

***Bibliothèque
et Archives
nationales***

Québec



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

Version visionnée sur le site Internet d'origine le 27 mars 2018

Section du dépôt légal

Prix France-Boulet pour le meilleur article de *Pharmactuel*

Julie Méthot^{1,2,3}, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.

¹Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

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

³Rédactrice en chef, *Pharmactuel*, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 2 juillet 2017; Accepté après révision le 6 juillet 2017

La rédaction d'un article implique un considérable investissement en temps pour les auteurs. Actuellement, au Québec, les auteurs rédigent les articles scientifiques majoritairement pendant leurs heures de loisir, puisque les pharmaciens d'établissement consacrent la majeure partie de leur temps à assurer la distribution efficace et sécuritaire des médicaments et à veiller à l'optimisation de la pharmacothérapie des patients hospitalisés dans les diverses unités de soins¹. Mener à terme un projet de publication est en soi un objectif dont les auteurs peuvent être fiers. Obtenir un prix pour la rédaction d'un article est une reconnaissance supplémentaire qui mérite d'être soulignée.

Depuis 1990, le prix du meilleur article est remis chaque année lors du Congrès annuel de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.)². Le comité de rédaction de *Pharmactuel* sélectionne le meilleur article parmi les textes publiés au cours de la dernière année. L'article primé se démarque par la pertinence et la qualité du développement du sujet, par l'intérêt qu'il représente pour la pratique en pharmacie hospitalière et par sa qualité rédactionnelle. Depuis 2008, le Prix France-Boulet qui récompense le meilleur article de *Pharmactuel* rend hommage à la mémoire et reconnaît l'engagement profond de France Boulet envers l'Association, plus particulièrement son travail au sein du comité de rédaction de *Pharmactuel*. De 1990 à 1997, le prix portait le nom de Prix Novopharm – A.P.E.S. et de 1998 à 2007 il portait le nom de Meilleur article du *Pharmactuel* Novopharm – A.P.E.S.

Parmi tous les articles publiés en 2016, celui de madame Valérie Clément a été retenu par le jury du Prix France-Boulet. Il s'intitule « Est-ce que l'équation du *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* ajustée selon la surface corporelle du patient donne des résultats similaires à ceux obtenus avec la formule de Cockcroft-Gault pour l'estimation de la fonction rénale? » et a été publié dans le troisième numéro du volume 49³. Il s'agissait du premier

article rédigé par madame Clément, pharmacienne au Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

Il est primordial de reconnaître les efforts considérables que consentent les pharmaciens d'établissement qui rédigent des articles scientifiques et ceux qui ont reçu le prix du meilleur article au cours des trois dernières décennies. Le tableau I présente les lauréats du Prix du meilleur article *Pharmactuel* depuis 1990.

Le comité de rédaction poursuit son mandat consistant à assurer la qualité professionnelle et scientifique de la revue en plus de s'engager pour une culture de l'écriture afin de promouvoir le plaisir de partager et de publier ses expériences cliniques et ses divers travaux. Le comité de rédaction est en train de développer une formation qui sera offerte aux membres de l'A.P.E.S. Elle vise notamment à faire connaître les étapes de la rédaction et de la publication d'un manuscrit, à apprendre à optimiser le temps nécessaire à la rédaction d'un manuscrit et à donner des clés pour augmenter les chances de succès d'un manuscrit. Les rédacteurs associés sont prêts à accompagner dans leurs projets de rédaction les auteurs qui le souhaitent.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Tableau I. Lauréats du prix France-Boulet pour le meilleur article du Pharmactuel^{a2}

Année	Auteurs	Année	Auteurs
2017	Valérie Clément, CIUSSS de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke	2002	Marie-Claude Vanier, Cité-de-la-Santé de Laval
2016	Audrey Vachon, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec	2001	Isabelle Cloutier, Hôpital Laval
2015	Feriel Boumedien, Centre hospitalier de l'Université de Montréal	2000	Nancy Sheehan, Centre hospitalier régional de Sept-Îles
2014	Marianne Laforest, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec	1999	Laurence Gaba et Oana Bugnariu, Hôpital général de Montréal
2013	Lise Grenier-Gosselin, CSSS de la Vieille-Capitale	1998	Andrée Néron, CHUM, Hôpital Saint-Luc
2012	Marie-Ève B. Dufresne et Dre Diane Poirier, CSSS Richelieu-Yamaska	1997	Stéphane Gingras, Hôpital Chauveau
2010	Amélie Chouinard, Sarah Tremblay, Sylvie Allen et Hervé Jones, Hôtel-Dieu de Lévis	1996	Suzanne Goyette, Hôpital Saint-Joseph de Trois-Rivières
2009	Sylvie Carle, Centre universitaire de santé McGill	1995	Maryse Rioux, Hôpital D'Youville
2008	Sylvie Dansereau, CSSS Haut-Richelieu-Rouville et Danielle Ferron, CSSS d'Arthabaska-et-de-l'Érable	1994	Nathalie Fernandes, Hôpital Royal-Victoria et Sylvie Dansereau, Hôpital du Haut-Richelieu
2007	Jean-Pierre Bernier et Isabelle Simard, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec	1993	Lise Grenier, Hôpital Enfant-Jésus
2006	Élise Massé, Hôtel-Dieu d'Amos, Josée Roux, Hôpital Laval et Jean Lefebvre	1992	Hélène Côté, résidente en pharmacie
2005	Nancy Légaré, Hôpital Louis-H.-Lafontaine	1991	Odette Grégoire, Hôpital Saint-François d'Assise
2004	Denis Brouillette et Simon de Denus, Institut de Cardiologie de Montréal	1990	Duc Tu Nguyen, Hôpital Douglas
2003	Sylvie Carle, Centre universitaire de santé McGill		

^aCe prix portait le nom de Prix Novopharm – A.P.E.S. de 1990 à 1997, de Meilleur article du Pharmactuel Novopharm – A.P.E.S. de 1998 à 2007 et de Prix France-Boulet pour le meilleur article du Pharmactuel de 2008 à aujourd'hui

Une autorisation a été obtenue de l'A.P.E.S. pour la diffusion des gagnants

Références

1. Bussières JF, Tanguay C, Bonnici A. Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissement de santé 2013-2014. *Pharmactuel* 2014;48(suppl. 2):1-43.
2. Prix France-Boulet pour le meilleur article de Pharmactuel :  ligibilit  et mise en candidature [en ligne] <https://www.apesquebec.org/lapes/reconnaissance-et-rayonnement/prix-dexcellence-de-lapes/prix-france-boulet/prix-france-boulet> (site visité le 2 juillet 2017).
3. Clément V. Est-ce que l'équation du *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* ajustée selon la surface corporelle du patient donne des résultats similaires à ceux obtenus avec la formule de Cockcroft-Gault pour l'estimation de la fonction rénale? *Pharmactuel* 2016;49:158-63.

Pharmactuel : 50 ans d'histoire

Christine Hamel^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Louise Mallet^{1,3,4}, B.Sc.Pharm., Pharm.D., FESCP, FOPQ, Julie Méthot^{5,6,7}, B.Pharm., Ph.D.

¹Rédactrice adjointe, *Pharmactuel*, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-CHUS, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, Cowansville (Québec) Canada

³Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁵Professeure agrégée, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁶Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁷Rédactrice en chef, *Pharmactuel*, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 22 juillet 2017; Accepté après révision le 25 juillet 2017

L'année 2017 est une année significative puisqu'elle marque le 350^e anniversaire de la ville de Montréal et le 150^e anniversaire du Canada. C'est aussi l'occasion de souligner les cinquante ans du Festival d'été de Québec, du *Journal de Québec* et de notre revue scientifique *Pharmactuel*. Le cinquantième anniversaire a d'ailleurs été souligné lors d'une soirée à Québec au début juin. Étaient présents des membres du comité de rédaction actuel ainsi que plusieurs anciens membres du comité de rédaction et des gagnants du prix France-Boulet. À cette occasion, les invités ont eu la chance de s'exprimer devant la caméra sur leur expérience « *Pharmactuel* ». Une capsule web a par la suite été produite et présentée sur les médias sociaux.

Il y a 50 ans qu'a été créé le *Bulletin d'information*¹. Il est né à la suite de la fusion de l'Association des pharmaciens d'hôpitaux de la province de Québec (APHPQ) et de la Société professionnelle des pharmaciens d'hôpitaux (SPPH). *Pharmactuel* a connu une évolution rapide jusqu'en 2017 pour devenir une revue à contenu scientifique de calibre international avec un processus rigoureux de révision par les pairs. *Pharmactuel* est soutenu par l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec et publie en français des articles sur la pratique de la pharmacie en établissement de santé. Le présent article relate les cinq décennies du *Pharmactuel*.

Bulletin d'information

Le *Bulletin d'information* de la Société professionnelle des pharmaciens d'hôpitaux est fondé en 1968. Y sont publiées des informations générales sur l'Association. Une seule chronique scientifique s'y trouve. L'objectif du *Bulletin* est de favoriser le rayonnement de ses membres.

