello C, Lerche V, Sevestre MA et coll. Management of superficial venous thrombosis in unevaluated situations: Cancer, severe renal impairment, pregnancy and post-partum. *Phlebology* 2021;36:464-72.

Abstract

Objective: To describe the course of superficial venous thromboses 45 and 90 days after initial diagnosis in cancer patients receiving one or more antineoplastics.

Methodology: A retrospective descriptive study conducted at the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval in oncology clinic patients with superficial venous thrombosis between September 2016 and April 2021. The patients' outcomes and treatments were collected.

Results: Fifty-five cases of superficial venous thrombosis were included. One-fourth of the patients experienced at least one complication following their superficial venous thrombosis, mainly recurrence and extension of superficial venous thrombosis. Three deep-vein thromboses were reported. No pulmonary embolisms were reported, nor were any deaths associated with a complication of deep-vein thrombosis. Most of the complications occurred within 45 days of initial diagnosis ($n = 9$). Most of the patients were receiving an anticoagulant when the complication occurred ($n = 8$). The treatment most commonly initiated was reduced-dose, low-molecular-weight heparin.

Conclusion: Thromboembolic complications were frequent but mostly minor. They occurred mainly within the first 45 days, even in patients taking an anticoagulant. Most of the treatments prescribed were not in line with the current recommendations. Thus, it will be possible to revise local practice to better reflect the current data.

Keywords: Anticoagulant, cancer, complication, superficial venous thrombosis, treatment

Annexe

Revue du traitement de la thrombose veineuse superficielle à la clinique d'oncologie ambulatoire de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval. *Pharmactuel* 2022;55:238-246.

Tableau I. Sommaire des traitements entrepris au moment du diagnostic de la thrombose veineuse superficielle

	Rivaroxaban		Énoxaparine		Daltéparine		Fondaparinux	AINS + compresse	Aucun traitement
	10 mg	15 mg	Réduite	Thérapeutique	Réduite	Thérapeutique	2,5 mg		
Durée d'AC (jours)									
Moins de 45	1	0	13	0	4	1	1	S0	S0
45	11	1	2	1	2	0	2	S0	S0
Plus de 45	0	0	1	0	0	4	0	S0	S0
Total	12	1	16	1	6	5	3	1	10

Abréviations : AC : anticoagulant; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien; S0 : sans objet

Compatibilité physique de l'acétaminophène injectable avec 102 autres médicaments lors d'une administration en Y

Maria Macoviciuc¹, Christina Nguyen², B.Pharm. M.Sc., Jean-Marc Forest², B.Pharm., DPH, M.Sc., Grégoire Leclair³, B.Pharm., Ph.D.

¹Candidate au Pharm.D. au moment de la rédaction, stage STOP, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacien, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

³Professeur titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 19 mars 2022; Accepté après révision par les pairs le 20 juillet 2022

Résumé

Objectif : Déterminer la compatibilité physique de l'acétaminophène injectable avec 102 autres médicaments lors d'une administration en Y.

Méthode : L'acétaminophène (10 mg/mL) a été associé (ratio 1:1) à 102 médicaments injectables non dilués à température ambiante. Chaque préparation a été faite en double. Le premier échantillon a été soumis à une évaluation visuelle à l'œil nu, puis à un test de dénombrement de particules par obscurcissement de la lumière à l'aide d'un compteur de particules immédiatement après le mélange. Les deux tests ont été répétés quatre heures plus tard avec le deuxième échantillon. Un mélange était considéré comme incompatible s'il y avait un changement d'apparence visuelle (précipité, changement de couleur, turbidité, viscosité, formation de bulles de gaz) ou s'il ne répondait pas à la norme USP <788> 1.B à tout moment durant l'expérience.

Résultats : En tout, 93 des 102 médicaments testés se sont avérés compatibles avec l'acétaminophène injectable sur le plan visuel et selon le décompte de particules. L'incompatibilité de six autres médicaments a été déterminée par examen visuel directement à la suite d'une incompatibilité grossière. Deux autres médicaments semblaient compatibles, mais ne répondaient pas à la norme USP <788> 1.B. Ils ont donc été classés incompatibles. La cyclosporine n'a pas pu être analysée correctement, car sa grande viscosité empêchait d'en établir la compatibilité.

Conclusion : Parmi les 102 médicaments testés, 93 se sont révélés physiquement compatibles et neuf, incompatibles ou considérés comme tels. Il faut cependant garder en tête que seuls les critères physiques ont été pris en compte dans cette étude.

Mots-clés : Acétaminophène, administration en Y, compatibilité, paracétamol

Introduction

L'acétaminophène, aussi appelé paracétamol, un antipyrétique et analgésique non opioïde, est indiqué dans le soulagement de la fièvre et de la douleur, seul ou avec d'autres agents¹. Il est offert au Canada sous forme orale, intra rectale et, depuis septembre 2019, sous forme injectable². Pour le moment, l'utilisation de l'acétaminophène injectable au Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine est restreinte à des indications spécifiques, telles que la douleur de modérée à importante chez les patients dont l'absorption entérale est compromise ou lorsqu'il existe un bienfait clinique potentiel à un début d'action plus rapide.

L'acétaminophène injectable est significativement beaucoup plus cher que les autres formes, mais présente quelques avantages, dont un début d'action plus rapide, une biodisponibilité plus élevée et plus fiable (en évitant

certaines variabilités interindividuelles) et la possibilité d'être administrée quand la voie entérale n'est pas possible^{1,3}. La littérature comporte certaines données sur la compatibilité de l'acétaminophène en injection lors d'administrations en Y, mais elles sont incomplètes. En outre, elles ont été établies, pour la plupart, pour des produits qui ne sont pas commercialisés au Canada pour le moment et qui contiennent des excipients différents de ceux que l'on trouve dans le produit offert ici, ce qui pourrait influencer la compatibilité physique^{2,4-9}. Étant donné le contexte d'utilisation de l'acétaminophène injectable, il est pertinent d'effectuer une étude pour vérifier la compatibilité du produit lors d'une administration en Y. La présente étude porte donc sur la compatibilité de l'acétaminophène injectable avec 102 autres médicaments administrés par voie intraveineuse. L'étude comprenait un examen visuel ainsi qu'un décompte de particules par obscurcissement à l'aide d'un compteur de particules.

Pour toute correspondance : Jean-Marc Forest, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, CANADA; Téléphone : 514 345-4603; Courriel : jean-marc.forest.hsj@ssss.gouv.qc.ca

Méthode

Matériel

L'acétaminophène (Avir, lot 2090001) employé dans l'étude se présente en sacs de 100 mL contenant 10 mg/mL d'acétaminophène prêt à l'administration intraveineuse. Le médicament a été prélevé directement du sac, sans dilution supplémentaire.

L'acétaminophène injectable a été mélangé successivement à 102 autres médicaments. Les médicaments nécessitant une reconstitution ont été préparés avec de l'eau stérile pour injection USP (Pfizer, lot 14275DK), sauf quand la monographie indiquait de prendre du chlorure de sodium 0,9 % (Hospira, lot 19-094-DK). La majorité des médicaments ont été utilisés à leur concentration maximale, initiale ou originale, c'est-à-dire selon la concentration commerciale de départ, sans dilution supplémentaire, afin de simuler le risque maximal d'interaction potentielle. Certains antibiotiques (ampicilline, céfazoline, céfotaxime, céfoxitine, ceftazidime, ceftriaxone, céfuroxime et cloxacilline) ont été dilués à une concentration exacte de 100 mg/mL avec de l'eau stérile pour injection selon la pratique en cours au CHU Sainte-Justine. Cette pratique a pour but de simplifier le calcul des doses pédiatriques. L'amphotéricine B liposomale (Ambisome^{MD}), quant à elle, a plutôt été diluée à une concentration de 2 mg/mL dans le dextrose 5 %, car la concentration originale de 4 mg/mL était trop opaque (empêchant la lecture par le compteur de particules) et n'est pas utilisée directement auprès des patients.

Tous les médicaments ont été prélevés et mélangés à l'aide de seringues stériles pour injection en polypropylène (BD Luer-lock) de 30 mL. Les médicaments fournis en ampoules de verre ont été prélevés avec des aiguilles filtrantes munies d'un filtre de 5 µm, afin d'éviter de confondre les débris de verre avec des particules de précipité. Les autres médicaments fournis en fioles ou en seringues ont été prélevés avec des aiguilles stériles classiques.

Solutions tests

Tous les tests ont été effectués à température ambiante contrôlée ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) dans une salle climatisée. Toutes les manipulations avec le compteur de particules ont été menées sous une hotte de laboratoire afin de réduire le plus possible la contamination par l'air, conformément à la norme USP <788>¹⁰. Au début de la première journée, un test de contrôle a été fait selon les recommandations du fabricant afin d'assurer la conformité de l'environnement et de l'appareil calibré¹⁷. Cinq échantillons d'eau purifiée ont été testés afin de calculer le nombre total de particules de 10 µm ou plus. Selon la norme USP <788>, ce nombre ne doit pas dépasser 25. Dans le cas contraire, les opérations de nettoyage doivent être effectuées de nouveau jusqu'à l'obtention d'un environnement propice aux tests de compatibilité¹⁰. Au début de chaque journée, un rinçage de l'appareil et un test de contrôle avec de l'eau purifiée ont été effectués pour s'assurer que l'environnement demeure propice à l'expérience. Si un nombre élevé de particules était présent dans l'échantillon d'eau purifiée, plusieurs rinçages supplémentaires et un changement de la verrerie ont eu lieu. Deux tests aux temps « zéro » et « quatre heures » ont été faits avec 20 mL d'acétaminophène seul afin de garantir la conformité initiale du produit.

Tous les échantillons ont été préparés en double en mélangeant 10 mL d'acétaminophène à 10 mL de chaque médicament à tester par inversion manuelle des seringues. Le nombre d'inversions pour assurer un mélange homogène était variable selon la miscibilité du mélange et était suivi d'un examen visuel sur fond blanc et noir sous lumière fluorescente et naturelle. Toute observation pertinente évoquant une incompatibilité physique (formation d'un précipité ou de bulles de gaz, changement de couleur, de turbidité ou de viscosité) était notée. Pour évaluer la viscosité, l'observateur agissait légèrement le mélange et observait le comportement. Ce test était répété après une heure et après quatre heures pour tous les médicaments. Les médicaments jugés incompatibles à l'examen visuel n'ont pas été testés avec le compteur de particules afin d'éviter d'endommager inutilement l'appareil. Pour les médicaments jugés compatibles à l'examen visuel, un des échantillons était testé immédiatement après le mélange et l'autre, quatre heures plus tard pour vérifier qu'il était toujours compatible à ce moment. Bien que l'acétaminophène injectable soit administré habituellement sur un délai de 15 minutes chez l'adulte, une plage de quatre heures permet de simuler, avec un léger excès, le temps de contact maximal que pourraient avoir deux médicaments lors d'une injection en Y¹¹⁻¹⁴. Ce temps d'administration correspond à celui des injections simultanées à très faible débit parfois administrées aux nouveau-nés prématurés¹¹⁻¹⁴. La durée de séjour maximale dans les tubulures de deux médicaments administrés en Y est d'environ trois heures dans ces cas¹¹⁻¹⁴.

Définition de compatibilité

Dans la présente étude, la compatibilité visuelle était établie par l'absence de changements visibles à l'œil nu au temps initial ainsi qu'après une heure et après quatre heures, soit changement de couleur, augmentation de la turbidité ou de la viscosité et formation de précipité ou de bulles de gaz, selon l'observateur.

La compatibilité physique était assurée de manière normative à l'aide du compteur de particules LS-20 (Lighthouse Worldwide Solutions, Medford, Orégon, É.-U.). Cet appareil répond à la norme USP <788> pour les tests de décompte de particules par obscurcissement de la lumière¹⁵. La norme recommande de prélever quatre portions d'au moins 5 mL, d'éliminer la première lecture et de faire la moyenne des trois dernières afin de déterminer la compatibilité¹⁰. Dans cette étude, des échantillons de 20 mL en seringue étaient utilisés après le retrait du plongeur. Plus spécifiquement, une part de 4 mL était prélevée pour le rinçage initial de l'appareil, suivie de trois échantillons de 5 mL pour l'analyse, laissant 1 mL dans la seringue à la fin du test pour éviter l'aspiration de bulles d'air pouvant fausser les résultats^{11-14,16}. Cette méthode facilite les manipulations et réduit la quantité de médicaments nécessaires^{11,12,14}. Les fonctions de l'appareil produisant des données cumulatives et normalisées ont été appliquées, ce qui a permis d'analyser directement le nombre de particules par millilitre¹⁷. Pour les volumes de moins de 100 mL, la norme USP <788> 1.B doit être utilisée. Elle permet, au plus, 6000 particules d'une taille égale ou supérieure à 10 µm et au plus 600 particules d'une taille égale ou supérieure à 25 µm, en moyenne, par récipient¹⁰. Comme le volume testé dans cette étude était de 20 mL, le nombre permis de particules était d'au plus 300 particules/mL d'une taille égale

ou supérieure à 10 µm et d'au plus 30 particules/mL d'une taille égale ou supérieure à 25 µm en moyenne^{11,13,14,16,18}. Les mélanges ont été considérés comme compatibles s'ils respectaient les deux critères énoncés précédemment.

Résultats

Parmi les 102 médicaments testés, 93 ont été considérés comme physiquement compatibles avec l'acétaminophène (tableau I). Ces médicaments ne se sont pas révélés incompatibles à l'examen visuel et respectaient le seuil limite établi par la norme USP <788> 1.B au temps initial et quatre heures plus tard. Au temps initial, le nombre moyen de particules de 10 µm et plus contenu dans les mélanges jugés compatibles était de 1,3 à 215,1 tandis que le nombre moyen de particules par millilitre de 25 µm et plus était de 0,0 à 10,9. Après quatre heures, le nombre moyen de particules de 10 µm et plus par millilitre variait de 0,3 à 52,9 tandis que le nombre moyen de particules de 25 µm et plus par millilitre allait de 0,0 et à 11,5.

Neuf autres médicaments ont été considérés comme physiquement incompatibles avec l'acétaminophène injectable (tableau II), dont six étaient aussi jugés incompatibles à l'examen visuel (trois par formation de précipités et trois par apparition de turbidité). Deux autres médicaments étaient visuellement compatibles, mais ne respectaient pas le nombre maximal de particules permis par la norme USP <788> 1.B. Enfin, la cyclosporine n'a pu être analysée à l'aide du compteur de particules, car le mélange était trop visqueux, malgré la dilution 1:1 avec l'acétaminophène. Comme déjà mentionné, les médicaments ayant été déclarés visuellement incompatibles n'ont pas été analysés avec le compteur de particules en raison de l'incompatibilité franche observée. Pour deux autres médicaments, le lorazépam et le lévosimendan, le nombre moyen de particules de 10 µm et plus par millilitre variait de 8,7 à 64,8 au temps initial et de 20,9 à 104,5 après quatre heures. Le nombre moyen de particules de 25 µm et plus par millilitre était de 6,1 à 60,5 au temps initial et de 18,0 à 103,4 après quatre heures.

Tableau I. Médicaments compatibles avec l'acétaminophène injectable à 10 mg/mL pour administration en Y (respectant la norme USP <788> 1.B)

Médicament	Concentration	Compagnie	Lot
Acétylcystéine	200 mg/mL	Teligent	205 119
Acide tranexamique	100 mg/mL	Omega	OM086A 1B139A
Adrénaline (épinéphrine)	1 mg/mL	ERFA	F20FR9
Albumine humaine	25 %	CSL Behring	P100275653
Amikacine (sulfate)	250 mg/mL	Marcan	VEAB049
Aminophylline	25 mg/mL	Omega	OG947A
Amiodarone	50 mg/mL	Fresenius Kabi	402086D 6021875
Amphotéricine B déoxycholate (Fungizone ^{MD})	5 mg/mL	Xediton	20652TB26
Amphotéricine B liposome (Ambisome ^{MD})	2 mg/mL	Astellas	21101250
Ampicilline sodique	100 mg/mL	Aurobindo	KM0120003-A
Atropine (sulfate)	0,4 mg/mL	Sandoz	KP8608 80454
Azithromycine	100 mg/mL	Aurobindo	CAM200025
Caféine (citrate)	20 mg/mL	Peyona	23613
Calcium (chlorure)	100 mg/mL	Hospira	20044DK 17080DK
Calcium (gluconate)	100 mg/mL	Fresenius Kabi	6020673
Céfazoline sodique	100 mg/mL	Fresenius Kabi	18T3376
Céfotaxime sodique	100 mg/mL	Sterimax	2CS1924CA
Céfoxitine sodique	100 mg/mL	Teva	0002D9
Ceftazidime	100 mg/mL	Sterimax	2140170CAA
Ceftriaxone sodique	100 mg/mL	Sandoz	KP5659
Céfuroxime sodique	100 mg/mL	Fresenius Kabi	18T3638
Chlorure de sodium	0,9 %	Hospira	19-094-DK
Ciprofloxacine	2 mg/mL	Sandoz	90579

Tableau I. Suite

Médicament	Concentration	Compagnie	Lot
Clindamycine (phosphate)	150 mg/mL	Pfizer	DR2012
Cloxacilline	100 mg/mL	Sterimax	2010552 CA
Dexaméthasone (phosphate sodique)	4 mg/mL	Sandoz	KN6888
Dexmédétomidine (chlorhydrate)	100 µg/mL	Accord	M2009647
Dextrose	5 %	Baxter	W0G23B1
Dextrose	10 %	Baxter	W1D23B1
Dextrose-chlorure de sodium	5/0,2 %	Baxter	W0K11B1
Dextrose-chlorure de sodium	5/0,9 %	Baxter	W1H17A1
Digoxine	0,25 mg/mL	Sandoz	LA2841
Dimenhhydrinate	10 mg/mL	Sandoz	KE9135 KZ4839
Diphenhydramine (chlorhydrate)	50 mg/mL	Fresenius Kabi	6 021 421 6 021 103 6 125 298
Dobutamine (chlorhydrate)	12,5 mg/mL	Teligent	00378
Dopamine (chlorhydrate)	3,2 mg/mL	Baxter	P405159
Énalapril (énalaprilat)	1,25 mg/mL	Sterimax	1903225.1
Ertapénem sodique	100 mg/mL	Juno	A104JC21
Érythromycine (lactobionate)	50 mg/mL	Amdipharm	07-991-TB-22
Esmolol (chlorhydrate)	10 mg/mL	Baxter	050050Z
Famotidine	10 mg/mL	Omega	0J996A
Fentanyl (citrate)	50 µg/mL	Sandoz	KS2486
Fluconazole	2 mg/mL	Sandoz	JB5383
Furosémide	10 mg/mL	Sandoz	KF2372
Gentamicine (sulfate)	40 mg/mL	Sandoz	LB4479
Granisétron (chlorhydrate)	1 mg/mL	Omega	0G950A
Halopéridol (lactate)	5 mg/mL	Sandoz	LB4229
Héparine sodique	1000 unités/mL	LEO	C56372
Hydrocortisone (succinate sodique)	125 mg/mL	Pfizer	CY4284 CK2076 DT8634 DK3317
Hydromorphone (chlorhydrate)	10 mg/mL	Sandoz	LA9830
Insuline (Humulin R ^{MD})	100 unités/mL	Eli Lilly	D340079A D261835A
Kétamine (chlorhydrate)	50 mg/mL	Sandoz	LF7668
Labétalol	5 mg/mL	Pfizer	18300DD
Lactate Ringer	Complexe	Baxter	W0I12A0
Lévocabarnitine	200 mg/mL	Lediant Biosciences	200 601
Lévofoxacine	5 mg/mL	Hospira	12-061-JT
Lidocaïne (chlorhydrate)	1 %	Teligent	20041015 19187011
Linézolide	2 mg/mL	Pfizer	19H12U06
Magnésium (sulfate)	500 mg/mL	Fresenius Kabi	6 022 723

Tableau I. Suite

Médicament	Concentration	Compagnie	Lot
Mannitol	250 mg/mL	Pfizer	12-183-DK
Méropénem (trihydrate)	50 mg/mL	Fresenius Kabi	MCA10820
Méthylprednisolone (succinate sodique)	62,5 mg/mL	Pfizer	DT5500
Métoclopramide (chlorhydrate)	5 mg/mL	Sandoz	LD5048 KK2330 LD1645 KM4113
Métronidazole	5 mg/mL	Hospira	4899400
Micafungine	20 mg/mL	Astellas	28841
Midazolam (chlorhydrate)	5 mg/mL	Fresenius Kabi	6 020 722 6 020 723
Milrinone (lactate)	1 mg/mL	Fresenius Kabi	6 019 551 6 023 585
Morphine (sulfate)	10 mg/mL	Sandoz	KW3725
Multivitamines (Multi-12)	Complexe	Sandoz	LF0421 LF4140
Naloxone (chlorhydrate)	0,4 mg/mL	Sandoz	JH8479 KB1654
Nicardipine	1 mg/mL	Aguettant	J0382A01
Norépinéphrine (bitartrate)	1 mg/mL	Sandoz	LB4238 LG1521
Octréotide (acétate)	500 µg/mL	Omega	B1E182A
Ocytocine	10 unités/mL	Fresenius Kabi	6 024 343
Ondansétron (chlorhydrate)	2 mg/mL	Mylan	7008749
Pantoprazole sodique ^a	4 mg/mL	Auro pharma	CP0200045
Pénicilline G sodique	500 000 unités/mL	Fresenius Kabi	306 612
Phénobarbital sodique	120 mg/mL	Sandoz	LA7858
Phényléphrine (chlorhydrate)	10 mg/mL	Sandoz	KS0417
Pipéracilline-tazobactam sodique (exprimé en pipéracilline)	100 mg/mL	Sterimax	2100647
Potassium (chlorure de)	2 mmol/mL	Pfizer	19-102-DK
Rémifentanyl (chlorhydrate)	1 mg/mL	Sterimax	202106
Rocuronium	10 mg/mL	Athenex	AAT002
Salbutamol	1 mg/mL	GlaxoSmithKline	C89J
Sodium (bicarbonate)	1 mmol/L	Omega	E018A012
Sufentanil (citrate)	50 µg/mL	Sterimax	703061
Thiamine (chlorhydrate)	100 mg/mL	Omega	0L044B
Tobramycine (sulfate)	40 mg/mL	Fresenius Kabi	402125 ^E
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	16/80 mg/mL	Aspen Pharmacare	0E506
Vancomycine (chlorhydrate)	50 mg/mL	Fresenius Kabi	6 125 156
Vérapamil (chlorhydrate)	2,5 mg/mL	Sandoz	LH0363
Voriconazole	10 mg/mL	Pfizer	Z654407
Zidovudine	10 mg/mL	ViiV Healthcare	TW7P

^a Changement de couleur après 1 heure, solution très légèrement jaunâtre

Tableau II. Médicaments incompatibles (ou considérés comme tels) avec l'acétaminophène injectable à 10 mg/mL pour une administration en Y

Médicament	Concentration	Compagnie	Lot	Incompatibilité
Acyclovir sodique	50 mg/mL	Fresenius Kabi	6023394	Précipité blanc au t = 0
Cyclosporine	50 mg/mL	Novartis	SYL93	Grande viscosité au t = 0 rendant difficile la confirmation de la compatibilité
Diazépam	5 mg/mL	Sandoz	JX7427	Nuage blanc opaque au point d'injection au t = 0
Imipénem + cilastatine sodique	50 mg/mL	Sandoz	0003D9	Mauvaise solubilité initiale, précipité blanc au t = 0
Lévosimendan ^a	2,5 mg/mL	Tenax	1 858 306	> 30 x 25 µm particules/mL au t = 0, bulles visibles
Lorazépam	4 mg/mL	Sandoz	KJ5438	> 30 x 25 µm particules/mL au t = 4 h, bulles visibles
Nitroglycérine	5 mg/mL	Omega	0D851	Turbidité, blanc opaque au t = 0
Phénytoïne sodique	50 mg/mL	Sterimax	1 903 226,1	Précipité blanc au t = 0
Potassium (phosphate mono- et dibasique)	3 mmol/L	Sandoz	KY4762	Turbidité, blanc opaque au t = 0

Abréviations : t = 0 : temps initial; t = 1h : temps à 1 heure; t = 4 h : temps à 4 heures

^a Produit expiré depuis 16 mois et demi au moment de l'expérience

Discussion

Le protocole de simulation d'injection en Y utilisé dans cette étude est comparable à celui utilisé dans plusieurs autres études de compatibilité physique^{11-14,16,18-26}. Le ratio 1:1 dans la seringue des médicaments testés simule le mélange des deux médicaments dans les tubulures en Y. Les médicaments ont tous été testés à leur concentration maximale, sauf les neuf antibiotiques mentionnés précédemment. Ce choix repose sur la faible probabilité qu'un médicament compatible à une concentration élevée soit incompatible à une concentration plus faible^{27,28}.

Plus d'une soixantaine de résultats de tests de compatibilité sur les 102 combinaisons de cette étude sont inédits dans la littérature. La plupart des autres résultats concordent avec les données publiées dans la littérature pour d'autres fabricants. Le *Trissel's tables of physical compatibility*, datant de 1996, et le *King Guide* n'avaient pas de données sur l'acétaminophène^{34,35}. Les compatibilités de l'acétaminophène avec les médicaments suivants, déjà mentionnées dans la littérature, ont été confirmées : céfazoline, céfoxitine, ceftriaxone, clindamycine, dextrose 5 %, dextrose 10 %, dexaméthasone, dexmédétomidine, dextrose 5 % + chlorure de sodium 0,9 %, diphenhydramine, esmolol, gentamicine, granisétron, halopéridol, héparine, hydrocortisone, hydromorphone, kétamine, labétalol, lactate Ringer, lidocaïne, sulfate de magnésium, mannitol, méthylprednisolone, métoclopramide, midazolam, morphine, NaCl 0,9 %, ondansétron, ocytocine, pipéracilline-tazobactam, chlorure de potassium, rocuronium, sufentanil et vancomycine^{4,5,29}. L'acyclovir, le diazépam et la phénytoïne sont incompatibles, conformément à ce qu'on trouve dans la littérature^{4,5,29}.

Les réactions d'incompatibilité observées durant l'étude sont les mêmes que celles décrites dans la littérature pour le diazépam et la phénytoïne, mais pas pour l'acyclovir. Pour ce dernier cas, la littérature indique uniquement un nombre de particules trop élevé, sans changement visuel. Toutefois, un précipité blanc a clairement été observé durant la présente étude^{5,29}. Cette divergence pourrait s'expliquer par la présence d'excipients différents dans l'acétaminophène et l'acyclovir utilisés dans les préparations^{4,6,30}.

Les résultats de cinq médicaments diffèrent de ceux publiés dans la littérature : l'atropine, le fentanyl, le lorazépam, le métronidazole et le phénobarbital^{4,5,29}. L'atropine est considérée comme incompatible dans la littérature⁵. L'étude en question consiste en un examen visuel, suivi d'un décompte par microscopie au temps initial, après quatre heures et après 24 heures³¹. L'incompatibilité décrite consistait en un nombre de particules supérieur à la limite USP après 24 heures, mais pas avant³¹. Ces résultats sont donc compatibles avec ceux de notre étude pour la valeur à 4 heures seulement. Les données au sujet de la comptabilité du fentanyl sont hétérogènes dans la littérature^{5,29}. Les études faites avec l'acétaminophène provenant de la compagnie Cadence Pharmaceuticals révèlent une compatibilité tandis qu'une étude utilisant l'acétaminophène de la compagnie Finusol Prima déclare la formation de particules une heure après le mélange⁵. Ces résultats montrent l'influence des excipients dans la compatibilité des médicaments et la pertinence de mener des études lorsque les fabricants diffèrent.