La mission informative du périodique domine l'espace consacré aux informations administratives et sociales et prend de plus en plus d'ampleur jusqu'à la fin des années 1970.

Toutefois, le *Bulletin* rencontre des problèmes de diffusion en raison de son orientation administrative et syndicale.

Deux nouvelles chroniques à caractère scientifique voient le jour à la fin des années 1970. La responsabilité de la publication est transférée au comité des communications de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Le *Bulletin* passe de quatre à douze pages et tend à mieux s'adapter aux besoins des membres.

Passage du *Bulletin* au *Pharmactuel*

Les années 1980 et 1990 ont été des années de changements majeurs pour la revue des pharmaciens hospitaliers du Québec. Tout d'abord, en 1986, le *Bulletin* change de nom pour devenir *Pharmactuel*. Puis la revue prend un tournant définitivement scientifique, afin d'être le principal outil de rayonnement des membres de l'A.P.E.S. Le contenu à caractère syndical est alors graduellement retiré. En 1995, il subit un profond remaniement et la production est mieux structurée. Ces transformations permettent l'indexation du magazine en 1999 dans l'*International Pharmaceutical Abstract (IPA)*.

Au cours des années 2000, plusieurs nouvelles chroniques ont fait leur apparition dans *Pharmactuel*, dont « Évaluation critique de la documentation scientifique », « Au centre de l'information », « Gestion, Risques-qualité-sécurité », « Nouveautés en pharmacothérapie » et « En direct de l'unité ». Un module de formation continue a également été intégré. Dès 2001, la revue se dote d'un nouveau site Web, ce qui contribue à sa plus large diffusion. À partir de 2005, la publication s'enrichit de deux suppléments par année traitant de sujets spécialisés. En 2006, la mise à jour du *Guide de rédaction* et des « Recommandations aux auteurs » permet d'assurer l'uniformisation des textes publiés dans *Pharmactuel*.

Le plus important projet de *Pharmactuel* pour les années 2010 est le projet d'indexation Medline. Afin de devenir une

Pour toute correspondance : Julie Méthot, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, 2725, chemin Sainte-Foy, Québec (Québec) G1V 4G5, CANADA; Téléphone : 418 656-8711; Télécopieur : 418 656-4882; Courriel : methotjulie@gmail.com



Vol. 1, No 1

ELECTIONS A LA SOCIETE PROFESSIONNELLE DES PHARMACIENS D'HOPITAUX

LE BUREAU DE DIRECTION 1969

COMITES

PRESIDENT

M. Georges Elliott
Institut Albert Prévost, Montréal

PREMIER VICE-PRESIDENT

M. André Bélanger
Hôpital de l'Enfant Jésus, Québec

SECOND VICE-PRESIDENT

M. Roger Lablanc
Hôpital Saint-Joseph, Trois-Rivières

SECRETAIRE

M. Pierre Marchand
Hôpital Notre-Dame de Fatima, La Posatière

TRESORIER

M. Yves Courchesne
Hôtel-Dieu de Montréal

DIRECTEURS

M. Paul Laroche
Hôpital Saint-Michel-Archange, Québec

M. Georges Lévesque
Hôtel-Dieu de Roberval

M. Edouard Pelletier
Institut de Cardiologie de Montréal

M. Jacques Séguin
Hôpital Saint-Lambert, Saint-Lambert

OFFICIERS D'ELECTION POUR L'ANNEE EN COURS

PRESIDENT

M. Yves Gariépy

SCRUTATEURS

Mlle Louise Tétrault
M. Jean-Yves Julien

INFORMATION

M. Edouard Pelletier
M. Mathieu Roberge

ETUDE DES PROFESSIONS AUXILIAIRES DE LA SANTE

M. Yves Gariépy
M. Jacques-Yves Desautels
M. Luc Rivest

REDACTION DU MEMBRE A LA COMMISSION BONNEAU

M. André Bélanger
M. Jean Thibault

REDACTION DES REGLEMENTS

M. Yves Courchesne
M. Guila Serouy

NEGOCIATIONS

M. André Bélanger
M. Yves Gariépy

NORMES STRUCTURES ET PLANIFICATION

M. Roger Lablanc
M. Jacques Séguin

M. Claude Guyot
Mlle Paule Bontemps

DELEGUES DE LA S.P.P.H.

Comité Consultatif du Collège des Pharmaciens

M. Georges Elliott
Sous-Comité de la liste des médicaments (Formulaires)

M. Roger Lablanc
Comité Conjoint sur l'identification des médicaments (Ottawa)

Comité du Collège sur l'Éducation Continue

M. Yves Gariépy
M. Yves Gariépy

Comité du Collège sur l'Éducation Continue

M. Yves Gariépy
M. Roger Lablanc



Figure 2. *Pharmactuel*

Publié avec l'autorisation de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec.

et l'adjointe administrative, Jocelyne Perron, constitue la pierre angulaire de la production de la revue. Nous tenons également à saluer la précieuse contribution de François Lalonde, France Boucher et Mario Poitras qui ont participé à diverses transformations de la revue et ont permis de lui donner l'importance qu'elle a à l'heure actuelle. Finalement, votre *Pharmactuel* ne saurait exister sans l'apport constant des membres du comité de rédaction, que nous tenons à remercier pour leur travail de qualité.

Pharmactuel a considérablement évolué depuis sa création il y a 50 ans. Les métamorphoses subies par le modeste *Bulletin d'information* pour adapter continuellement la vision, le contenu et les outils à l'évolution de la profession et aux nouveaux besoins qui en découlent ont permis à *Pharmactuel* de devenir une revue de niveau international. Pour que votre périodique continue d'exister, il nous faut assurer la relève en lui offrant une solide formation, et le comité de rédaction devra s'adapter aux tendances toujours mouvantes en termes de publication scientifique.

Bon cinquantième au *Pharmactuel* et à tous ses lecteurs !

Financement

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

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Tous les auteurs sont membres du comité de rédaction du *Pharmactuel*.

Figure 1. *Bulletin d'information*

Publié avec l'autorisation de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec.

revue de calibre international pouvant aspirer à l'indexation dans cette banque de données, plusieurs changements sont entrepris. Tout d'abord, la mission et la vision de la revue sont redéfinies et un comité international est créé. Ensuite, un processus rigoureux de révision par les pairs est mis en place. La mise en page a également subi un remodelage, afin de présenter une image davantage scientifique. Finalement, certaines étapes du processus éditorial sont automatisées à l'aide d'un logiciel de soumission en ligne, et *Pharmactuel* apparaît sur les médias sociaux.

L'évolution du *Pharmactuel* s'est faite grâce à l'engagement de nombreuses personnes. Le tableau 1 présente la liste des rédacteurs en chefs qui se sont succédé au fil du temps.

Le soutien apporté par l'A.P.E.S. à toutes les étapes de ces réalisations demeure inconditionnel. Le travail admirable accompli par la coordonnatrice, Anne Bouchard,

Tableau I. Liste des rédacteurs en chefs du *Pharmactuel* et du Bulletin d'information**Bulletin d'information officiel de la S.P.P.H.**

1969-1972	Matthieu Roberge (éditeur)
1972-1973	Jean-Marie Boisclair (responsable)
1973	Jeanne Lavoie (responsable)

Bulletin d'information officiel de l'A.P.E.S.

1974-1976	Jeanne Lavoie (responsable)	1981-1982	Nicole Desaulniers, rédacteur en chef
1976-1977	Claire Pagé (responsable)	1982-1984	Lise Lamothe, rédactrice en chef
1977-1979	Comité du bulletin	1984-1986	Richard Vallières, rédacteur en chef
1979-1981	Comité des communications		

Pharmactuel

1987-1988	Jean-Pierre Duplat	1993-1995	Lucie Robitaille
1988	Manon Lambert	1995-2000	Denis Lebel
1988-1990	Lucie Gaudreault	2000-2002	Jude Goulet
1990-1991	Lucie Robitaille	2002-2005	France Boulet
1991-1992	Luc Bergeron	2006-2007	Louise Mallet
1992	Françoise Daoust	2007-en cours	Julie Méthot
1993	Pierre Deschênes		

Abréviations : A.P.E.S. : Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, SPPH : Société professionnelle des pharmaciens d'hôpitaux
Publié avec l'autorisation de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec.

Références

1. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Bulletin historique numéro 4. *Pharmactuel*. [en ligne] <https://www.apesquebec.org/sites/default/files/lapes/historique-de-lapes/bulletins-historiques/6033.pdf> (site visité le 10 juillet 2017).