Le lorazépam était visuellement compatible dans deux études publiées ainsi que dans la monographie du produit d'Avir Pharma^{4,5,29}. Les observations montrent aussi une compatibilité visuelle et particulière initiale, mais le mélange devient incompatible quatre heures plus tard en raison de l'apparition de bulles et d'un décompte de particules supérieur à la limite USP. Par contre, la grande viscosité du lorazépam a entraîné une mauvaise miscibilité initiale et a nécessité un nombre élevé d'inversions avant d'obtenir un mélange homogène. Par conséquent, l'introduction de plusieurs petites bulles en suspension dans le mélange était difficile à éviter. Étant donné la grande viscosité de la solution même après le mélange avec l'acétaminophène, les bulles sont demeurées en suspension et ont pu conduire à un faux positif à la lecture au compteur de particules. Le mélange avait un faible nombre de particules au décompte initial ($8,7 \text{ mL}^{-1} \geq 10 \text{ µm}$; $6,1 \text{ mL}^{-1} \geq 25 \text{ µm}$) et un nombre plus élevé quatre heures plus tard ($104,5 \text{ mL}^{-1} \geq 10 \text{ µm}$; $103,4 \text{ mL}^{-1} \geq 25 \text{ µm}$), ce qui semble indiquer l'apparition d'une réaction quelconque, possiblement un dégazage, rendant le mélange incompatible.

Le métronidazole n'était pas compatible avec l'acétaminophène dans une autre étude puisque le mélange était jaunâtre au temps initial et qu'une augmentation de la turbidité est survenue une heure plus tard⁵. Dans la présente étude, une teinte jaunâtre a aussi été observée initialement, mais la monographie du métronidazole mentionne qu'elle est normale. Par ailleurs, il n'a pas été observé de changement de turbidité ou autre durant l'expérience, le nombre de particules étant sous la limite USP au temps initial ($1,5 \text{ mL}^{-1} \geq 10 \mu\text{m}$; $0,0 \text{ mL}^{-1} \geq 25 \mu\text{m}$) et quatre heures plus tard ($0,9 \text{ mL}^{-1} \geq 10 \mu\text{m}$; $0,0 \text{ mL}^{-1} \geq 25 \mu\text{m}$)³². Le métronidazole provenait de la même compagnie dans les deux études, mais l'acétaminophène était fabriqué par une compagnie différente avec des excipients différents, ce qui peut expliquer la divergence des résultats.

Le phénobarbital était également incompatible avec l'acétaminophène dans la littérature. Selon les résultats existants, des particules ont été observées par microscopie une heure et quatre heures après le mélange des deux médicaments⁵. En revanche, aucune particule n'était visible à l'œil nu dans la présente étude, et le décompte de particules respectait les seuils établis par la norme USP <788> 1.B au temps initial ($14,1 \text{ mL}^{-1} \geq 10 \mu\text{m}$; $10,9 \text{ mL}^{-1} \geq 25 \mu\text{m}$) et quatre heures plus tard ($17,3 \text{ mL}^{-1} \geq 10 \mu\text{m}$; $11,5 \text{ mL}^{-1} \geq 25 \mu\text{m}$). Quelques bulles ont été notées sur les parois après une heure et après quatre heures, mais il est plus probable qu'elles soient le résultat des manipulations que d'une réaction entre les deux produits. Le phénobarbital étant plutôt visqueux, plusieurs inversions ont été nécessaires pour obtenir un liquide homogène. Les bulles d'air étaient ainsi plus susceptibles de rester piégées dans la solution, comme observé durant l'expérimentation. Les excipients de l'acétaminophène et du phénobarbital étaient différents dans les deux études, ce qui peut également expliquer, encore une fois, les résultats contradictoires⁵. De plus, la température ambiante à laquelle les tests ont été effectués était plus élevée dans l'autre étude (de 24 à 28 °C), ce qui peut aussi influencer la compatibilité⁵.

Finalement, trois des médicaments à l'étude pour lesquels aucune donnée n'est disponible dans la littérature nécessitent des explications supplémentaires. Le lévosimendan a été considéré comme incompatible avec l'acétaminophène puisque le nombre de particules de $25 \mu\text{m}$ et plus au temps initial était supérieur à 30 mL^{-1} ($60,5 \text{ mL}^{-1}$). Cependant, le mélange était visuellement compatible, et les autres décomptes de particules respectaient la norme USP <788> 1.B ($64,8 \text{ mL}^{-1} \geq 10 \mu\text{m}$ au temps initial; $20,9 \text{ mL}^{-1} \geq 10 \mu\text{m}$ et $18,0 \text{ mL}^{-1} \geq 25 \mu\text{m}$ après quatre heures). Comme le lorazépam, la grande viscosité du lévosimendan rend l'introduction de bulles d'air difficile à éviter. La majorité de ces bulles d'air demeurent ensuite en suspension dans le mélange, ce qui les rend très difficiles à éliminer et peut, en conséquence, causer des faux positifs à la lecture avec le compteur de particules. Par précaution, il a été décidé de considérer le lévosimendan comme incompatible pour le moment, mais plus de données sont nécessaires pour confirmer ce résultat. De plus, le produit utilisé était expiré depuis 16 mois au moment de l'étude, ce qui pourrait avoir eu une influence sur les résultats. L'emploi d'un médicament expiré s'explique par la difficulté d'approvisionnement. Seul ce médicament était expiré durant cette étude.

Le pantoprazole a été considéré comme compatible avec l'acétaminophène puisque le nombre de particules au temps initial ($172,9 \text{ mL}^{-1} \geq 10 \mu\text{m}$; $5,7 \text{ mL}^{-1} \geq 25 \mu\text{m}$) et après quatre heures ($11,9 \text{ mL}^{-1} \geq 10 \mu\text{m}$; $0,2 \text{ mL}^{-1} \geq 25 \mu\text{m}$) respectait les limites de la norme USP <788> 1. B. Un changement de couleur a été noté durant l'examen visuel. Initialement, le mélange était incolore, mais a pris une très légère teinte jaunâtre quasiment imperceptible après une heure. La monographie du pantoprazole précise que le produit peut avoir une très légère teinte jaune après reconstitution, mais aucun changement de couleur dans le temps n'est mentionné³³. Étant donné la compatibilité au décompte de particules et la mention de la possible couleur jaunâtre dans la monographie du produit, il a été décidé de considérer le pantoprazole comme compatible avec l'acétaminophène.

L'imipénem-cilastatine n'a pu être évalué de façon satisfaisante durant l'étude, car la solubilité initiale de ce médicament, avant même le mélange avec l'acétaminophène, était très mauvaise. Des particules demeuraient en suspension malgré une dilution avec le volume d'eau stérile pour injection recommandé dans la monographie et un temps d'attente de 30 minutes après le mélange. Des particules étant toujours visibles après l'ajout de l'acétaminophène, le mélange a été déclaré incompatible sans lecture au compteur de particules. Une dilution supplémentaire serait nécessaire pour pouvoir évaluer correctement la compatibilité de ce médicament avec l'acétaminophène. Il en va de même de la cyclosporine dont le mélange contenait une grande quantité de bulles d'air. Nous avons préféré la considérer comme incompatible par précaution, mais nous croyons que des études plus poussées sont requises afin d'inclure des tests aux concentrations cliniques usuelles ou maximales, et à celles du protocole actuel.

Les résultats de l'étude montrent les forces et les faiblesses du compteur de particules. Cet appareil permet de confirmer les résultats de l'examen visuel et de détecter les incompatibilités non visibles à l'œil nu. Cependant, il peut donner de faux positifs, notamment à la suite de l'introduction de bulles d'air dans le mélange durant les manipulations. Les résultats doivent donc être interprétés avec précaution.

Conclusion

Parmi les 102 médicaments testés, 93 se sont avérés compatibles avec l'acétaminophène en injection dans un mélange à un ratio de 1:1 à concentration maximale, initiale ou originale des deux médicaments (sauf pour neuf antibiotiques à concentration légèrement différente). Cependant, les tests effectués ne montrent que la compatibilité physique, ce qui ne garantit pas la compatibilité chimique ni l'efficacité clinique des associations compatibles.

Financement

Tout le matériel, y compris les médicaments et l'acétaminophène, a été fourni par le département de pharmacie du CHU Sainte-Justine.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts lié à cet article.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier M^{me} Mihaela Friciu, conseillère principale de recherche, Plateforme de biopharmacie, Faculté de pharmacie, Université de Montréal pour son aide tout au long de l'élaboration des tests. Cette personne a donné son autorisation écrite.

Références

1. Lexicomp. Monographie de l'acétaminophène (16 octobre 2021). Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs, 2021. [en ligne]. https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/pdh_f/129791?ce sid=6glmwJzFENo&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dacetaminophen%26t%3Dname%26va%3Dacetaminophen#usep (site visité le 19 octobre 2021).
2. Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. Version 3.9.0. (3 juillet 2021). [en ligne] <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/newSearch-nouvelleRecherche.do?lang=fr> (site visité le 19 octobre 2021).
3. Micromedex Healthcare Series. Monographie de l'acétaminophène (12 octobre 2021). [en ligne] <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#> (site visité le 19 octobre 2021).
4. Avir Pharma. Monographie de produit : acétaminophène injectable (13 mai 2019). [en ligne] <https://www.avirpharma.com/pdf/Product-Monograph-Acetaminophen.pdf> (site visité le 19 octobre 2021).
5. Micromedex Healthcare series. Compatibilité intraveineuse de l'acétaminophène. [en ligne] <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ssl/true/PFActionId/evidencexpert.ShowIVCompResults?resultType=y-site&selectedDrugs=Acetaminophen&refinedDrugs=Acetaminophen&navitem=ivTabysite> (site visité le 19 octobre 2021).
6. Cadence Pharmaceuticals. Monographie de produit : acétaminophène injectable (Ofirmev^{MD}) (novembre 2010). [en ligne]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/0224501bl.pdf (site visité le 19 octobre 2021).
7. B. Braun Medical. Monographie de l'acétaminophène (mars 2020). [en ligne] <https://www.bbraunusa.com/en/products/b5/acetaminophen-injection.html> (site visité le 19 octobre 2021).
8. Panmedica. Monographie du paracétamol. [en ligne]. http://mri.cts-mrp.eu/download/FR_H_0355_001_FinalPL.pdf (site visité le 19 octobre 2021).
9. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals. Liste des excipients du perfolgan 10 mg/mL solution pour perfusion (21 mai 2021). [en ligne] <https://www.medicines.org.uk/emc/product/60/smpc> (site visité le 19 octobre 2021).
10. Norme USP <788> Particulate matter in injections. Dans: United States Pharmacopeia. USP 36. Rockville, MD; United States Pharmacopeia; 2021. p. 350-3.
11. Audet MA, Forest E, Friciu M, Forest JM, Leclair G. Compatibilité du citrate de caféine injectable avec plusieurs autres médicaments. *Pharmactuel* 2016;50:27-34.
12. Lessard JJ, Caron E, Schéer H, Forest JM, Leclair G. Compatibility of Y-site injection of meropenem trihydrate with 101 other injectable drugs. *Hosp Pharm* 2020; 55:332-7.
13. Côté K, Correal F, Metras ME, Friciu M, Forest JM, Leclair G. Compatibilité physique des médicaments administrés en Y aux soins intensifs, en particulier la dexmédétomidine, le lévოსимendan et la kétamine. *Pharmactuel* 2019;52:206-13.
14. Audet MA, Thompson-Desormeaux F, Forest JM, Leclair G. Compatibilité du soluté Plasmalyte-A avec plusieurs autres médicaments pour une administration en Y. *Pharmactuel* 2020;54:28-34.
15. Fiche technique du compteur de particules dans les liquides LS-20 (Lighthouse Worldwide Solutions, Medford, Orégon, É.-U.). 2008; 2 pages.
16. Sullivan T, Forest JM, Leclair G. Compatibility of cloxacillin sodium with selected intravenous drugs during simulated Y-site administration. *Hosp Pharm* 2015; 50:214-20.
17. Manuel d'instruction du compteur de particules dans les liquides LS-20 (Lighthouse Worldwide Solutions, Medford, Orégon, É.-U.). 2008; 52 pages.
18. Vallée M, Barthélémy I, Friciu M, Pelletier E, Forest JM, Benoit F et coll. Compatibility of Lactated Ringer's injection with 94 selected intravenous drugs during simulated Y-site administration. *Hosp Pharm* 2019; 56:228-34.
19. Ferreira E, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du dimenhydrinate injectable pour l'administration en Y. *Pharmactuel* 2004;37:17-20.
20. Péré H, Chassé V, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du pantoprazole injectable lors d'administration en Y. *Pharmactuel* 2004;37: 193-6.
21. Pelletier É, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité de la kétamine injectable lors de l'administration en dérivé avec d'autres médicaments usuels. *Pharmactuel* 2006;39:71-5.
22. Pelletier É, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité des mélanges de morphine et de kétamine ou d'hydromorphone et de kétamine injectables lors de leur administration en dérivé avec d'autres médicaments usuels. *Pharmactuel* 2007;40(suppl. 2):23-7.
23. Legris ME, Valiquette ME, Lavoie A, Forest JM, Leclair G. Compatibilité physique par évaluation visuelle du salbutamol injectable lors de son administration en Y. *Pharmactuel* 2011;44:14-8.
24. Tollec S, Touzin K, Pelletier É, Forest JM. Évaluation visuelle de la compatibilité physique de la naloxone avec d'autres médicaments intraveineux usuels. *Pharmactuel* 2013;46:16-22.
25. Forest JM, Hildgen P. Compatibilité de l'acétylcystéine injectable lors d'administration en Y avec d'autres médicaments usuels. *Pharmactuel* 2014;47:161-6.
26. Legris ME, Lavoie A, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité par évaluation visuelle du thiopental injectable lors de son administration en Y avec des médicaments usuels. *Pharmactuel* 2014;47:167-72.
27. Guignard B, Gschwind L, Fonzo-Christe C. Les incompatibilités médicamenteuses en 2015 : encore une mission du pharmacien d'établissement de santé? *Pharmactuel* 2015;48:132-4.
28. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:348-57.
29. American Society of Health-System Pharmacists. Handbook on injectable drugs. 20e éd. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1465 pages.
30. Anderson C, Boehme S, Ouellette J, Stidham C, Mackay M. Physical and chemical compatibility of injectable acetaminophen during simulated y-site administration. *Hosp Pharm* 2014; 49:42-7.
31. Hanifah S, Nugroho B, Chabib L. Compatibility of acetaminophen with central nervous system medications during simulated Y-site injection. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020; 52:23-7.
32. Pfizer. Monographie du métronidazole injectable (septembre 2018). [en ligne] https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201810/2018.09.18_Metronidazole_PM_E_218433.pdf (site visité le 19 octobre 2021).
33. Auro Pharma. Monographie du pantoprazole injectable (août 2019). [en ligne] <http://www.auropharma.ca/products/monograph/Pantoprazole%20for%20Injection%20PM.pdf> (site visité le 20 octobre 2021).
34. Trissel LA. Trissel's tables of physical compatibility. 1re éd. Lake Forest: Multimatrix;1996. 590 pages.
35. King Guide Publications. King guide to parenteral admixtures: acetaminophen (2021). [en ligne] [www.https://kingguide.com/index.html](https://kingguide.com/index.html) (site visité le 19 octobre 2021).

Abstract

Objective: To determine the physical compatibility of injectable acetaminophen with 102 other drugs in Y-site administration.

Method: Acetaminophen (10 mg/mL) was combined (1:1 ratio) with 102 undiluted injectable drugs at room temperature. Each preparation was duplicated. Immediately after mixing, the first sample was visually examined with the eye and was then subjected to a light obscuration particle count test using a particle counter. Both tests were repeated four hours later with the second sample. A mixture was considered incompatible if there was a change in visual appearance (precipitate, colour change, turbidity, viscosity or gas bubble formation) or if it did not meet standard USP <788> 1.B at any time during the experiment.

Results: A total of 93 of the 102 drugs tested were found to be compatible with injectable acetaminophen visually and by particle count. Six drugs were determined to be incompatible by visual inspection directly upon gross incompatibility. Two other drugs appeared to be compatible but did not meet standard USP <788> 1.B. They were therefore considered incompatible. Cyclosporine could not be properly tested because its high viscosity prevented its compatibility from being determined.

Conclusion: Of the 102 drugs tested, 93 were found to be physically compatible and nine were found to be or considered incompatible. However, it should be reminded that only physical criteria were considered in this study.

Keywords: Acetaminophen, compatibility, paracetamol, Y-site administration

Exploration d'un test de détection des endotoxines dans les préparations magistrales stériles à risque élevé en centre hospitalier universitaire

Marc-Olivier Pilon¹⁻³, Pharm.D., Jean-Marc Forest⁴, B.Pharm., DPH, M.Sc., Thomas Sullivan⁵, B.Sc., Pharm.D.

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

²Candidat au doctorat en sciences pharmaceutiques, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacien, Pharmacie André et Daniel Kayal, L'Île-Perrot (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, secteur fabrication, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 27 janvier 2022; Accepté après révision le 30 août 2022

Résumé

Objectif : Évaluer une méthode de détection des endotoxines dans les préparations stériles à risque élevé, respectant la norme 2014.01, dans les départements de pharmacie des centres hospitaliers québécois.

Mise en contexte : Actuellement, il n'existe aucune recommandation claire concernant les méthodes de détection des endotoxines dans les départements de pharmacie des centres hospitaliers du Québec. Les échantillons à analyser sont parfois envoyés à l'extérieur de l'hôpital dans des laboratoires publics et privés.

Résultats : Il est possible de commander des ensembles de détection d'endotoxines à base de lysat d'amibocyte de limule, communément appelés épreuve biologique par gel coagulé ou « gel clot assay ». Une fois validés par différentes méthodes, ces ensembles pourraient être employés dans les installations d'un centre hospitalier afin de détecter la présence d'endotoxines.

Conclusion : Le recours à l'épreuve biologique par gel coagulé pour détecter les endotoxines dans les préparations stériles à risque élevé est envisageable dans un centre hospitalier québécois, mais nécessite une méthode rigoureuse et exhaustive.

Mots clés : Endotoxines, lysat d'amibocyte de limule, LAL, épreuve biologique par gel coagulé, préparations magistrales et stériles

Introduction

Les endotoxines, un type particulier d'agents pyrogènes, constituent un élément de la paroi cellulaire externe de toutes les bactéries à Gram négatif. Elles contribuent à l'organisation et à la stabilité de la membrane cellulaire¹⁻⁶. Elles sont libérées lors de la division cellulaire ou de la mort cellulaire de la bactérie qui mène inévitablement à la rupture de la paroi cellulaire externe¹⁻⁶. Ce pyrogène est composé de trois éléments communs : un antigène O, un noyau polysaccharidique et un lipide non polaire nommé lipide A^{2,7}. Lorsqu'il est présent dans le sang, le lipide A engendre la production de cytokines pro-inflammatoires et l'activation de la cascade de coagulation⁸. Une telle réaction peut causer de la fièvre, la défaillance de plusieurs organes, une septicémie, un choc septique et même la mort.⁹ Une concentration aussi faible que 1 ng/kg/h d'endotoxines peut provoquer chez l'homme une augmentation marquée de sa température¹⁰.

Hormis quelques exceptions, les techniques de stérilisation habituelles ne permettent généralement pas d'éliminer totalement les endotoxines présentes *a priori* dans une préparation. Les endotoxines résistent normalement à la stérilisation par la chaleur humide et passent au travers de la plupart des filtres, y compris le filtre standard de 0,22 micron utilisé pour la filtration stérilisante en pharmacie hospitalière. Il faut également considérer que les méthodes de stérilisation menant à la mort des bactéries à Gram négatif par bris de la membrane externe libèrent des endotoxines. La stérilisation par chaleur sèche constitue un moyen efficace de se débarrasser des endotoxines, mais un tel processus n'est compatible qu'avec les matériaux et les substances résistant à de hautes températures. Par conséquent, elle ne peut être utilisée pour les préparations médicamenteuses qui présentent généralement des contraintes lors de la stérilisation, comme la résistance à la chaleur. Pour toutes ces raisons, il est préférable d'utiliser

Pour toute correspondance : Marc-Olivier Pilon, Centre de pharmacogénomique, Institut de Cardiologie de Montréal, 5000, rue Bélanger, Montréal (Québec) HIT 1C8, CANADA; Téléphone : 514 376-3330; Courriel : marc-olivier.pilon@umontreal.ca

du matériel et des ingrédients exempts d'endotoxines, et de confirmer l'absence d'endotoxines tel qu'il est recommandé dans la norme 2014.01 de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)¹¹.

Selon la norme 2014.01, «un test de stérilité et de contrôle d'endotoxines bactériennes doit être effectué pour les préparations de produits stériles à risque élevé [...] lors : de préparations de produits stériles en lots de plus de 25 unités identiques; d'un délai d'exposition de plus de 12 heures entre 2 et 8 °C avant la stérilisation; d'un délai d'exposition de plus de 6 heures à une température supérieure à 8 °C avant la procédure de stérilisation¹¹ ». Ces tests de stérilité doivent également être appliqués pour pouvoir prolonger la date limite d'utilisation des produits¹¹. Les échantillons des préparations fabriquées en milieu hospitalier faisant l'objet d'un contrôle de stérilité peuvent actuellement être envoyés au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) aux fins d'analyse. Au Québec, c'est un des laboratoires publics faisant de telles analyses. Il existe néanmoins de nombreux laboratoires privés offrant ce service. Des recherches ont été entamées afin d'évaluer différentes méthodes de détection des endotoxines pouvant être utilisées au département de pharmacie d'un centre hospitalier.

Les départements de pharmacie des centres hospitaliers du Québec sont soumis aux normes de l'OPQ se référant à la pharmacopée américaine. L'OPQ n'a émis aucune recommandation à l'égard des tests de détection des endotoxines. En revanche, Santé Canada considère que les méthodes présentées dans les pharmacopées américaine, japonaise et européenne, soit l'épreuve biologique par gel coagulé, l'épreuve chromogénique et l'épreuve turbidimétrique, sont interchangeables. En cas de doute, c'est l'épreuve biologique par gel coagulé qui doit être utilisée pour prendre la décision définitive concernant la conformité du produit testé^{12,13}.

À ce jour, de nouvelles méthodes misant sur les affinités chimiques et biologiques des endotoxines ont été mises au point pour les détecter dans une quelconque substance^{7,14}. Ces méthodes ne seront pas abordées dans le présent article.

Méthode

À partir des recherches précédentes, nous avons fait l'acquisition de l'ensemble ToxinSensor, une épreuve biologique par gel coagulé de l'entreprise GenScript¹⁵. Son principe d'utilisation est décrit dans le tableau I. Le matériel nécessaire à la réalisation du test est présenté dans le tableau II. Son utilisation, synthétisée dans la figure 1, va comme suit :

1. Conditions préalables
 - a. La valeur du pH de l'échantillon doit se trouver entre 6 et 8. Il est recommandé de l'ajuster avec une solution tampon, au besoin.
 - b. S'il faut diluer l'échantillon à tester, il est recommandé de procéder comme l'indique la figure 1. Le facteur de dilution maximal est déterminé par la dilution maximale permise (MVD ou *maximum valid dilution*, voir tableau I).
2. Préparation du lysat d'amibocyte de limule
 - a. Reconstituer le lysat en y ajoutant 2,2 mL d'eau purifiée de lysat.

- b. Agiter doucement de 3 à 5 fois pour dissoudre le réactif et attendre 20 secondes avant l'utilisation.
 - i. Ne pas secouer ni inverser le contenant pour éviter la formation de mousse.
 - ii. Le lysat reconstitué se conserve une semaine à une température inférieure ou égale à -20 °C. À des températures supérieures, il doit être utilisé dans les 10 minutes suivant la reconstitution.

3. Préparation du témoin positif

Remarque : Il est recommandé d'utiliser un témoin positif dont la concentration d'endotoxines est d'au moins 2 λ par rapport à celle de la sensibilité du test (p. ex., si la sensibilité du test est de 0,125 unité d'endotoxines (UE)/mL, la concentration du témoin positif doit être d'au moins 0,25 UE/mL)¹⁶.

- a. Reconstituer l'endotoxine étalon avec 1 à 2 mL d'eau purifiée de lysat conformément aux instructions indiquées sur l'étiquette.
 - i. La concentration de l'endotoxine étalon est inscrite sur la bouteille.
- b. Passer la préparation au vortex pendant au moins 15 minutes pour obtenir une solution mère.
 - i. Cette solution se conserve jusqu'à 15 jours à une température inférieure ou égale à -20 °C.
- c. Préparer une dilution d'endotoxines avec de l'eau purifiée de lysat afin d'obtenir une concentration de 2 λ.
 - i. Si plusieurs dilutions sont nécessaires pour obtenir une concentration adéquate de l'endotoxine étalon, chaque dilution doit être agitée au vortex pendant 30 secondes.
 - ii. Le facteur de dilution maximal ne doit pas dépasser 10 fois la concentration de l'endotoxine étalon.

4. Préparation du témoin négatif

- a. L'eau purifiée de lysat peut être utilisée comme témoin négatif.

5. Méthodologie

- a. Transférer délicatement 0,1 mL de la solution de lysat dans différentes éprouvettes stériles préalablement identifiées (témoin négatif, témoin positif et échantillon).
 - i. Chaque préparation doit être faite en double.
- b. Transférer délicatement 0,1 mL de témoin positif, de témoin négatif (eau purifiée de lysat) et des échantillons à tester dans les éprouvettes contenant le lysat, préparées à l'étape précédente.
- c. Boucher les éprouvettes et mélanger délicatement.
- d. Incuber toutes les éprouvettes à 37 ± 1 °C dans un bain-marie (ou tout autre dispositif équivalent, comme une étuveuse).
- e. Retirer les éprouvettes du bain-marie après 60 ± 2 minutes d'incubation. Inverser chaque éprouvette et vérifier si un gel s'est formé ou non. Remarque : Ne pas secouer vigoureusement pendant la vérification, cela pourrait briser le gel coagulé.
 - i. Une réaction positive est caractérisée par la formation d'un gel ferme qui reste intact lorsque le tube est tourné de 180 °.
 - ii. Une réaction négative est caractérisée par l'absence de caillot solide. Le lysat peut présenter une turbidité ou une viscosité accrue, mais le résultat est tout de même considéré comme négatif.
- f. Calculer la quantité d'endotoxines.

- i. La quantité d'endotoxines dans un échantillon positif est égale ou supérieure à la sensibilité de détection λ du test utilisé (ici ToxinSensor). Si une dilution de l'échantillon a été effectuée, elle doit être prise en compte dans l'interprétation du résultat (pour une dilution de 1: 200 p. ex., la quantité d'endotoxines dans l'échantillon positif est égale ou supérieure à 200 fois la sensibilité de détection λ du test utilisé).
 - ii. Dans l'échantillon négatif, la quantité d'endotoxines est inférieure à la sensibilité de détection λ du test. Si une dilution de l'échantillon a été effectuée, elle doit être prise en compte dans l'interprétation du résultat (pour une dilution de 1:200 p. ex., la quantité d'endotoxines dans l'échantillon négatif est inférieure à 200 fois la sensibilité de détection λ du test utilisé).
6. Validation des résultats et entreposage des données
 - a. Il est primordial de valider les résultats du test effectué. Les préparations du témoin négatif doivent tester négativement alors que les préparations du témoin positif doivent tester positivement (formation d'un gel) afin que le test soit valide.
 - i. Des tests supplémentaires de validation de la méthode utilisée sont parfois recommandés et sont spécifiques à chacun des fabricants.
 - b. Tous les résultats doivent être documentés conformément aux modes opératoires normalisés en vigueur, aux bonnes pratiques de documentation et/ou aux politiques et aux méthodes du département.