Efficacité d'un nouveau vaccin avec adjuvant contre le zona pour les adultes de 50 ans et plus

Frédérique Bouhot^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Arianne Lareau^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc.,

Catherine Lemieux^{1,5,6}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidate à la Maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Hôpital de la Cité-de-la-Santé, Laval (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, site Hôpital de la Cité-de-la-Santé, Laval (Québec), Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Santa Cabrini, Montréal (Québec), Canada;

⁵Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, site de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital Fleury, Montréal (Québec), Canada

Reçu le 6 septembre 2016; Accepté après révision par les pairs le 22 mars 2017

Titre de l'article : *Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults.* N Engl J Med 2015;372:2087-96¹.

Auteurs : Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ et coll.

Commanditaires : L'étude a été financée par GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals qui a développé le vaccin étudié.

Cadre de l'étude : Le zona est causé par la réactivation de l'infection latente au virus varicelle-zona (VVZ). Au Canada, on estime que 130 000 nouveaux cas de zona surviennent chaque année, 17 000 cas de névralgies postherpétiques, 20 décès et 2 000 hospitalisations associés au zona². Le risque de développer un zona augmente avec l'âge en raison de l'affaiblissement de l'immunité à l'égard du VVZ, deux tiers des cas surviennent chez des patients de plus de 50 ans^{2,3}. Les personnes qui risquent le plus de développer un zona sont généralement âgées et immunosupprimées^{2,3}. La névralgie postherpétique est une complication invalidante qui justifie une prévention^{2,4}. Un vaccin vivant atténué, souche Oka/Merck, est déjà disponible sur le marché, mieux connu sous le nom de Zostavax^{MD}. Un nouveau vaccin avec adjuvant (HZ/su) a été développé par la compagnie GSK comme solution de remplacement du Zostavax^{MD}. À la suite des résultats favorables des études de phase I et II, une étude de phase III (ZOE-50) a évalué l'efficacité de deux doses du vaccin avec adjuvant pour réduire le risque de réactivation du VVZ comparativement au placebo pour les personnes âgées de 50 ans et plus^{5,6}. Une autre étude de phase III (ZOE-70) a été menée parallèlement afin de comparer le même objectif dans une cohorte de sujets de 70 ans et plus. À noter que certaines données de la cohorte de ZOE-50 sont utilisées dans l'étude ZOE-70 pour évaluer l'efficacité du vaccin HZ/su en vue de réduire le nombre de cas de névralgie postherpétique chez les personnes de 50 ans et plus⁷. Le présent article présente les résultats de l'étude ZOE-50.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlée contre placebo et à double insu. Les participants à l'étude étaient répartis en deux groupes dans un ratio 1:1 par un système de répartition aléatoire centralisé stratifié selon la région géographique et leur âge (50-59 ans; 60-69 ans; 70 ans et plus). Cette étude a été menée dans 18 pays d'Europe, d'Amérique latine, d'Asie, en Australie et en Amérique du Nord. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin avec adjuvant HZ/su pour les adultes âgés de 50 ans et plus.

Patients : Pour être inclus, les patients devaient avoir 50 ans ou plus et être jugés capables par l'investigateur d'accomplir les démarches liées au protocole de recherche, telles que remplir les documents et se présenter aux suivis. Les principaux critères d'exclusion étaient : un antécédent de zona, une vaccination antérieure contre la varicelle ou le zona, une immunosuppression secondaire à une maladie ou à une thérapie, une allergie à un composant du vaccin, une espérance de vie estimée à moins de quatre ans, avoir reçu un produit sanguin trois mois avant la vaccination, une maladie aiguë ou une fièvre lors du recrutement, avoir reçu une autre immunisation 30 jours avant ou après la vaccination (à l'exception du vaccin contre l'influenza administré huit jours avant ou 14 jours après l'administration du HZ/su ou du placebo).

Interventions : Les sujets du groupe expérimental recevaient le vaccin HZ/su contenant 50 µg de glycoprotéine E VVZ recombinant avec le système adjuvant liposomal AS01_B. Les sujets du groupe placebo recevaient une solution saline dosée à 0,9 %. Le régime posologique correspondait à un total de deux doses de 0,5 mL injectées dans le muscle deltoïde à deux mois d'intervalle. Puisque l'apparence du vaccin et du placebo différait et pour respecter le double insu, la vaccination était administrée par du personnel qui ne participait pas activement à l'étude. La durée minimale de suivi prévue était de 30 mois après la dernière dose de vaccin. Un mois après la seconde vaccination commençait le suivi mensuel, et une visite annuelle était prévue.

Pour toute correspondance : Frédérique Bouhot, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, site Hôpital de la Cité-de-la-Santé Laval, 1755, boulevard René-Laennec, Laval (Québec) H7M 3L9, CANADA; Téléphone : 450-668-1010; Courriel : frederique.bouhot.ciasslav@ssss.gouv.qc.ca

Les résultats des analyses statistiques sont présentés selon deux cohortes de patients. La cohorte totale englobait tous les sujets qui avaient reçu au moins la première dose prévue selon la répartition aléatoire. La cohorte modifiée comportait seulement les sujets ayant reçu les deux doses de vaccin et excluait tous les participants ayant développé un zona moins d'un mois après avoir reçu la deuxième dose.

Points évalués : L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer l'efficacité du vaccin HZ/su pour réduire le risque de zona chez les adultes de 50 ans et plus. Tous les cas de zona suspectés, définis comme l'apparition d'une éruption cutanée unilatérale accompagnée de douleur, étaient évalués en moins de 48 heures. Les participants devaient noter leurs symptômes, faire photographier leur éruption cutanée et faire prélever un échantillon de trois lésions différentes en vue d'une analyse par réaction en chaîne par polymérase (PCR). Si les trois cultures n'étaient pas disponibles ou négatives à VVZ et bêta-actine, le diagnostic final était déterminé par cinq membres d'un comité de vérification.

L'efficacité selon la tranche d'âge, la sécurité et le profil de réactogénicité du vaccin constituaient des objectifs secondaires qui ont aussi été soumis à une évaluation. Les effets indésirables locaux ou systémiques survenant dans la semaine suivant la vaccination étaient recensés dans un journal de bord. Ce journal était rempli pour tous les sujets de plus de 70 ans ainsi que par certains sujets plus jeunes sélectionnés aléatoirement (sous-groupe réactogénicité). Toute réaction indésirable non sollicitée dans les 30 jours qui suivaient une injection ainsi que l'apparition d'effets indésirables graves jusqu'à 12 mois après la deuxième vaccination étaient aussi prises en compte.

Résultats : La période de recrutement s'est étendue du 2 août 2010 au 21 juillet 2011, et l'étude a pris fin en juillet 2015. Parmi les 16 160 patients recrutés, 15 411 ont été répartis aléatoirement : 7 698 dans le groupe vaccin HZ/su et 7 713 dans le groupe placebo. Au total, 8 926 sujets ont été assignés au sous-groupe réactogénicité. La plupart des sujets (96 %) ont reçu les deux doses prévues, soit 7 361 sujets dans le groupe vaccin HZ/su et 7 436 sujets dans le groupe placebo. Les caractéristiques des sujets étaient similaires entre les deux groupes (voir tableau I). Au cours de la période de suivi moyenne de 3,2 ans, six cas de zona ont été confirmés dans le groupe vaccin comparativement à 210 cas dans le groupe placebo, pour un taux d'incidence respectivement de 0,3 et de 9,1 sur 1000 personnes/année dans la cohorte modifiée. Le nombre nécessaire de sujets à traiter (NNT) pour éviter un cas de zona sur trois ans est de 37. Une efficacité globale de 97,2 % (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,937-0,99; $p < 0,001$) a été obtenue. Les différents résultats d'efficacité sont présentés au tableau II. En ce qui concerne les objectifs secondaires, 84,4 % des sujets du groupe vaccin et 37,8 % des sujets du groupe placebo ont rapporté des réactions indésirables dans les sept jours suivant le traitement, la plupart étant des effets indésirables d'intensité faible à modérée. On a noté des effets indésirables de grade 3, c'est-à-dire altérant le fonctionnement quotidien, chez 17 % des sujets du groupe vaccin et 3,2 % du groupe placebo. La proportion des sujets ayant eu un effet indésirable grave, une maladie immunitaire potentielle ou un décès est similaire dans les deux groupes (voir tableau III).