Tableau I. Épreuve biologique par gel coagulé et ses considérations

Principe du test et lysat de limule	L'épreuve biologique par gel coagulé consiste à mélanger des parties égales de lysat de limule et d'échantillon et d'observer s'il se forme un gel et si ce mélange reste intact au fond de l'éprouvette lorsqu'elle est inversée de 180 °. Ce résultat signifie que l'échantillon contient au moins suffisamment d'endotoxines, selon la sensibilité du test utilisé, pour déclencher une réaction de coagulation et ainsi former un gel. L'épreuve biologique par gel coagulé présentent des sensibilités variables, définies par λ et allant généralement de 0,03 à 0,25 UE/mL ^a . Toute autre observation qu'un gel bien formé signifie que le test est négatif. Si un doute persiste, il est recommandé d'effectuer le test une seconde fois.
Endotoxine étalon	Selon la pharmacopée américaine, l'endotoxine étalon est une préparation d'endotoxines qui a été normalisée, ou calibrée, contre l'étalon international actuel de l'OMS (RSE en UE/mL) ²⁹ . Bien qu'il ne s'agisse pas d'une exigence, toutes les préparations d'endotoxines distribuées par les fabricants sont extraites de diverses souches de <i>E. coli</i> . Les préparations d'endotoxines des épreuves biologiques par gel coagulé sont parfois classées en fonction du poids (ng/flacon) des endotoxines, et non de leur activité (UE/mL ou en UE/flacon). À des fins pratiques, la concentration en UE/mL ou UE/flacon doit être connue. Ainsi, pour une préparation d'endotoxines exprimée en ng/flacon, un rapport de conversion (UE/ng) doit être déterminé expérimentalement.
Conditions d'utilisation	Les manipulations doivent se dérouler dans des conditions adéquates : — Quoiqu'il ne soit pas absolument nécessaire d'utiliser une hotte à flux laminaire, il est déconseillé d'effectuer le test sous une bouche d'aération ou dans un endroit poussiéreux ou sale. L'utilisation d'une hotte à flux laminaire peut réduire le risque de contamination lors du test. — L'expérience doit être exécutée avec le matériel nécessaire par un personnel qualifié et formé conformément à la norme 2014.01 de l'OPQ ou à celles de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. — Les manipulations doivent se faire dans un délai de 5 à 10 minutes avec un nombre d'échantillons adéquat.
Limite d'endotoxines permises	Il est également nécessaire d'avoir préalablement déterminé la limite d'endotoxines permises de chacune des préparations à tester. La limite d'endotoxines des médicaments pour injection se trouve généralement dans la monographie de la pharmacopée américaine et se calcule à l'aide de l'équation : $\frac{K}{M}^b$.
Dilution maximale permise ou MVD	La limite d'endotoxines permet, entre autres, de calculer la dilution maximale permise, ou MVD, selon l'équation suivante : $MVD = \frac{\text{limite d'endotoxines } \left(\frac{UE}{mL} \right)}{\lambda \text{ du lysat } \left(\frac{UE}{mL} \right)}$ La dilution maximale permise est celle pour laquelle la limite d'endotoxines de l'échantillon est détectable. Lors des dilutions de l'échantillon, il est conseillé d'utiliser un rapport inférieur ou égal à la dilution maximale permise du produit, sans quoi le test ne sera pas concluant. Par exemple, pour un ensemble d'épreuve biologique par gel coagulé dont la sensibilité est de 0,125 UE/mL et un produit injectable dont la limite permise d'endotoxines est de 30 UE/mL, la dilution maximale permise se calcule comme suit : $MVD = \frac{\text{limite d'endotoxines } \left(\frac{UE}{mL} \right)}{\lambda \text{ du lysat } \left(\frac{UE}{mL} \right)} = \frac{30 \frac{UE}{mL}}{0,125 \frac{UE}{mL}} = 240$ Ainsi, il faut éviter de diluer une partie d'échantillon dans plus de 240 parties d'eau purifiée de lysat, communément abrégé en LRW pour « LAL Reagent Water », afin d'obtenir un résultat concluant. Il pourrait être nécessaire de diluer les échantillons soumis à une évaluation afin de diminuer les interférences avec le lysat. Ces dilutions sont parfois de 1:10 000 environ. La FDA recommande idéalement de tester les produits thérapeutiques sans dilution préalable tant qu'il n'y a pas d'agents interférents¹³.
pH	Les échantillons, une fois dilués comme il se doit et mélangés au lysat, doivent également présenter un pH se situant entre 6 et 8, sauf indication contraire du fabricant ¹⁶ . Il est donc généralement nécessaire de mesurer le pH du mélange échantillon:lysate à quelques reprises lors des manipulations. Autrement, une solution tampon doit être ajoutée au mélange.
Test d'interférence	La réaction enzymatique du lysat étant très sensible, il faut s'assurer que l'échantillon de la solution à tester est compatible avec le lysat et qu'il y a absence d'interférence ¹⁶ . La procédure de détection des interférences doit être appliquée antérieurement au test de détection des endotoxines, lorsqu'un nouvel échantillon est analysé et lorsque toute condition susceptible d'influencer le résultat du test change ¹⁶ . Par exemple, l'une des principales craintes d'interférence est l'activation du facteur G de la cascade de coagulation par les (1→3) — β — D-glucanes, un composant majeur de la membrane cellulaire des pyrogènes ^{7,24} . La réaction de coagulation enclenchée par les (1→3) — β — D-glucanes conduit au même produit final que celui des endotoxines.

Abréviations : FDA : Food and Drug Administration; MVD : maximum valid dilution; OMS : Organisation mondiale de la Santé; OPQ : Ordre des pharmaciens du Québec; UE : unité d'endotoxines; USP : United States Pharmacopeia; RSE : reference standard endotoxin

^a 1 UE est égale à l'activité de 0,1 ng d'endotoxines de *E. coli*

^b Dans cette équation, « K » est défini comme le seuil maximal tolérable d'endotoxines par kilogramme de poids corporel et équivaut, à quelques exceptions près, à 5 USP-UE/kg, et « M » représente la dose maximale recommandée en bolus du produit à injecter par kilogramme de poids corporel⁶. S'il s'agit d'une préparation comportant différents ingrédients, il suffit d'additionner les différentes limites d'endotoxines de chacun de ces ingrédients

^c Lambda, équivaut à la sensibilité du test en UE/mL

Tableau II. Principaux agents requis pour l'épreuve biologique par gel coagulé

Matériel	Inclus ^a
Préparation de lysat de limule ou LAL	Oui Dans le test ToxinSensor : flacon à reconstituer. La préparation de lysat peut se présenter sous forme de solution mère à reconstituer (lysate lyophilisé dans une bouteille) ou en format individuel dans des éprouvettes à reconstituer (lysate lyophilisé dans une éprouvette). La sensibilité du test est définie par lambda (λ).
Endotoxine étalon	Oui La préparation d'endotoxines utilisée dans les ensembles est qualifiée d'endotoxine étalon ou CSE. Certains fabricants ne fournissent pas d'emblée l'endotoxine étalon avec le test utilisé.
Eau purifiée de lysat ou LRW	Oui L'eau purifiée de lysat, ou LRW, est une eau dépourvue d'endotoxines et compatible avec les autres ingrédients nécessaires au test. Il est possible d'utiliser une eau stérile autre que celle du fabricant, mais des tests de validité doivent être effectués afin d'établir la compatibilité entre chacun des produits. Certains fabricants ne fournissent pas d'emblée l'eau purifiée de lysat dans le test utilisé.
Plateau d'incubation	Oui
Embouts de pipettes dépourvues d'endotoxines	Oui Dans le test ToxinSensor : volumes de 0,2 mL et de 1,0 mL Certains fabricants ne fournissent pas d'emblée les embouts de pipettes stériles dans le test utilisé.
Éprouvettes dépourvues d'endotoxines	Oui Certains fabricants ne fournissent pas d'emblée les éprouvettes stériles dans le test utilisé.
Solution tampon	Non Par exemple : NaOH ou HCl N'est généralement pas fourni dans l'ensemble.
Bloc chauffant ou bain-marie	Non L'outil utilisé doit permettre de régler la température à $37,0 \pm 1,0$ °C pendant toute la durée du test.
Mélangeur vortex	Non

Abréviations : CSE : control standard endotoxin ou endotoxine étalon; LAL : lysat d'amibocyte de limule; LRW : LAL reagent water ou eau purifiée de lysat

^a Il s'agit des agents inclus dans l'ensemble ToxinSensor obtenu du fabricant Genscript

Discussion

Il existe présentement sur le marché différents ensembles permettant de détecter les endotoxines dans diverses préparations. La plupart de ces ensembles reposent sur une réaction de coagulation se produisant dans le sang bleu de la limule (*Limulus polyphemus*), une sorte de crabe présent principalement sur les côtes américaines^{4,7,14,17}. Les amibocytes sont des cellules sanguines de *Limulus polyphemus* qui permettent de produire le lysat d'amibocyte de limule, un extrait aqueux de ces cellules sanguines¹⁸. Le lysat coagule en présence d'une quantité suffisante d'endotoxines. Pour cette raison, le sang du limule est prélevé et traité.

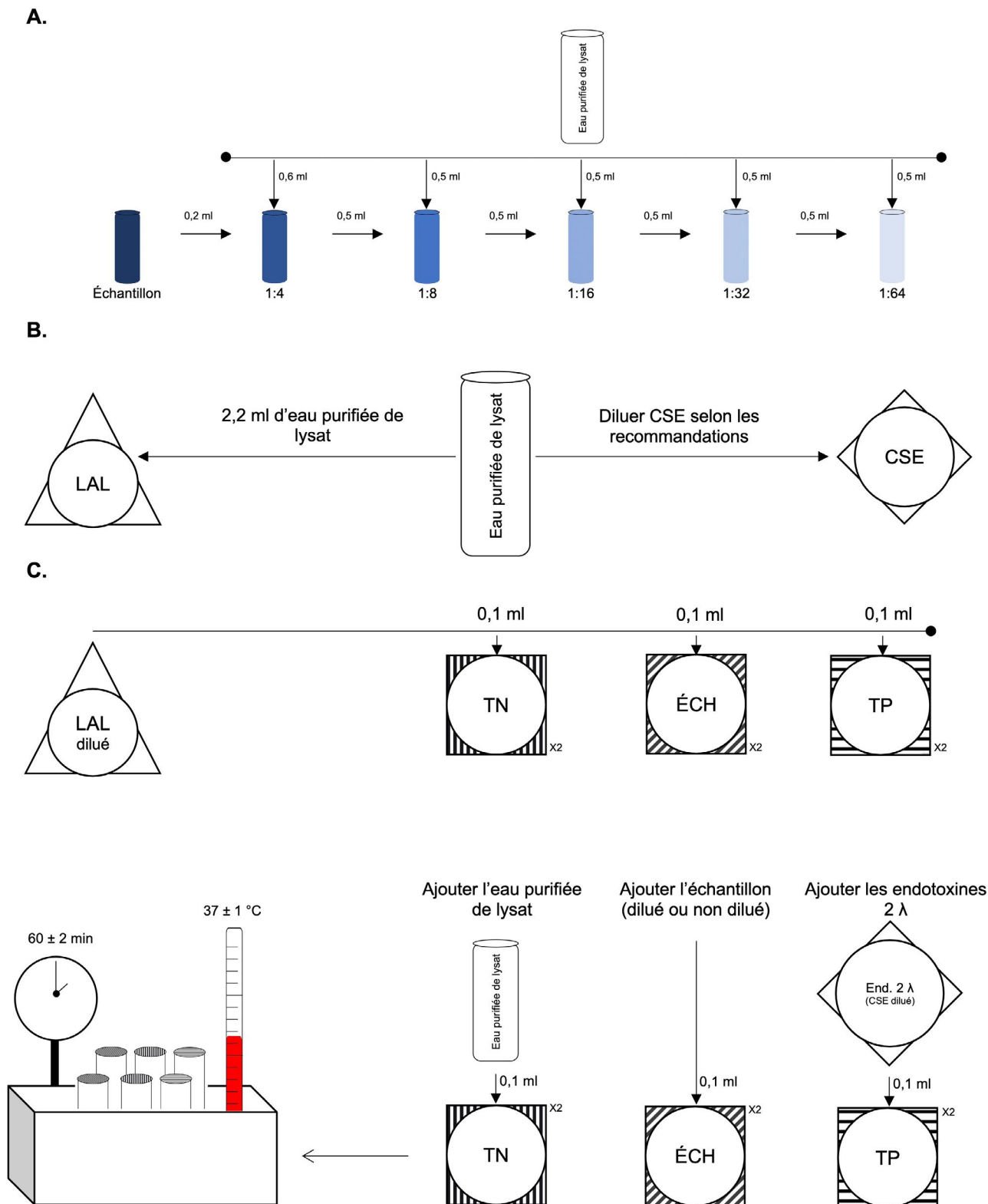
Un test qualitatif a ainsi été créé afin de constater visuellement la formation d'une coagulation lorsqu'une quantité suffisante d'endotoxines est mélangée au lysat de limule. Il s'agit de l'épreuve de biologique par gel coagulé. Plusieurs fabricants distribuent ce genre de tests : Lonza (Pyrogen), Charles River (EndoSafe), GenScript (ToxinSensor) et Associates of Cape Cod (Pyrosate Kit)¹⁹⁻²². Cette épreuve est d'ailleurs de 3 à 300 fois plus sensible que la méthode privilégiée précédemment, soit le test de recherche des pyrogènes chez le lapin (« Rabbit Pyrogen Test »)^{18,23}. Le « Rabbit Pyrogen Test » consistait à injecter une préparation à des lapins, puis à noter la présence d'une augmentation de température, le lapin présentant une sensibilité similaire à celle de l'humain aux endotoxines¹⁸.