Tableau I. Caractéristiques des sujets inclus dans la cohorte totale^a

Caractéristiques	Groupe HZ/su (n = 7 698)	Groupe placebo (n = 7 713)	Tous les participants (n = 15 411)
Âge moyen (± écart-type)	62,4 ± 9,0	62,3 ± 9,0	62,3 ± 9,0
Groupe âge - n (%)			
50-59 ans	3 645 (47,3)	3 644 (47,2)	7 289 (47,3)
60-69 ans	2 244 (29,2)	2 246 (29,1)	4 490 (29,1)
70 ans et plus	1 809 (23,5)	1 823 (23,6)	3 632 (23,6)
Sexe - n (%)			
Féminin	4 711 (61,2)	4 713 (61,1)	9 424 (61,2)
Masculin	2 987 (38,8)	3 000 (38,9)	5 987 (38,8)
Ethnie - n (%)			
Caucasien	5 532 (71,9)	5 535 (71,8)	11 067 (71,8)
Noir	140 (1,8)	130 (1,7)	270 (1,8)
Asiatique	1 466 (19,0)	1 470 (19,1)	2 936 (19,1)
Autre	560 (7,3)	578 (7,5)	1 138 (7,4)
Région - n (%)			
Asie ou Australie	1 642 (21,3)	1 642 (21,3)	3 284 (21,3)
Europe	3 941 (51,2)	3 948 (51,2)	7 889 (51,2)
Amérique latine	772 (10,0)	779 (10,1)	1 551 (10,1)
Amérique du Nord	1 343 (17,4)	1 344 (17,4)	2 687 (17,4)

Abréviation : HZ/su : vaccin expérimental avec adjuvant et sous-unité recombinante du virus varicelle-zona

^a Traduction – permission obtenue du N Engl J Med

Tableau II. Résultats d'efficacité^a

	HZ/su			Placebo			Efficacité
Cohorte/groupe d'âge	Sujets (n)	Cas confirmés (n)	Taux d'incidence HZ (n/1000-pers./année)	Sujets (n)	Cas confirmés (n)	Taux d'incidence HZ (n/1000-pers./année)	% (IC 95 %)
Cohorte modifiée ^b							
Tous les participants	7 344	6	0,3	7 415	210	9,1	97,2 (0,937-99)
50-59 ans	3 492	3	0,3	3 525	87	7,8	96,6 (0,896-0,993)
60-69 ans	2 141	2	0,3	2 166	75	10,8	97,4 (0,901-0,997)
70 ans et plus	1 711	1	0,2	1 724	48	9,4	97,9 (0,879-1)
Cohorte totale							
Tous les participants	7 698	9	0,4	7 713	235	9,3	96,2 (0,927-0,983)
50-59 ans	3 645	3	0,2	3 644	95	7,8	96,9 (0,906-0,994)
60-69 ans	2 244	5	0,7	2 246	83	10,9	94,1 (0,856-0,981)
70 ans et plus	1 809	1	0,2	1 823	57	10,2	98,3 (0,899-1)

Abréviations : HZ : herpès zoster ou zona; HZ/su : vaccin expérimental avec adjuvant et sous-unité recombinante du virus varicelle-zona; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; pers. : personnes

^a Traduction - permission obtenue du N Engl J Med

^b La cohorte modifiée inclut les sujets ayant reçu les deux doses de vaccin et exclut tous les participants ayant développé une infection à varicelle-zona, moins d'un mois après avoir reçu la deuxième dose

Tableau III. Effets indésirables et réactogénicité^a

	HZ/su (%)	Placebo (%)
Sous-groupe réactogénicité – n	4 460	4 466
Dans les 30 jours après la vaccination		
EI non sollicité	29,3	27,5
EI de grade 3 non sollicité	4,7	3,4
Dans les sept jours après la vaccination		
EI sollicité ou non	84,4	37,8
EI de grade 3 sollicité ou non	17,0	3,2
EI de grade 3 sollicité ou non lié à la vaccination	15,6	1,9
Réaction au site d'injection sollicitée	81,5	11,9
Douleur	79,1	11,2
Rougeur	38,0	1,3
Enflure	26,3	1,1
Réaction locale de grade 3	9,5	0,4
Réaction systémique sollicitée	66,1	29,5
Myalgie	46,3	12,1
Fatigue	45,9	16,6
Céphalée	39,2	16,0
Frissons	28,2	5,9
Fièvre	21,5	3,0
Symptômes GI	18,0	8,8
Réaction systémique de grade 3	11,4	2,4
Cohorte totale – n	7 698	7 713
Durant toute la durée de l'étude		
EI grave	9,0	8,9
Maladie immunitaire potentielle	1,0	1,3
Décès	2,2	2,3
Dans les 30 jours après la vaccination		
EI grave	1,1	1,3
EI grave lié à la vaccination	0,0	0,0
Décès	0,1	0,1

Abréviations : EI : effets indésirables; GI : gastro-intestinaux; HZ/su : vaccin expérimental avec adjuvant et sous-unité recombinante du virus varicelle-zona

^a Traduction - permission obtenue du N Engl J Med

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? Oui. Les patients étaient assignés au groupe vaccin ou placebo par un système de répartition aléatoire centralisé en ligne selon un ratio 1:1. De plus, les sujets ont été stratifiés selon la région et l'âge (50-59 ans; 60-69 ans; 70 ans et au-delà).
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Non, en particulier pour les résultats d'innocuité. Il aurait été intéressant d'avoir les résultats d'efficacité sur les 652 sujets n'ayant reçu qu'une seule dose de vaccin comme données descriptives. Les conclusions sur l'innocuité du vaccin tenaient compte du sous-groupe de réactogénicité seulement, c'est-à-dire 58 % des participants. Pour les données d'innocuité liées aux effets indésirables graves et aux décès, les résultats de la cohorte totale vaccinée ont été présentés.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? Oui. Le suivi débutait le jour de la première vaccination et se terminait à la date de fin de l'étude ou 90 jours après un épisode confirmé de zona. Parmi les 15 411 participants inclus dans la cohorte totale, 652 sujets ont été exclus de la cohorte modifiée, ce qui représente 4,2 % des individus qui n'ont pas mené le suivi à terme. Les auteurs ne font mention ni dans l'article ni dans le supplément du taux de participation aux suivis mensuels et aux visites annuelles. À noter que deux centres ont été fermés à la suite d'une violation des bonnes pratiques cliniques, les 749 participants recrutés dans ces centres ont été exclus des analyses statistiques.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? Oui. Les sujets de la cohorte totale ont été évalués dans le groupe dans lequel ils ont été répartis, donc en intention de traiter. Quant à la cohorte modifiée, il s'agit d'une analyse en intention de traiter modifiée, puisque les sujets qui ne recevaient pas les deux doses de vaccins prévues dans le protocole étaient exclus, auxquels s'ajoutent les sujets ayant développé un épisode d'herpès zoster moins d'un mois après la deuxième dose.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? Oui. Les sujets, les investigateurs et les observateurs ne connaissaient pas le traitement reçu. Afin d'assurer le double insu, la préparation et l'administration des vaccins étaient effectuées par du personnel qui ne participait pas activement à l'étude, compte tenu de l'aspect différent des deux formulations. Selon les auteurs, les données qui auraient permis l'identification des vaccins n'étaient pas accessibles aux investigateurs jusqu'à la date limite de l'étude.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? Impossible de se prononcer. Les caractéristiques démographiques (âge, sexe, ethnie, région géographique) des sujets étaient similaires dans les deux groupes. L'âge est le facteur de risque le plus important de développer un zona. Les femmes, les Caucasiens, les personnes ayant des antécédents familiaux de zona ou un statut d'immunosuppression sont aussi plus à risque ³ . Plusieurs facteurs de risques qui ont été pris en considération sont équilibrés entre les deux groupes. Toutefois, certaines caractéristiques cliniques pertinentes n'ont pas été présentées, par exemple les antécédents familiaux de zona, l'âge de l'infection à la varicelle ou certaines comorbidités associées au zona. Les personnes immunosupprimées étaient exclues de l'étude.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? Non disponible. Les groupes semblent avoir été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche, toutefois peu d'information est disponible sur le sujet. Il est possible que certains facteurs externes non contrôlés augmentent le risque d'un sujet à contracter le virus du zona en cours d'étude. Un sujet, par exemple, pourrait être dans un état d'immunosuppression due à une condition médicale ou à un médicament immunosuppresseur après avoir reçu le vaccin.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Dans la cohorte modifiée, six cas de zona ont été confirmés dans le groupe traitement et 210 dans le groupe placebo. Le vaccin HZ/su a été efficace à 97,2 % (IC 95 %:0,937-0,99). L'incidence totale de zona pour 1000 personnes-années était de 0,3 dans le groupe traitement et de 9,1 dans le groupe placebo. Quant à la cohorte totale, neuf cas ont été confirmés dans le groupe traitement et 235 dans le groupe placebo, le vaccin a été efficace à 96,2 % (IC 95 %:0,927-0,983). Le résultat de l'efficacité du vaccin est statistiquement significatif dans les deux cohortes et pour tous les groupes d'âge.
Quelle est la précision de l'effet évalué? Bonne, les intervalles de confiance sont étroits. Les résultats observés sur l'efficacité du vaccin HZ/su sont précis.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DES MES SOINS PHARMACEUTIQUES?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? Oui et non. Les résultats peuvent s'appliquer aux patients qui sont âgés de plus de 50 ans, immunocompétents et suffisamment en santé pour respecter les critères liés au protocole, c'est-à-dire en mesure de se déplacer pour les visites de suivi et avoir une espérance de vie d'au moins quatre ans. Ainsi, les résultats ne s'appliquent pas aux patients en centre d'hébergement et de soins de longue durée, les personnes très âgées (plus de 90 ans) ou celles avec un antécédent de zona. Les patients ayant reçu une vaccination contre la varicelle étaient exclus, aucune recommandation quant à la nécessité de la vaccination contre le zona n'est disponible pour cette future cohorte de patients vaccinés contre la varicelle durant l'enfance. Il serait intéressant d'avoir une étude sur l'efficacité du vaccin pour les personnes immunosupprimées, celles-ci étant plus exposées au risque de développer un zona ³ . En ce qui concerne la validité externe de l'étude, il faut noter que seulement 17 % des sujets de l'échantillon proviennent d'Amérique du Nord et que les résultats s'appliquent principalement à une population asiatique et européenne.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? Oui et non. Les auteurs ont évalué l'efficacité clinique et la sécurité du vaccin. Plusieurs informations auraient été pertinentes pour l'analyse des résultats : les comorbidités et antécédents des patients (par exemple, le nombre de patients avec un antécédent de varicelle), la prise de médicament avec un potentiel immunosuppresseur à faible dose, tel que prednisone à moins de 20 mg/jour, etc. De plus, les auteurs n'ont pas évalué les effets du vaccin sur les névralgies postherpétiques. Cet objectif a plutôt été examiné dans l'étude ZOE-70 à partir d'une cohorte de patients âgés de 70 ans et plus et des données recueillies dans ZOE-50. L'efficacité du HZ/su pour prévenir la névralgie postherpétique sur une période de 3,8 ans était de 88,8 % (IC 95 %:0,687-0,971) ⁷ . Dans l'étude Shingles prevention study, le Zostavax ^{MD} était efficace à 66,5 % pour prévenir la névralgie postherpétique chez les patients à partir de 60 ans sur une période de 3,1 ans ⁸ .
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? Oui. Le vaccin HZ/su s'est montré significativement supérieur au placebo pour diminuer l'incidence de zona. Cependant, les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe expérimental. Ce nouveau vaccin semble particulièrement intéressant pour les patients âgés de 70 ans et plus compte tenu du maintien d'un taux d'efficacité élevé dans cette tranche d'âge.

Discussion

ZOE-50 est une étude d'envergure qui prend en compte plus de 15 000 patients, et les résultats obtenus sont intéressants. Le devis de l'étude, soit un essai à répartition aléatoire contrôlé, multicentrique et international, contribue à la pertinence des résultats. La similarité entre les deux groupes à l'étude et l'analyse par intention de traiter (ITT) sont aussi des points forts de cette étude. D'autre part, la

stratification selon l'âge a permis de démontrer une efficacité statistiquement significative pour chacun des groupes. De plus, les critères utilisés pour déterminer un cas de zona étaient bien décrits, reproductibles et permettaient l'analyse de tous les cas potentiels.

En ce qui concerne les points faibles de l'étude, la validité externe des résultats est limitée par les sujets exclus de ZOE-50, dont les patients immunosupprimés, ceux avec un

antécédent de zona ou une vaccination antérieure contre la varicelle ou le zona. Seulement 17 % des sujets sont nord-américains et 38 % sont des hommes. Un certain nombre de sujets n'ont reçu qu'une dose de vaccin, soit 337 patients (4,4 %) dans le groupe expérimental et 277 patients (3,6 %) dans le groupe placebo. De plus, l'étude est financée par la compagnie pharmaceutique commercialisant le vaccin et l'induction de biais est possible. Il est discutable du point de vue éthique d'avoir effectué une étude contre placebo alors que le vaccin vivant atténué est disponible et efficace.

Le maintien de l'efficacité du vaccin HZ/su pour les patients d'un âge avancé est le principal avantage clinique soulevé par les auteurs. En effet, l'étude démontre une efficacité significative pour les patients les plus âgés (96,6 % dans le groupe 50-59 ans, 97,4 % dans celui de 60-69 ans et 97,9 % dans celui de 70 ans et plus), alors qu'une perte d'efficacité du Zostavax^{MD} a été constatée dans l'étude pivot *Shingles prevention study*⁸. Cet essai à répartition aléatoire, comptant 38 546 sujets de 60 ans et plus, a démontré une efficacité de 51,3 % contre le zona⁸. L'efficacité diminuait avec l'âge, soit de 63,9 % dans le groupe de 60-69 ans et de 37,6 % dans celui de 70 ans et plus⁸. Quant à l'étude ZEST, l'efficacité du Zostavax^{MD} était de 69,8 % dans le groupe 50-59 ans⁹. L'efficacité du vaccin indépendamment de l'âge des patients vaccinés avec le HZ/su représente un avantage clinique étant donné que la fréquence du zona augmente avec le vieillissement, tout comme la fréquence et la gravité de ses complications². À noter qu'une étude comparative entre le vaccin HZ/su et le Zostavax^{MD} se terminera en décembre 2019¹⁰. Les résultats seront certainement intéressants, puisqu'une différence d'efficacité significative pourrait justifier la pertinence de la commercialisation du nouveau vaccin. L'étude *Shingles prevention study*, portant sur 38 546 sujets âgés de 60 ans et plus, a montré un risque relatif (RR) de 0,51 (IC 95 %:0,44-0,58) et un NNT de 59 sur trois ans pour le Zostavax^{MD}⁸. À titre de comparaison, pour le vaccin HZ/su, un RR de 0,04 (IC 95 %:0,02-0,10) et un NNT de 37 sur une période de trois ans sont calculés à partir d'un échantillon de 14 759 sujets vaccinés et âgés de 50 ans et plus. Une revue systématique Cochrane publiée récemment recense les études sur les vaccins contre le zona, spécifiquement les données des patients de 60 ans et plus. Les résultats présentés montrent que l'efficacité du vaccin recombinant avec un adjuvant pourrait être supérieure au vaccin vivant atténué¹¹.

D'autre part, l'utilisation d'un vaccin recombinant serait théoriquement plus sécuritaire pour les personnes immunosupprimées comparativement à un vaccin vivant atténué¹²⁻¹⁴. D'ailleurs, selon la monographie, le Zostavax^{MD} est contre-indiqué pour les patients immunodéprimés, car son administration pourrait entraîner une maladie disséminée résultant d'une répllication du virus d'un vaccin vivant¹⁵⁻¹⁸. Dans des études cliniques de phase I et II, le vaccin HZ/su a démontré un profil d'innocuité acceptable et a suscité une réponse immunogène chez un certain nombre de patients immunodéprimés. En effet, il a été étudié sur des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine ($n = 123$) et des receveurs de cellules hématopoïétiques autologues ($n = 121$)^{19,20}. La vaccination contre le zona pourrait donc potentiellement être utilisée pour une population qui risque davantage la réactivation du VVZ, toutefois des études supplémentaires sont requises.

Malgré ces avantages, la nécessité d'une deuxième dose, le coût, le risque théorique de maladie immunitaire, l'absence de données sur le maintien de l'efficacité dans le temps et les effets indésirables sont des désavantages potentiels du vaccin HZ/su. D'abord, la nécessité d'administrer une deuxième dose pourrait être une limite en clinique et potentiellement diminuer l'efficacité du vaccin par inobservance. Des données supplémentaires pourraient permettre de vérifier si l'efficacité est significative avec une seule dose de vaccin. À noter, qu'un faible pourcentage de personnes âgées sont vaccinées contre le zona au Canada, le coût associé est sans doute une limite à la vaccination. Il est important de savoir que le Zostavax^{MD} coûte plus de 175 \$ et n'est pas remboursé par la plupart des compagnies d'assurance au Canada²¹. Les contacts que nous avons pris avec GSK Biologicals n'ont fourni aucune information, car l'entreprise ne divulgue pas les coûts associés à la production du nouveau vaccin ni un éventuel prix de vente. On peut toutefois s'attendre à ce qu'un vaccin avec un adjuvant et utilisant des sous-unités recombinantes soit plus cher. Par ailleurs, l'exacerbation ou le déclenchement d'une maladie à médiation immunitaire est une préoccupation hypothétique des auteurs en raison de l'effet immunostimulant de l'adjuvant AS01B²²⁻²⁴. Selon les résultats publiés actuellement, il n'y aurait pas plus de maladies immunitaires potentielles chez les sujets recevant le vaccin HZ/su que chez les sujets du groupe placebo. Enfin, la durée de protection à long terme demeure inconnue pour le moment, étant donné la durée moyenne de suivi de 3,2 ans de l'étude ZOE-50. Ainsi, il est impossible de se prononcer sur la nécessité d'une dose de rappel. Une étude de phase II a démontré la persistance d'une réponse immunitaire six ans après la vaccination²⁵. Enfin, une étude postcommercialisation à long terme sera de mise advenant la mise en marché du médicament afin de permettre la surveillance des effets indésirables dans la population générale.