Autres méthodes de détection des endotoxines

Une optimisation de l'épreuve biologique par gel coagulé a mené à la création de tests quantitatifs nécessitant

l'utilisation d'un spectrophotomètre. Il s'agit de l'épreuve turbidimétrique et de l'épreuve chromogénique. Ces méthodes, tout comme l'épreuve biologique par gel coagulé, reposent sur la réaction enzymatique des cellules d'amibocytes lorsqu'elles sont exposées à des endotoxines^{7,14}. L'épreuve chromogénique nécessite la modification du lysat de limule. Un substrat naturel, le coagulen, est ainsi remplacé par un substrat chromogène ou coloré. Lorsqu'il est activé par la réaction enzymatique, ce nouveau substrat dans la suspension libère une molécule chromogène mesurée par spectrophotométrie (voir figure 2)^{7,24}. L'épreuve turbidimétrique permet plutôt d'observer la turbidité de la solution^{7,24}. Les taux de turbidité et de changement d'absorbance sont proportionnels à la concentration d'endotoxines. À l'aide de ces nouvelles techniques, il est donc possible de quantifier les endotoxines présentes dans une préparation selon la turbidité de la préparation ou son caractère chromogène. Lonza (PYROGENT-5000 Kinetic Turbidimetric LAL Assay, Kinetic-QCL Kinetic Chromogenic LAL Assay), Charles River (Endochrome-K, KTA), Associates of Cape Cod (Pyrotell-T, Pyrochrome) fournissent tous ce genre d'ensemble^{19,20,22}.

L'épreuve turbidimétrique et l'épreuve chromogénique sont plus précises et plus sensibles que l'épreuve biologique par gel coagulé, mais nécessitent l'utilisation d'appareils plus sophistiqués, comme un spectrophotomètre, et une validation annuelle de l'équipement. De plus, les ensembles pour ces techniques coûtent généralement plus cher que ceux de l'épreuve biologique par gel coagulé. Toutefois, ils demandent moins de manipulations et permettent d'obtenir un résultat plus rapidement^{14,17,19,20,22}. Comme nous l'avons mentionné précédemment, ces techniques sont acceptées



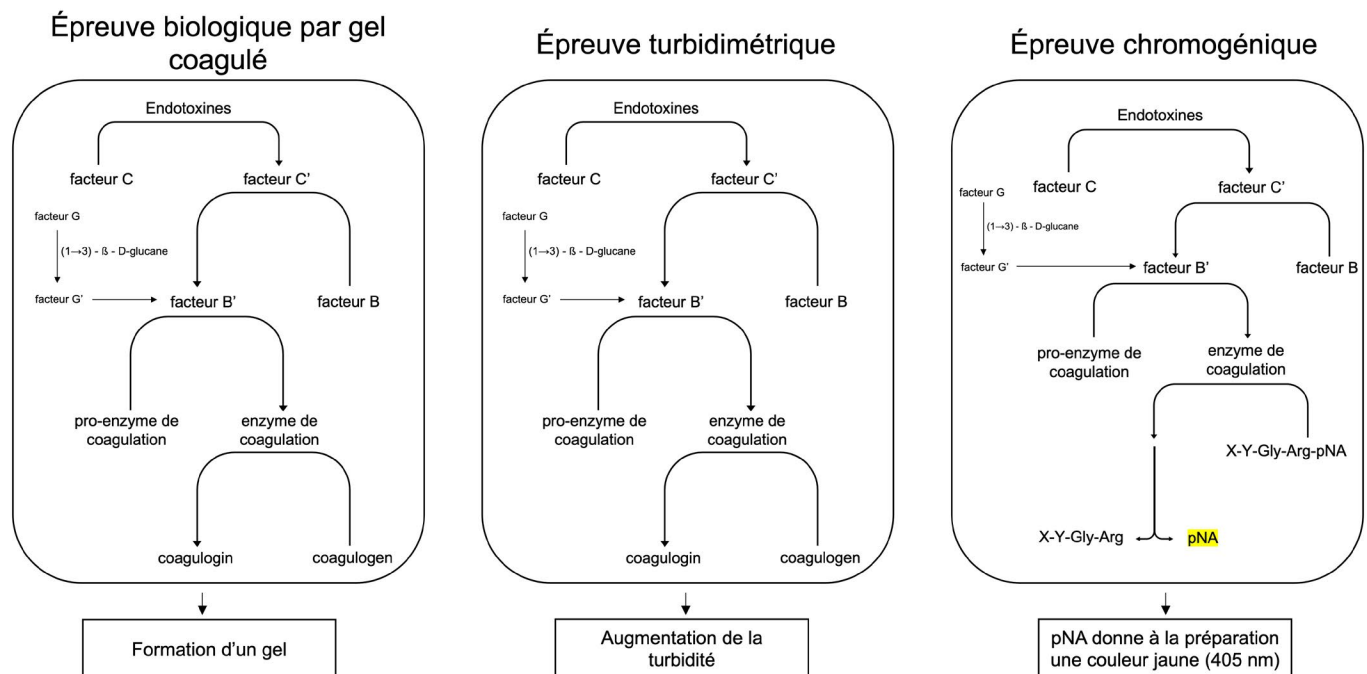


Figure 2. Cascade de coagulation de l'épreuve biologique par gel coagulé (gauche), de l'épreuve turbidimétrique (centre) et de l'épreuve chromogénique (droite)^{7,24}

Légende : La cascade de coagulation présente dans le sang de limule est déclenchée par des endotoxines. L'élément clé de cette cascade est le facteur C. La même cascade peut s'enclencher à partir du facteur G, un facteur interférent

par Santé Canada qui, actuellement, n'exige pas la validation des utilisateurs^{12,13}. Les recommandations actuelles de la pharmacopée américaine sont toutefois de confirmer au besoin les résultats d'une épreuve turbidimétrique ou d'une épreuve chromogénique à l'aide de l'épreuve biologique par gel coagulé qui reste l'épreuve de référence.

Outre les contraintes découlant des techniques précédentes, la surpêche et la collecte de sang présentent une menace pour la population de limules²⁵. Bien que les limules soient renvoyées à la mer après l'extraction d'un volume de leur sang, environ 20 % d'entre elles ne survivent pas²⁶. C'est pourquoi une nouvelle méthode a été mise au point, celle du facteur C recombinant. Ce test repose sur le même principe que les méthodes précédentes, mais remplace le sang de limule par un facteur de coagulation, le facteur C, qui peut être complètement synthétisé en laboratoire. Contrairement aux autres techniques, le test du facteur C recombinant ne présente pas de risque pour la faune. Cette méthode ne fait pas partie des recommandations actuelles, mais plusieurs études en ont établi la supériorité, ou du moins son équivalence, par rapport à l'épreuve biologique par gel coagulé^{27,28}. En 2014, la Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé a révisé les lignes directrices sur l'utilisation d'ensembles pour la détection d'endotoxines bactériennes qui comprennent dorénavant le facteur C recombinant comme solution de rechange au lysat de limule²⁸.

Conclusion

L'épreuve biologique par gel coagulé constitue un moyen relativement simple, rapide et accessible de détecter les endotoxines dans les préparations magistrales stériles à risque élevé dans les départements de pharmacie des

centres hospitaliers du Québec. C'est une solution de rechange intéressante à l'envoi des échantillons à l'extérieur des hôpitaux aux fins d'analyse. Cependant, elle requiert une méthode rigoureuse, une validation et un protocole exhaustif pour être conforme.

L'industrie pharmaceutique est soumise à des normes claires et précises, alors que les normes que doivent respecter les départements de pharmacie des centres hospitaliers québécois manquent quelques fois de clarté. Néanmoins, certains centres hospitaliers québécois ont intégré dans leur milieu une méthode de détection des endotoxines. Ainsi, l'Hôpital général juif est un précurseur dans l'intégration et l'utilisation de l'épreuve biologique par gel coagulé au département de pharmacie. C'est un pas vers l'intégration de méthodes de détection dans les départements de pharmacie des centres hospitaliers du Québec.

Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement lié au présent article.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts lié à cet article.

Remerciements

Les auteurs reconnaissent l'aide apportée par le secteur de la physico-chimie du Laboratoire de santé publique du Québec et remercient Marcello Manocchio. Cette personne a donné son autorisation écrite.

Références

1. Aida Y, Pabst MJ. Removal of endotoxin from protein solutions by phase separation using Triton X-114. *J Immunol Methods* 1990;132:191-5.
2. Anspach FB. Endotoxin removal by affinity sorbents. *J Biochem Biophys Methods* 2001; 49:665-81.
3. Gorbet MB, Sefton MV. Endotoxin: The uninvited guest. *Biomaterials* 2005;26:6811-7.
4. Magalhães PO, Lopes AM, Mazzola PG, Rangel-Yagui C, Penna TC, Pessoa A Jr. Methods of endotoxin removal from biological preparations: a review. *J Pharm Pharm Sci* 2007;10:388-404.
5. Ongkudon CM, Chew JH, Liu B, Danquah MK. Chromatographic removal of endotoxins: a bioprocess engineer's perspective. *ISRN Chromatography* 2012;2012:649746.
6. Petsch D, Anspach FB. Endotoxin removal from protein solutions. *J Biotechnol* 2000;76:97-119.
7. Dullah EC, Ongkudon CM. Current trends in endotoxin detection and analysis of endotoxin-protein interactions. *Crit Rev Biotechnol* 2017; 37:251-61.
8. Ong KG, Leland JM, Zeng K, Barrett G, Zourob M, Grimes CA. A rapid highly-sensitive endotoxin detection system. *Biosens Bioelectron* 2006;21:2270-4.
9. Kim SE, Su W, Cho M, Lee Y, Choe WS. Harnessing aptamers for electrochemical detection of endotoxin. *Anal Biochem* 2012;424:12-20.
10. Warren HS, Fitting C, Hoff E, Adib-Conquy M, Beasley-Topliffe L, Tesini B et coll. Resilience to bacterial infection: difference between species could be due to proteins in serum. *J Infect Dis* 2010;201:223-32.
11. Ordre des pharmaciens du Québec. Norme 2014.01 Préparation de produits stériles non dangereux en pharmacie. 2017. p. 42.
12. European Medicines Agency. ICH guideline Q4B : Annex 14 to note for evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on bacterial endotoxins tests – General chapter (2010). [en ligne] <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q4b-annex-14-bacterial-endotoxins-tests> (site visité le 30 août 2022).
13. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Q4B evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH Regions. Annex 14–Bacterial endotoxins test general chapter (2013). [en ligne] <https://cac-map.fda.gov/media/79183/download> (site visité le 30 août 2022).
14. Schneier M, Razdan S, Miller AM, Briceno ME, Barua S. Current technologies to endotoxin detection and removal for biopharmaceutical purification. *Biotechnol Bioeng* 2020;117: 2588-609.
15. GenScript. ToxinSensor™ endotoxin detection system user manual: version 12172010. 2019.
16. United States Pharmacopeia. Pharmaceutical compounding–Sterile preparations (Bacterial endotoxins test – chapter 85): USP-NF. 2012.
17. Yamamoto A, Ochiai M, Fujiwara H, Asakawa S, Ichinohe K, Kataoka M et coll. Evaluation of the applicability of the bacterial endotoxin test to antibiotic products. *Biologicals* 2000;28:155-67.
18. John B, Kamaruzzaman K, Jalal K, Zaleha K. TAL - A source of bacterial endotoxin detector in liquid biological samples. *International Food Res J* 2012;19:423-5.
19. LONZA. An introduction to bacterial endotoxin testing (2020). [en ligne] https://bioscience.lonza.com/lonza_bs/CA/en/endotoxin-testing (site visité le 30 août 2022).
20. Charles Rivers. LAL test reagents and accessories (2020). [en ligne] <https://www.criver.com/products-services/qc-microbial-solutions/endotoxin-testing/lal-reagents-accessories?region=3611> (site visité le 30 août 2022).
21. GenScript. Endotoxin assay kits (2020). [en ligne] https://www.genscript.com/endotoxin_assay_kits.html (site visité le 30 août 2022).
22. Associates of Cape Code. LAL reagents (2020). [en ligne] <https://www.acciusa.com/products-and-services/bet-products/lal-reagents/> (site visité le 30 août 2022).
23. Hurlay JC. Endotoxemia: methods of detection and clinical correlates. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:268-92.
24. Jackie J, Lau WK, Feng HT, Li SFY. Detection of endotoxins: from inferring the responses of biological hosts to the direct chemical analysis of lipopolysaccharides. *Crit Rev Anal Chem* 2019;49:126-37.
25. Sakai H, Hisamoto S, Fukutomi I, Sou K, Takeoka S, Tsuchida E. Detection of lipopolysaccharide in hemoglobin-vesicles by *Limulus* amebocyte lysate test with kinetic-turbidimetric gel clotting analysis and pretreatment of surfactant. *J Pharm Sci* 2004;93:310-21.
26. Schindler S, Aulock S, Daneshian M, Hartung T. Development, validation and applications of the monocyte activation test for pyrogens based on human whole blood. *ALTEX* 2009;26:265-77.
27. Bolden J, Smith K. Application of recombinant factor C reagent for the detection of bacterial endotoxins in pharmaceutical products. *PDA J Pharm Sci Technol* 2017;71:405-12.
28. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. EDQM revises 5.1.10. guidelines for using the test for bacterial endotoxins (2014). [en ligne] <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/edqm-revises-5-1-10-guidelines-for-using-the-test-for-bacterial-endotoxins> (site visité le 30 août 2022).
29. Organisation mondiale de la Santé. Report of an international collaborative study to evaluate three preparations of endotoxin for their suitability to serve as the third international standard for bacterial endotoxin (2012). [en ligne] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/96606/WHO_BS_2012.2193_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (site visité le 30 août 2022).