L'étude ZOE-70, publiée en septembre 2016, vient appuyer les résultats de l'étude ZOE-50 en montrant la similarité d'efficacité entre le vaccin HZ/su et le Zostavax^{MD} pour réduire le risque de réactivation du VVZ, soit de 89,8 % dans la cohorte modifiée⁷. De plus, les résultats de cette étude démontrent aussi que l'efficacité du vaccin HZ/su ne semble pas être affectée par l'âge, pendant une période de quatre ans après la deuxième dose de vaccin. Une étude sur le long terme sera nécessaire pour confirmer ces résultats. L'un des objectifs primaires du ZOE-70 était d'évaluer la réduction du risque de névralgie postherpétique du vaccin comparativement au placebo. Les auteurs ont observé une efficacité supérieure du vaccin HZ/su pour cet objectif par rapport à celle obtenue par le Zostavax^{MD} dans l'étude *Shingles prevention study*⁸. Une étude comparative entre ces deux vaccins sera nécessaire afin de conclure si cette différence résulte d'une meilleure efficacité du vaccin HZ/su ou d'une différence entre les populations de ces deux études.

Conclusion

Le vaccin HZ/su sera une solution de remplacement à prendre en considération pour la prévention du zona chez les patients immunocompétents lorsqu'il sera approuvé par Santé Canada et disponible sur le marché canadien. Des études supplémentaires portant sur des patients immunodéprimés permettront de valider l'aspect sécurité du

médicament pour cette population. La durée de l'effet devra aussi être évaluée à l'aide d'études à long terme. Comme le Zostavax^{MD} est commercialisé au Canada depuis 2009, il sera intéressant d'obtenir les résultats de l'étude comparative des deux vaccins, qui est présentement en cours^{10,26}. Si le nouveau vaccin est approuvé, il sera important d'examiner les avantages et inconvénients propres aux deux solutions, tels que la nécessité de deux doses plutôt qu'une avec le vaccin HZ/su. Les coûts associés à ces médicaments et les conséquences pharmacoéconomiques possibles de la prévention du zona et de ses complications sont aussi à prendre en compte.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique en pharmacie de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables et collaborateurs. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

- Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ et coll. Adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:1576-7.
- Gouvernement du Canada. Guide canadien d'immunisation. : Partie 4 - Agents d'immunisation active. Vaccin contre le zona. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-8-vaccin-contre-zona.html> (site visité le 11 mars 2017).
- Cohen J. Herpes Zoster. *N Engl J Med* 2013;369:255-63.
- Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Lepage A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med* 2010;8:37.
- Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, Rombo L, Van den Hoek JA, Richardus JH et coll. Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. *Vaccine* 2014;32:1745-53.
- Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapeliere P, Vassilev V, Ledent E et coll. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein E subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis* 2012;206:1280-90.
- Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J et coll. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-32.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD et coll. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271-84.
- Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF et coll. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012;54:922-8.
- U.S. National Institutes of Health. Clinicaltrials.gov; Comparison of a live herpes zoster vaccine and a recombinant vaccine in 50-59 and 70-85 year olds. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02114333> (site visité le 15 mars 2017).
- Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD008858.
- Clark TG, Cassidy-Hanley D. Recombinant subunit vaccines: potentials and constraints. *Dev Biol (Basel)* 2005;121:153-63.
- Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. *Nat Med* 2005;11:S5-11.
- Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis* 2010;51:197-213.
- Merck Canada Inc. Monographie de produit : Zostavax II. [en ligne] http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/ZOSTAVAX_II-PM_E.pdf (site visité le 30 mars 2017).
- Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [en ligne] <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5705a1.htm> (site visité le 12 mars 2017).
- Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, Bialek SR. Centers for Disease Control Prevention: Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. [en ligne] <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6333a3.htm> (site visité le 12 mars 2017).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec, Édition 6. Gouvernement du Québec, 2013. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000105/> (site visité le 15 avril 2017).
- Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schurmann D, Kegg S, Stoll M et coll. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2015;211:1279-87.
- Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, Dadwal SS, Papanicolaou GA, Shea TC et coll. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2014;124:2921-9.
- McKesson Canada. PharmaClik. [en ligne] <https://clients.mckesson.ca> (site visité le 8 août 2017).
- Garçon N, Van Mechelen M. Recent clinical experience with vaccines using MPL- and QS-21-containing adjuvant systems. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:471-86.
- Tavares Da Silva F, De Keyser F, Lambert PH, Robinson WH, Westhovens R, Sindic C. Optimal approaches to data collection and analysis of potential immune mediated disorders in clinical trials of new vaccines. *Vaccine* 2013;31:1870-6.
- Didierlaurent AM, Collignon C, Bourguignon P, Wouters S, Fierens K, Fochesato M et coll. Enhancement of adaptive immunity by the human vaccine adjuvant AS01 depends on activated dendritic cells. *J Immunol* 2014;193:1920-30.
- Chlibek R, Pauksens K, Rombo L, van Rijckevorsel G, Richardus JH, Plassmann G et coll. Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine* 2016;34:863-8.
- Gouvernement du Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. [en ligne] <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?code=80146&lang=fr> (site visité le 13 mars 2017).

Prophylaxie préexposition sur demande pour les hommes exposés à un risque élevé d'infection au VIH-1

Sabrina Almassy^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Raphaël Coutu^{1,4,5}, Pharm.D., M.Sc., Alexandre Mathieu^{1,2,6}, Pharm.D., M.Sc.

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

²Résident en pharmacie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie, site Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

⁴Résident en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie, site Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie, site Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

⁶Pharmacien, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 5 septembre 2016; Accepté après révision par les pairs le 22 décembre 2016

Titre : On demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2237-2246¹.

Auteurs : Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I et coll.

Commanditaires : Cette étude a été financée principalement par l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS). La Fondation Bill et Melinda Gates, le Fonds de cotation Pierre Bergé pour la prévention ainsi que le Réseau canadien des essais cliniques sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont également contribué au financement de l'étude. Le laboratoire Gilead a fourni les comprimés d'emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate (TDF-FTC, Truvada^{MD}) et de placebo et a également financé les analyses de pharmacocinétique. Il n'a pas participé à la collecte ou à l'analyse des données ni à l'écriture du manuscrit, mais on ne voit aucune mention de sa participation ou non à la rédaction du protocole.

Cadre de l'étude : Malgré des progrès importants, la prévention des infections au VIH demeure un défi de taille pour la santé publique. Au Canada, vers la fin de l'année 2014, plus de 75 500 personnes vivaient avec le VIH². Bien que le nombre de nouveaux cas par année ait diminué légèrement, 2570 personnes ont été infectées par le virus en 2014². Plus de la moitié des nouveaux cas sont des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH)^{2,3}. Malgré la diminution totale des nouvelles infections, on observe une tendance à la hausse des diagnostics chez les HARSAH de 15 à 24 ans³. Les mesures de prévention actuelles sont loin d'être parfaites; de nouvelles stratégies sont donc nécessaires pour diminuer davantage la propagation du virus. Une méthode intéressante a fait son apparition il y a quelques années, la prophylaxie préexposition (PrEP)⁴. Elle consiste à prendre une thérapie antirétrovirale avant d'avoir un contact qui risque de transmettre le VIH⁴. La combinaison de cette prophylaxie avec les méthodes habituelles (utilisation du préservatif et changement des comportements sexuels) permettrait de réduire la transmission de l'infection^{4,5}. Plusieurs études ont été effectuées à travers la planète afin d'évaluer l'efficacité de ce procédé dans plusieurs populations (HARSAH, couples sérodiscordants, femmes exposées à un risque élevé de contracter le VIH et utilisateurs de drogues injectables)⁴. L'essai à répartition aléatoire contrôlé *Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men* (iPrEx) a permis de confirmer l'efficacité de cette stratégie préventive pour les HARSAH ayant des niveaux sériques détectables de ténofovir-emtricitabine^{5,6}. Plusieurs autres études tentant d'évaluer l'efficacité de la PrEP à dose quotidienne ont rencontré des problèmes d'adhésion au traitement⁷⁻⁹. L'utilisation de cette mesure de prévention dans des conditions réelles peut cependant présenter des difficultés, étant donné que la prise en continu du médicament est associée à des effets secondaires potentiels et à des coûts importants⁴. La prise de comprimés selon l'exposition sexuelle du patient permettrait potentiellement d'améliorer l'adhésion et d'obtenir un meilleur rapport coût-efficacité. De plus, certaines données rapportent que l'activité sexuelle de la majorité des HARSAH a lieu un ou deux jours par semaine et est planifiée¹⁰. Une prophylaxie « sur-demande » est donc plus attrayante que la prise en continu du médicament pour cette population.

Dans leur article intitulé « Intervention préventive de l'exposition aux risques avec et pour les gays » (IPERGAY), les auteurs évaluaient l'efficacité de la PrEP sur demande pour les HARSAH¹. Il s'agit d'une des premières études à évaluer ce type de régime prophylactique.

Protocole de recherche : L'étude était un essai comparatif multicentrique (six sites en France et un au Canada) à double insu et à répartition aléatoire. Elle devait se dérouler en deux phases. Durant la première partie, les investigateurs désiraient

recruter plus de 300 patients afin d'évaluer la faisabilité de l'étude. Le recrutement pour cette phase a eu lieu du 22 février 2012 au 23 octobre 2014. Pour la deuxième phase, 1600 volontaires devaient être recrutés.

La répartition aléatoire a été effectuée à l'aide de blocs de quatre à taille fixe, stratifiée en fonction du pays de résidence des sujets. L'approbation du projet a été obtenue par les comités d'éthique de chaque centre. Les participants étaient attribués soit au groupe TDF-FTC, soit au groupe placebo avec un ratio 1:1. Un suivi était prévu quatre et huit semaines après l'entrée dans l'étude, puis toutes les huit semaines. Cependant, à la suite de l'arrêt prématuré de l'étude PROUD en raison de la grande efficacité de la prophylaxie pour réduire la transmission du VIH, une analyse intermédiaire a été demandée¹¹. Le protocole de recherche de la présente étude a alors dû être modifié pour retirer le groupe placebo et offrir la prophylaxie sur demande à tous les patients.

Patients : Les participants ne devaient pas être infectés par le VIH de type 1 ou 2 lors de leur entrée dans l'étude. Ils devaient être âgés d'au moins 18 ans et être des hommes ou des femmes transgenres ayant des relations sexuelles avec des hommes et être exposés à un risque élevé d'infection au VIH, défini par les auteurs comme ayant un antécédent de relations sexuelles anales non protégées avec au moins deux partenaires durant les six derniers mois.

Les critères d'inclusion et d'exclusion principaux figurent dans le tableau I.

Interventions : Durant la phase en double aveugle, les patients étaient attribués aléatoirement au groupe TDF-FTC ou placebo. Lorsqu'ils préoyaient avoir un rapport sexuel, les patients devaient prendre le produit avec de la nourriture, comme suit :

- Dose de charge de deux comprimés entre deux et 24 heures avant une activité sexuelle, suivie par un comprimé toutes les 24 heures jusqu'à 48 heures après la dernière activité sexuelle.

Quand les patients désiraient reprendre une nouvelle prophylaxie, la dose de charge de deux comprimés n'était pas nécessaire lorsque la prise du dernier comprimé datait de moins d'une semaine (dans ce cas, les patients prenaient seulement un comprimé au départ). Les patients des deux groupes ont reçu des instructions selon le modèle RESPECT lors de leur inclusion dans l'essai et à chaque visite de suivi¹². Cet accompagnement comprenait également la distribution de préservatifs et de gels lubrifiants gratuits.

À la première rencontre puis tous les six mois, les patients étaient soumis à un dépistage de la syphilis, de la gonorrhée et de la chlamydia. Ils étaient traités selon un protocole préétabli. Les vaccins contre l'hépatite A et B étaient aussi offerts aux participants exposés à un risque d'infection.

Des rencontres entre les dates prévues de suivi étaient également disponibles pour les participants intéressés afin de renforcer leur adhésion. Durant ces visites, on faisait le décompte des comprimés, et le candidat recevait des conseils sur l'adhésion. Les visites fournissaient aussi la possibilité de faire des tests plasmatiques afin de détecter le VIH-1 et 2 et de mener plusieurs analyses biochimiques.

Points évalués : L'objectif principal de l'étude IPERGAY consistait à comparer l'incidence des nouveaux diagnostics de VIH-1 dans le groupe PrEP à la demande et dans le groupe placebo parmi les HARSAH exposés à un risque élevé d'infection par le VIH. Le diagnostic d'infection au VIH était défini par la détection d'antigènes p24 ou d'anticorps contre le VIH au moyen du test de dosage de l'immunoabsorption par enzyme liée. La détection d'acide ribonucléique du VIH dans le plasma au moyen de la réaction en chaîne par polymérase permettait également le diagnostic d'infection au VIH.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient nombreux. Ils comprenaient, entre autres, l'évolution caractéristique sociocomportementale des sujets (comportements sexuels) durant l'essai, l'innocuité du traitement, l'adhésion au traitement ainsi que les caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés.

Les calculs effectués par les auteurs préoyaient une taille d'échantillon de 1900 patients afin d'analyser les résultats de l'objectif primaire.

Tableau I. Critères d'inclusion et d'exclusion (liste non exhaustive)^a

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
• Âge dès 18 ans • Homme ou femme transgenre ayant des rapports sexuels avec des hommes • Non infecté par le VIH-1 ou le VIH-2 • Risque élevé de contamination par le VIH : rapports sexuels anaux avec au moins deux partenaires sexuels différents dans les six derniers mois sans utilisation systématique d'un préservatif • Fonction rénale satisfaisante avec une clairance de plus de 60 mL/min (formule de Cockcroft-gault) • Polynucléaires neutrophiles 1000/mm³ et plus, hémoglobine 100 g/L et plus, plaquettes 150 000/mm³ et plus • Antigène HBs négatif et sérologie VHC négative (ou PCR VHC négative si la sérologie est positive)	• Sujet en relation stable et exclusive avec une personne • Utilisation systématique du préservatif lors des rapports sexuels • Présence d'une glycosurie ou protéinurie significative supérieure à 1+ sur bandelette urinaire, en absence d'infection • Antécédents de maladie rénale chronique, d'ostéoporose, d'ostéopénie • Traitement en cours d'investigation • Toxicomanie intraveineuse • Sujet avec un potentiel problème d'adhésion

Abbréviations : HB : hépatite B; PCR : réaction en chaîne par polymérase; VHC : virus de l'hépatite C; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

^aAdaptation de la référence 1 (permission obtenue du N Engl J Med)

Résultats

Au total, 414 des 445 patients potentiels répondaient aux critères d'inclusion de l'étude. Parmi ceux-ci, 400 ont eu un résultat négatif au test de détection du VIH et ont pris part à l'étude. Les caractéristiques des personnes retenues étaient semblables dans les deux groupes selon les auteurs (voir tableau II).

Les patients ont été suivis pendant 32 mois durant la période de double aveugle, soit du 22 février 2012 au 23 octobre 2014 (431,3 personnes-année). Lors de l'étude, une séroconversion a été observée chez 19 patients, dont trois avant la répartition aléatoire. Dans l'analyse en intention de traiter modifiée, 16 patients ont développé l'infection : deux dans le groupe TDF-FTC (incidence de 0,91 par 100 personnes-année) et 14 dans le groupe placebo (incidence de 6,60 par 100 personnes-année). On constate donc une diminution relative de l'incidence de nouvelle infection au VIH-1 de 86 % (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %]:0,40-0,98, $p = 0,002$) avec la PrEP sur demande de TDF-FTC. Le résultat primaire permettait d'obtenir un NNT de 18 en faveur de la PrEP. Les deux patients du groupe TDF-FTC ayant développé le virus avaient des taux sériques d'antirétroviraux (ARV) indécélables, et le décompte des comprimés démontrait leur non-adhésion au régime posologique. Aucune mutation induisant des résistances n'a été détectée chez les patients ayant développé l'infection au cours de l'étude.

Durant l'étude, les sujets des deux groupes ont pris le même nombre de comprimés par mois (médiane identique de 15 comprimés, $p = 0,57$). En tout, l'adhésion au médicament a été évaluée sur 1212 relations sexuelles de 319 patients. Une proportion de 28 % des participants n'ont pris ni le médicament ni le placebo, 29 % ont pris le médicament prescrit, de manière sous-optimale et 43 % ont pris le médicament prescrit correctement.