Abstract

Objective: To evaluate a method for detecting the presence of endotoxins in high-risk sterile preparations, in accordance with standard OPQ 2014.01, in Quebec hospital pharmacy departments.

Background: Currently, there are no clear recommendations regarding detection methods of endotoxins in Quebec hospital pharmacy departments. Samples for analysis are sometimes sent outside the hospital to public and private laboratories.

Results: Endotoxin detection kits based on limulus amebocyte lysate, commonly called gel-clot assays, can be ordered. Once validated with various methods, these kits could be used in a hospital's facilities to detect the presence of endotoxins.

Conclusion: The use of gel-clot assays to detect endotoxins in high-risk sterile preparations is feasible in Quebec's hospitals but requires a rigorous, thorough method.

Keywords: Compounded and sterile preparations, endotoxins, gel-clot assay, LAL, limulus amebocyte lysate

Quelles sont les particularités du moxétumomab pasudotox dans le traitement de la tricholeucémie?

Christine Hamel¹, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie—Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, Cowansville (Québec) Canada

Reçu le 6 janvier 2022; Accepté après révision le 10 mai 2022

Exposé de la question

La leucémie à tricholeucocytes, ou tricholeucémie, est un cancer hématologique indolent de la lignée lymphoïde à cellules B très rare. Son incidence est de 600 à 800 cas par année aux États-Unis¹.

Le pronostic des patients atteints de cette maladie s'est considérablement amélioré depuis sa découverte dans les années 1950, principalement en raison d'une réponse de longue durée aux analogues des purines, comme la cladribine². Par contre, pour certains patients résistants aux traitements de première intention, les choix de traitement s'amenuisent avec l'évolution de la maladie³.

Le moxétumomab pasudotox est formé par la combinaison d'un anticorps monoclonal contre le CD22 et l'exotoxine 38 de *Pseudomonas*⁴. Il a donné des résultats prometteurs dans plusieurs études cliniques de phase I à III⁵⁻⁹. Il a été approuvé en 2018 par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis comme traitement de troisième intention ou plus de la tricholeucémie⁴. Ce médicament n'est pas encore commercialisé au Canada, mais il est possible de se le procurer par le Programme d'accès spécial. Il a été approuvé par l'Union européenne, puis retiré de la liste des médicaments utilisés¹⁰. En raison des effets indésirables particuliers du moxétumomab, la prise en charge et le suivi des patients le recevant sont particuliers et complexes. Le pharmacien a ainsi un rôle primordial à jouer^{4,11}.

Réponse à la question

Définition et tableau clinique de la tricholeucémie

En 1958, Bouroncle et coll. ont été les premiers à décrire la tricholeucémie². La tricholeucémie est un cancer hématologique indolent de la lignée lymphoïde à cellules B, dont le cytoplasme comporte des projections « poilues », d'où le nom de « hairy cell leukemia » en anglais¹². Il est à noter qu'il existe une variante de la tricholeucémie complètement différente qui ne sera pas traitée dans le présent article¹².

Au moment du diagnostic, la plupart des patients présentent de la faiblesse, de la fatigue, des infections récurrentes, une

splénomégalie, une hépatomégalie, ainsi qu'une monocytopenie caractéristique de la maladie¹²⁻¹⁴. Il n'existe actuellement aucun système de classification de la gravité de la tricholeucémie reconnu internationalement³.

Incidence et facteurs de risque

La tricholeucémie représente environ 2 % de tous les cas de leucémie¹. Son incidence est de trois à neuf fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, et trois fois plus chez les personnes blanches¹⁵. Dans une revue de 2856 nouveaux cas de tricholeucémie entre 1978 et 2004, l'âge médian au moment du diagnostic était de 58 ans, et l'âge des patients variait de 20 à 102 ans¹⁵. L'exposition professionnelle à certains agents, comme le charbon, le diesel, les gaz d'échappement ainsi que certains solvants organiques, herbicides et insecticides pourrait augmenter le risque de tricholeucémie^{3,16}.

Étiologie et diagnostic

L'étiologie de la tricholeucémie n'est pas encore complètement élucidée¹⁶. Il est à noter que les cellules tricholeucémiques sont la plupart du temps positives pour CD19, CD20, CD22, CD11c, CD25, CD103 et CD200^{3,9,13,17}. Certaines mutations génétiques pourraient être impliquées, par exemple la mutation BRAF V600E, qui est présente chez 100 % des patients¹⁸. Par ailleurs, la mutation des gènes codant pour les régions variables des chaînes lourdes des immunoglobulines (*immunoglobulin heavy chain variable region genes* ou IGHV) a une influence majeure sur le pronostic des patients¹⁹. De fait, les patients ayant un IGHV non muté présentent davantage de résistance aux analogues des purines¹⁹. Il est à noter que l'IGHV est muté chez 80 % à 90 % des patients¹³.

L'évaluation initiale pour établir un diagnostic de tricholeucémie doit inclure un examen physique exhaustif ainsi qu'une formule sanguine complète avec décompte différentiel^{13,17}. L'établissement du profil immunophénotypique est également crucial. Il est par ailleurs très important d'effectuer une biopsie de moelle osseuse pour déterminer l'étendue de l'infiltration de la moelle¹⁷.

Pour toute correspondance : Christine Hamel, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie—Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, 950, rue Principale, Cowansville (Québec) J2K 2K3, Canada; Téléphone : 450 266-4342 poste 35539, Courriel : christine.hamel.ciussse-chus@ssss.gouv.qc.ca

Traitement

La plupart des patients atteints de tricholeucémie (environ 90 %) auront besoin d'un traitement au moment du diagnostic^{3,13,17}. Les critères habituels pour considérer un traitement sont une hémoglobine inférieure à 100 à 110 g/L, des neutrophiles inférieurs à $1,0 \times 10^9/L$, des plaquettes inférieures à $100 \times 10^9/L$, une splénomégalie massive symptomatique, des symptômes généraux, ainsi que la survenue d'infections récurrentes ou la progression des adénopathies^{3,13,14,17}. Étant donné que les traitements utilisés peuvent entraîner une diminution des neutrophiles avant d'avoir un effet sur la maladie, il importe de ne pas trop attendre avant de commencer le traitement¹⁷.

Il n'existe pas de critères universellement reconnus en ce qui a trait à l'évaluation de la réponse au traitement de la tricholeucémie, mais les paramètres les plus utilisés dans la littérature sont présentés dans le tableau I¹⁷.

Traitement de première intention

Les analogues des purines constituent le traitement de première intention de la tricholeucémie^{3,13,17}. La cladribine est l'agent le plus employé pour cette indication. Diverses doses, diverses voies et divers schémas d'administration ont été étudiés et se sont révélés efficaces^{3,17}. Le taux de réponse complète obtenu avec la cladribine oscille entre 80 et 91 %, avec une survie sans progression médiane d'environ 52 mois³. Par contre, environ 50 % des patients rechuteront et auront besoin d'un traitement de deuxième intention³. Les effets indésirables les plus fréquents de la cladribine sont les infections graves, la neutropénie fébrile et les cytopénies³.

Tricholeucémie récurrente ou réfractaire

Lors d'une rechute ou d'une maladie réfractaire, plusieurs avenues thérapeutiques sont envisageables^{3,13,17}. Si la rechute a lieu plus de 24 mois après la fin du traitement initial, il est possible d'avoir recours au même agent^{3,13}. Par contre, la capacité d'obtenir une réponse et la durée de la rémission diminuent avec chaque traitement subséquent³. Si la rechute survient moins de 24 mois après la fin du traitement initial, il est recommandé de choisir un autre traitement, notamment la participation du patient à des protocoles de recherche¹⁷. Les traitements de deuxième et de troisième intention recommandés pour la tricholeucémie incluent le rituximab (en monothérapie ou en combinaison avec un analogue des purines, la fludarabine ou la bendamustine) et le vémurafénib^{3,14,17,20-23}. Le dabrafénib et l'ibrutinib représentent des options de dernier recours^{3,14,17,20-23}. Une

série de cas et une revue systématique récentes semblent indiquer que le vémurafénib en association avec le rituximab améliore le pronostic des patients atteints de tricholeucémie réfractaire à de multiples lignes de traitement²⁴. La greffe de cellules souches allogéniques est également une avenue thérapeutique possible^{3,13,17}. Enfin, pour les patients ayant reçu deux lignes de traitement ou plus, le moxétumomab pasudotox peut être considéré¹⁴.

Moxétumomab pasudotox

Le moxétumomab pasudotox a été approuvé en 2018 par la FDA pour le traitement de la tricholeucémie, en troisième intention ou plus, chez les patients ayant reçu au moins un traitement par un analogue des purines⁴.

Mécanisme d'action

Le moxétumomab pasudotox est une immunotoxine créée en associant l'exotoxine 38 de *Pseudomonas* (PE38) et le domain Fv d'un anticorps ciblant le récepteur CD22 exprimé sur les cellules B⁴. La portion anticorps monoclonal de la molécule permet de cibler de préférence les cellules B tumorales et d'y introduire la toxine, en limitant les dommages aux cellules saines¹¹. Une fois la molécule présente dans les cellules tumorales, la PE38 entraîne l'arrêt de la synthèse protéique et l'apoptose des cellules¹¹.

Posologie

La monographie américaine recommande une dose de 0,04 mg/kg les jours 1, 3 et 5 de cycles de 28 jours jusqu'à progression ou jusqu'à une toxicité inacceptable ou encore pour un maximum de six cycles⁴. Il est à noter qu'il s'agit également de la posologie étudiée dans l'étude de phase III⁸. Il est suggéré de modifier la dose uniquement si une variation de plus de 10 % du poids corporel du patient est observé. Les changements de dose en raison du poids devraient être effectués au jour 1 des cycles plutôt qu'en cours de cycle⁴. Le poids devrait être mesuré régulièrement, étant donné le gain de poids possible en cours de traitement.

Aucun ajustement de dose n'est recommandé quand la clairance de la créatinine dépasse 30 mL/min⁴. Par contre, il n'existe aucune donnée concernant la pharmacocinétique de cet agent chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 29 mL/min⁴. Son utilisation est donc déconseillée dans ce dernier groupe⁴. Il est par ailleurs à noter que le moxétumomab peut causer une augmentation de la créatinine sérique²⁵. Une hausse de grade 2 (augmentation de 1,5 fois comparativement au niveau de base

Tableau I. Définition des paramètres pour l'évaluation de la réponse aux traitements de la tricholeucémie^{a,b}

Réponse complète	Absence de tricholeucocytes dans le sang périphérique et la moelle, normalisation des organomégalias (splénomégalie et hépatomégalie), normalisation des cytopénies (hémoglobine plus de 110 g/L (sans transfusion), plaquettes plus de $100 \times 10^9/L$, neutrophiles plus de $1,5 \times 10^9/L$)
Réponse partielle	Moins de 50 % de réduction des tricholeucocytes dans la moelle, moins de 50 % de réduction des organomégalias, moins de 5 % de « cellules poilues » circulantes, normalisation ou quasi-normalisation des cytopénies
Maladie stable	Absence de réponse complète ou partielle, mais sans progression de la maladie
Progression	Augmentation des symptômes, diminution de 25 % de l'hémoglobine, des plaquettes et/ou des neutrophiles, augmentation de 25 % des organomégalias (en comparaison avec la mesure faite au nadir)

^a Les paramètres utilisés pour l'évaluation de la réponse aux traitements de la tricholeucémie ne sont pas uniformes selon les études. Les paramètres présentés dans ce tableau représentent les plus courants et ceux qui sont recommandés dans les lignes directrices^{3,13,14,17}

^b Une attention particulière doit être portée à l'évaluation de la réponse afin de ne pas confondre les effets myélosuppressifs de la chimiothérapie et une progression de la maladie

ou à la limite supérieure de la normale [LSN]) ou de grade 3 ou plus (augmentation de trois fois ou plus comparativement au niveau de base ou à la LSN) de la créatinine sérique nécessite une suspension du traitement²⁵. Le moxétumomab peut être repris lorsque la créatinine est de retour à un grade 1 (valeur de 1 à 1,5 fois le niveau de base ou entre la LSN et 1,5 fois la LSN) ou au niveau de base du patient²⁵. En cas d'élévation importante de la créatinine, un syndrome hémolytique et urémique (SHU) devrait être exclu.

Prémédicaments, hydratation et thromboprophylaxie

Il est recommandé d'administrer une association d'antihistaminique (diphenhydramine ou hydroxyzine), d'acétaminophène et d'antagoniste des récepteurs H₂ (ranitidine ou famotidine) de 30 à 90 minutes avant chaque dose de moxétumomab ainsi qu'une solution isotonique (dextrose ou chlorure de sodium [NaCl] à 0,9 %) par voie intraveineuse (à raison de 500 mL pour les patients de moins de 50 kg ou de 1000 mL pour les patients de 50 kg ou plus, administré en deux à quatre heures avant et après chaque dose de moxétumomab⁴. Le moxétumomab pasudotox a été classé parmi les molécules ayant un niveau émétique faible selon l'American Association of Clinical Oncology²⁶. Il n'est donc pas nécessaire de donner un antiémétique avant son administration. Enfin, une thromboprophylaxie à base d'acide acétylsalicylique à faible dose (80 mg) une fois par jour est recommandée des jours 1 à 8 du cycle⁴.

Préparation et conservation

Le moxétumomab est fourni en fiole unidose contenant 1 mg du produit en poudre. Il faut reconstituer la solution avec 1,1 mL d'eau stérile pour injection, pour obtenir une concentration de 1 mg/mL. La solution reconstituée ne se conserve pas et doit donc être utilisée immédiatement. Il faut préparer au préalable le sac de NaCl à 0,9 % destiné à recevoir la dose de moxétumomab. Ainsi, il faut ajouter 1 mL de l'agent stabilisant fourni à 50 mL de NaCl à 0,9 %, peu importe la dose de moxétumomab à administrer. Il faut ensuite retourner délicatement le sac pour mélanger la solution, mais sans l'agiter. Le moxétumomab peut par la suite être injecté dans le sac⁴. Cette préparation est stable quatre heures à la température ambiante ou 24 heures lorsqu'elle est réfrigérée entre 2 et 8 °C⁴.

Interactions médicamenteuses

Le moxétumomab est éliminé par dégradation protéolytique²⁵. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été signalée jusqu'à maintenant²⁵.

Efficacité

Plusieurs études de phase I et II ont évalué l'efficacité du moxétumomab⁵⁻⁹. L'étude de plus grande envergure est une étude multicentrique de phase III regroupant 80 patients⁶. Lors de celle-ci, un taux de réponse complète de 41 %, un taux de réponse complète durable (plus de 180 jours) de 30 % et un taux de réponse objective (partielle et complète) de 75 % ont été obtenus⁶. Fait intéressant à noter, parmi les patients ayant obtenu une réponse complète, 27 sur 33 présentaient une absence de maladie minimale résiduelle (évaluée par immunohistochimie)⁶. Le délai avant d'atteindre une réponse complète variait entre 4 et 110 semaines dans

les études⁷. Les auteurs d'une série de cas publiée en 2021 suggéraient qu'une nouvelle exposition au moxétumomab de 3 à 12 ans après la première administration pourrait être sûre et offrir une certaine efficacité²⁷. Enfin, dans une étude portant sur le suivi à plus long terme de patients atteints de tricholeucémie récurrente ou réfractaire traitée par le moxétumomab, le taux de réponse complète persistant après 60 mois était de 61 %, tandis que la survie sans progression ni perte de rémission hématologique était de 71,7 mois²⁸.

Immunogénicité

Une inquiétude importante concernant le moxétumomab est le développement d'une immunogénicité^{7,9,14}. Plusieurs études ont révélé la présence d'anticorps neutralisants chez une majorité de patients (de 65 à 84 %), une étude révélant même la présence de ces anticorps chez 59 % des patients avant le début du traitement^{7,9,14}. Bien qu'il semble assez clair que l'apparition d'anticorps contre le moxétumomab n'augmente pas sa toxicité, il existe une controverse quant à l'effet de ces anticorps sur l'efficacité du traitement^{7,9,14}. Alors que certaines études ne montraient pas de perte d'efficacité même avec des taux élevés d'anticorps, d'autres ont mis en évidence une diminution de l'efficacité du moxétumomab^{7,9,14}. Il est à noter que certains patients possèdent de fortes concentrations d'anticorps contre le moxétumomab avant le début du traitement, ce qui pourrait réduire la concentration maximale et l'aire sous la courbe de moxétumomab obtenues²⁹. Une analyse exposition/efficacité semblait indiquer que les patients dont ces deux paramètres étaient plus élevés obtenaient de meilleurs taux de réponse que ceux ayant eu une exposition moindre au moxétumomab²⁹.

Toxicité

Les effets indésirables les plus fréquents du moxétumomab dans les études cliniques incluaient les nausées (27,5 à 33 %), le développement d'œdème périphérique (26 à 43 %), les céphalées (21 à 37 %) et l'hyperthermie (20 à 43 %)^{8,14}. Contrairement aux analogues des purines, le moxétumomab ne semble pas associé à une immunosuppression prolongée^{14,25}. Par contre, il est lié à deux effets indésirables potentiellement graves, soit le syndrome hémolytique et urémique (5 à 8,8 %) et le syndrome de fuite capillaire (2,5 à 16 %)^{6,8,14}. Ce sont les deux effets qui entraînent le plus souvent l'arrêt définitif du moxétumomab¹⁴. Le syndrome de fuite capillaire se manifeste cliniquement par une hypoalbuminémie, une protéinurie, de l'œdème, de l'hypotension et un gain de poids¹⁴. Le syndrome hémolytique et urémique se présente quant à lui par une insuffisance rénale aiguë, une thrombocytopénie et une anémie hémolytique microangiopathique³⁰.

Considérations cliniques et pratiques

Afin de prévenir des effets indésirables potentiellement graves comme le syndrome de fuite capillaire et le syndrome hémolytique et urémique, un suivi étroit des patients est nécessaire. Il est ainsi essentiel de mesurer régulièrement la pression artérielle et le poids du patient et de demander plusieurs analyses de laboratoire (albumine, créatinine, formule sanguine complète) en cours de traitement. Certains auteurs recommandent d'éviter d'administrer plus d'un litre de soluté par voie intraveineuse avant l'administration de chaque dose de moxétumomab⁸. Ils proposent plutôt

d'encourager le patient à boire 250 mL de liquide toutes les heures et de ne pas passer plus de deux à trois heures sans boire la nuit⁸. Le patient doit tenir un registre d'hydratation que le clinicien doit vérifier (appel téléphonique ou courriel). Les examens de laboratoire suivants devraient être obtenus avant l'administration de moxétumomab aux jours 1, 3 et 5, ainsi qu'au jour 8 du cycle : formule sanguine complète, haptoglobine, créatinine, bilirubine et lactate déshydrogénase⁸. Il est également essentiel de peser le patient et de prendre sa pression artérielle avant chaque dose. Enfin, les auteurs préconisent l'administration de dexaméthasone (4 mg par voie orale, deux fois par jour) dès les premiers signes de déshydratation. Dans une étude récente, ces mesures ont permis de diminuer la survenue du syndrome hémolytique et urémique qui est passée de 33 % d'épisodes de grade 3 à 6 % d'épisodes de grade 1⁸.

Si un syndrome hémolytique et urémique survient, il faut éviter la plasmaphérèse ou l'administration d'une plus grande quantité de soluté, ce dernier pouvant augmenter le risque de surcharge liquidienne¹⁴. Un traitement par des doses élevées de corticostéroïdes est plutôt de mise¹¹. Le syndrome hémolytique et urémique se résout en temps normal de 12 à 16 jours après le début des symptômes. Le

syndrome de fuite capillaire est également habituellement réversible avec l'arrêt du moxétumomab et l'administration de corticostéroïdes¹¹.

Conclusion

Le moxétumomab constitue une avenue prometteuse pour le traitement de la tricholeucémie chez les patients réfractaires à de multiples lignes de traitement. Il pourrait être considéré après utilisation d'un analogue des purines, du rituximab et du vémurafénib. Étant donné la survenue possible du syndrome de fuite capillaire et du syndrome hémolytique et urémique, un suivi étroit de la pression artérielle, du poids et de plusieurs analyses de laboratoire (albumine, créatinine, formule sanguine complète) est nécessaire. Le pharmacien en oncologie est un intervenant indispensable dans la prise en charge des patients recevant le moxétumomab.

Conflits d'intérêts

L'auteur a soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Christine Hamel est rédactrice en chef de *Pharmactuel* et n'a déclaré aucun autre conflit d'intérêts lié à cet article.

Références

1. Teras LR, De Santis C, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organisation subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016;66:443-59.
2. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 1958;13:609-30.
3. Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C, ESMO Guidelines Committee. Hairy cell leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(suppl. 5):v100-7.
4. Astra Zeneca. Monographie du moxétumomab. Wilmington, DE, 2018.
5. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T, Coutre S, Wilson WH, Stetler-Stevenson M et coll. Phase I trial of anti-CD22 recombinant immunotoxin moxetumomab pasudotox (CAT-8015 or HA22) in patients with hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:1822-8.
6. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL, Delgado J, Karlin L, Robak T et coll. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia. *Leukemia* 2018;32:1768-77.
7. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T, Wilson WH, Stetler-Stevenson M, Fitzgerald DJ et coll. Minimal residual hairy cell leukemia eradication with moxetumomab pasudotox: phase 1 results and long-term follow-up. *Blood* 2018;131:2331-4.
8. Kreitman RJ, Dearden CE, Zinzani PL, Delgado J, Robak T, le Coutre PD et coll. Moxetumomab pasudotox-tdfk in heavily pretreated patients with relapsed/refractory hairy cell leukemia (HCL): long-term follow-up from the pivotal phase 3 trial. *Blood* 2019;134(suppl. 1):2808.
9. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E, Cortes JE, Thomas DA, Rytting ME et coll. A phase I study of moxetumomab pasudotox in adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2018;182:442-4.
10. European Medicines Agency. Moxetumomab pasudotox (11 novembre 2021). [en ligne] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lumoxiti> (site visité le 11 mars 2022).
11. Lien YH, Boxer M. Collateral damages by magic bullets: hemolytic uremic and capillary leak syndromes after moxetumomab pasudotox therapy. *Am J Med* 2019;132:e846-7.
12. World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics. [en ligne] <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/82152208> (site visité le 11 mars 2022).
13. National Comprehensive Cancer Network. Hairy cell leukemia, Version 21.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. [en ligne] <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category1id=1481> (site visité le 11 mars 2022).
14. Kreitman RJ, Pastan I. Contextualizing the use of moxetumomab pasudotox in the treatment of relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Oncologist* 2020;25:e170-7.
15. Dores GM, Matsuno RK, Weisenburger DD, Rosenberg PS, Anderson WF. Hairy cell leukemia: a heterogeneous disease? *Br J Haematol* 2008;142:45-51.
16. Nordstrom M, Hardell L, Magnuson A, Hagberg H, Rask-Andersen A. Occupational exposures, animal exposure and smoking as risk factors for hairy cell leukemia evaluated in a case control study. *Br J Cancer* 1998;77:2048-52.
17. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS et coll. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with hairy cell leukemia. *Blood* 2017;129:553-60.
18. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP et coll. BRAF mutations in hairy cell leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:2305-15.
19. Forconi F, Sozzi E, Cencini E, Zaja F, Intermesoli T, Stelitano C et coll. Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior. *Blood* 2009;114:4696-702.
20. Else M, Osuji N, Forconi F, Dearden C, Del Giudice I, Matutes E et coll. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. *Cancer* 2007;110:2240-7.
21. Tiacci E, Carolis LD, Simonetti E, Zaja F, Capponi M, Ambrosetti A et coll. The BRAF inhibitor vemurafenib plus rituximab produces a high rate of deep and durable responses in relapsed/refractory hairy cell leukemia: Updated results of a phase-2 trial. *Hematol Oncol* 2019;37:110-1.
22. Vergote V, Dierckx D, Janssens A, Verhoef G, Tousseyn T, Vandenberghe P et coll. Rapid and complete hematological response of refractory hairy cell leukemia to the BRAF inhibitor dabrafenib. *Ann Hematol* 2014;93:2087-9.
23. Jones J, Andritsos L, Kreitman RJ, Ravandi F, Schiffer C, Call TG et coll. Efficacy and safety of Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in patients with hairy cell leukemia: stage 1 results of a phase 2 study. *Blood* 2016;128:1215.
24. Siddiqui R, Sardar M, Shahzad M, Jose J, Selene I, Shah Z et coll. Management of relapsed hairy cell leukemia: a systematic review of novel agents and targeted therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21:659-66.
25. Micromedex Healthcare series. Monographie du moxetumomab pasudotox (6 janvier 2022). Thomson Micromedex, 1974-2022. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 6 janvier 2022).
26. American Society of Clinical Oncology. Emetic risk of single intravenous antineoplastic agents in adults. 2020. [en ligne] <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/advocacy-and-policy/documents/2020-Emetic-Risk-Charts.pdf> (site visité le 11 mars 2022).
27. Yurkiewicz IR, Coutre S, Ghesquieres H, Pastan I, Kreitman RJ. Moxetumomab pasudotox as retreatment for heavily-pretreated relapsed hairy cell leukemia. *Leuk lymphoma* 2021;62:2812-4.
28. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL, Delgado J, Robak T, le Coutre PD et coll. Moxetumomab pasudotox in heavily pre-treated patients with relapsed/refractory hairy cell leukemia (HCL): long-term follow-up from the pivotal trial. *J Hematol Oncol* 2021;14:35.
29. Kuruvilla D, Chia YL, Balic K, Yao NS, Kreitman RJ, Pastan I et coll. Population pharmacokinetics, efficacy and safety of moxetumomab pasudotox in patients with relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86:1367-76.
30. Nobre CF, Newman MJ, DeLisa A, Newman P. Moxetumomab pasudotox-tdfk for relapsed/refractory hairy cell leukemia: a review of clinical considerations. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;84:255-63.

Remerciements aux réviseurs et aux membres du comité de rédaction pour 2022

L'année 2022 a été une autre année difficile pour les professionnels de la santé, notamment en raison de la pandémie de COVID-19 et de la pénurie de personnel. Le *Pharmactuel* tient à souligner le travail remarquable effectué par les réviseurs et le comité de rédaction pour maintenir la production du volume 55. 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 d'une révision par deux pairs. Quant aux chroniques de nature clinique (Au centre de l'information; Gestion; Risques, qualité, sécurité et 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 de rehausser 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 enfin 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.

Tania Christina Antoniadis	Jean-Marc Forest	Cédric Pageau
Marie Auclair	Marie-Andrée Fournier	Élaine Pelletier
Luc Bergeron	Martine Giguère	Audrey-Anne Pelletier St-Pierre
Éric Boivin	Gabrielle Girard	Marc-Olivier Pilon
Dylan Bonnan	Line Guénette	Aurélie Plante-Proulx
Philippe Bouchard	Christine Hamel	Marie-Ève Racine
Christine Bouffard	Élizabeth Hébert	Christian Rochefort
Mireille Brisson	Vincent Leclerc	Michel Savoie
Jean-François Bussièrès	Grégoire Leclair	Chantale Simard
Jocelyne Chrétien	Louise Mallet	Thomas Sullivan
Nabiha Benyamina Douma	Louis-Étienne Marchand	Isabelle Taillon
Pierre-André Dubé	Josée Marcoux	Visal Uon
Clara Elchebly	Josée Martineau	Philippe D. Vincent
Marianne Emond	Gilbert Matte	Simon Williams
Ema Ferreira	Julie Méthot	
Cyril Fersing	Tudor Muset	

Comité de rédaction international

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