Tableau II. Caractéristiques des patients au début de l'étude^a

Caractéristiques	TDF-FTC (N = 199)	Placebo (N = 201)	Valeur de p
Sexe masculin - nombre (%)	199 (100)	201 (100)	
Âge médian (EI) - années	35 (29-43)	34 (29-42)	0,56
Groupes d'âge - nombre (%)			
18-24 ans	31 (16)	27 (13)	
25-29 ans	26 (13)	30 (15)	
30-39 ans	72 (36)	73 (36)	
40-49 ans	50 (25)	55 (27)	
≥ 50 ans	20 (10)	16 (8)	
Race blanche - nombre (%)	188 (94)	178 (89)	0,04
État civil - nombre (%)			
Pas en couple	144 (72)	149 (74)	
En couple avec un partenaire VIH-positif	19 (10)	13 (6)	
Autre	36 (18)	39 (19)	
Éducation post-secondaire - nombre (%)	146 (73)	141 (70)	0,51
> 5 boissons alcoolisées par jour dans le mois précédent - nombre (%)	49 (25)	42 (21)	0,40
Utilisation de drogues récréatives - nombre (%)	85 (43)	92 (46)	0,45
Site d'admission - nombre (%)			
France	178 (89)	179 (89)	
Canada	21 (11)	21 (11)	
Facteurs sexuels à risque au dépistage			
Médiane du nombre de partenaires dans les 2 mois précédents (EI)	8 (5-17)	8 (5-16)	0,47
Médiane du nombre d'épisodes de relation sexuelle dans les 4 dernières semaines (EI)	10 (6-18)	10 (5-15)	0,08
Circoncision - nombre (%)	38 (19)	41 (20)	0,75
ITS diagnostiquée au dépistage - nombre (%)	49 (25)	62 (31)	0,17
Statut virologique d'hépatite B - nombre (%)			
Susceptible	46 (23)	38 (19)	
Immunisé par une infection naturelle	18 (9)	31 (15)	
Immunisé par la vaccination	135 (68)	132 (66)	

Abréviations : EI : écart interquartile; ITS : infection transmise sexuellement; TDF-FTC : emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

^aAdaptation de la référence 1 (permission obtenue du N Engl J Med)

Les auteurs, qui ont comparé les habitudes sexuelles (nombre, type de relations sexuelles récentes, port du condom lors de relations sexuelles anales) au début et durant l'étude ont conclu qu'elles n'avaient pas changé. Cet aspect a été aussi évalué à l'aide des entrevues structurées assistées par ordinateur. Il y avait toutefois une petite diminution du nombre de partenaires sexuels dans les deux derniers mois dans le groupe placebo comparativement au groupe traitement (8 dans le groupe TDF-FTC et 7,5 dans le groupe placebo; $p = 0,001$). L'incidence de nouvelles infections transmises sexuellement durant le suivi était semblable dans les deux groupes (41 % dans le groupe TDF-FTC et 33 % dans le groupe placebo; $p = 0,10$).

Tous les patients ayant reçu au moins une dose étaient inclus dans l'analyse de l'innocuité. Les effets secondaires rapportés étaient évalués selon l'échelle de sévérité de l'ANRS. Concernant les toxicités de grade trois et quatre, aucune différence significative n'a été détectée entre les deux groupes. Davantage d'effets secondaires gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) ont été détectés dans le groupe recevant le traitement actif comparativement au placebo (14 % contre 5 % $p = 0,002$). Une élévation de la créatinine sérique a été observée chez 35 patients (18 %) du groupe TDF-FTC comparativement à 20 (10 %) du placebo ($p = 0,03$). Ces augmentations étaient presque exclusivement de grade un (augmentation de la créatinine de un à 1,5 fois la limite supérieure à la normale) (18 % contre 9 %), avec un seul cas de grade deux (plus de 1,5 à trois fois la limite supérieure à la normale) a été observé dans le groupe placebo. Aucune de ces augmentations n'a mené à un arrêt du traitement.

Depuis octobre 2014, l'étude est ouverte sur recommandation du conseil de surveillance des données et de l'innocuité de l'étude PROUD¹¹. Les résultats de la phase ouverte pour la période de novembre 2014 à juin 2016 ont été révélés dans un abrégé. Sur les 362 patients qui ont continué l'étude, un seul patient ayant cessé la prise des antirétroviraux a été infecté par le VIH. L'incidence était donc de 0,3 par 100 personnes-année (IC 95 %:0-1,67)¹³. Durant cette phase, les patients ont pris en moyenne 18 comprimés par mois. Entre la phase randomisée et la phase ouverte, il n'y avait pas de changements dans les habitudes sexuelles des patients à l'exception d'une diminution de l'utilisation du condom lors des relations sexuelles anales¹³.

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 admissibles étaient répartis soit dans le groupe traitement avec la combinaison de TDF 300 mg et de FTC 200 mg, soit dans le groupe placebo selon un ratio 1:1. C'était une répartition aléatoire par blocs de quatre et elle était stratifiée selon le pays.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? OUI. Cette conclusion est établie sur le groupe en intention de traiter modifiée. L'analyse modifiée consistait à exclure les patients ayant eu un diagnostic du VIH entre la répartition aléatoire et l'enrôlement, les patients perdus au suivi ou ceux qui ont retiré leur consentement avant le début de l'étude.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? OUI. Le suivi s'est déroulé comme prévu jusqu'à l'analyse intermédiaire (32 mois) pour 351/414 patients répartis initialement (perte au suivi : 15 %). Les patients étaient suivis à la quatrième et huitième semaine puis toutes les huit semaines.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? OUI. Une analyse en intention de traiter modifiée a été réalisée, ce qui est adéquat pour évaluer la supériorité d'un traitement.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? OUI. L'étude a été menée à double aveugle. L'apparence de tous les traitements était identique. Comme nous l'avons mentionné plus haut, depuis octobre 2014, l'étude est ouverte. Étant donné l'incidence de nouvelles infections beaucoup plus élevée dans le groupe placebo comparativement au groupe expérimental, il n'était plus éthique de continuer le double aveugle ¹¹ .
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? OUI. Les groupes étaient similaires, toutefois le nombre d'hommes de race blanche était supérieur dans le groupe de traitement.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? OUI. Les participants des deux groupes ont reçu des conseils sur la prévention de la transmission (condoms, gel, etc.) Ils ont également été suivis pour le diagnostic éventuel des infections transmises sexuellement et la mise en place d'un traitement s'il était requis. De plus, des prophylaxies postérieures à l'exposition étaient disponibles pour tous les participants en cas de contact avec des hommes dont le test du VIH était positif.
QUELS SONT LES RÉSULTATS ?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? Au total, 199 patients ont reçu la PrEP sur demande et 201 ont reçu le placebo. Seize (16) patients ont été infectés par le VIH, soit 2 dans le groupe TDF-FTC et 14 dans le groupe placebo. Une diminution relative de l'apparition du VIH-1 de 86 % a eu lieu dans le groupe recevant TDF-FTC. Ce résultat est assez élevé étant donné que, dans l'étude iPrEx qui évaluait une prophylaxie quotidienne, la diminution n'était que de 42 %. Cependant, les auteurs de l'étude iPrEx ont réalisé une analyse de sous-groupe auprès de patients ayant des taux considérables de ténofovir dans leur sang, et l'efficacité du traitement était de 92 %5. En 2014 au Canada, la fréquence d'apparition du VIH chez les HARSAH était de 0,469 par 100 personnes-année (6,6 dans le groupe placebo de l'étude) ³ . On voit donc que les patients inclus dans l'essai étaient exposés à un risque très élevé de développer l'infection, puisque l'incidence était 14 fois plus élevée que celle qui existe dans la population générale des HARSAH. Tous les patients n'ont pas parfaitement adhéré au traitement durant l'étude. Les auteurs rapportent que le produit n'a été pris correctement que dans 43 % des relations sexuelles. De plus, les deux diagnostics de VIH posés dans le groupe expérimental concernaient des patients n'ayant pas pris de comprimés durant deux mois.
Quelle est la précision de l'effet évalué ? L'effet évalué n'est pas très précis, l'intervalle de confiance étant de 40 à 98 %. Le fait que l'étude à double aveugle ait été arrêtée prématurément pourrait expliquer ce large intervalle, car les auteurs n'ont pas atteint la puissance voulue.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES ?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ? OUI. Les résultats de cette étude sont encourageants. Toutefois, on pourrait plus difficilement extrapoler les résultats aux hommes qui ont des relations sexuelles moins fréquentes et qui prendraient moins de 15 comprimés par mois.

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ? OUI. Cependant, il faut prendre en compte l'augmentation des effets indésirables de grade 1 (gastro-intestinaux et rénaux).

Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ? OUI. L'étude a démontré une réduction 86 % de l'infection au VIH-1 parmi les HARSAH utilisant une PrEP avec la combinaison de TDF-FTC, qui sont exposés à un risque élevé et qui se livrent à des relations sexuelles anales non protégées. En attendant le développement d'un vaccin efficace contre le VIH, l'utilisation d'une PrEP reste une solution intéressante pouvant contribuer à la diminution des infections au VIH.

Discussion

Les données probantes montrent que la PrEP est une méthode intéressante pour prévenir l'apparition de nouveaux cas d'infection au VIH dans la population des HARSAH. La prise quotidienne de TDF-FTC a été approuvée récemment par Santé Canada (février 2016) pour réduire le risque de transmission sexuelle du VIH. Les personnes exposées à un risque élevé d'infection par le VIH peuvent prendre ce médicament en association avec des pratiques sexuelles plus sécuritaires. L'utilisation « sur demande » de cette stratégie semble prometteuse au vu des résultats de la phase à double aveugle de l'essai clinique. Cette étude démontre que la prise de TDF-FTC « sur demande » est supérieure au placebo pour prévenir l'apparition de nouvelles infections à VIH.

La méthodologie de l'étude correspondait aux objectifs de l'essai. La validité externe de cette étude est discutable. La majorité des patients inclus dans l'étude étaient des hommes caucasiens provenant uniquement de France (89 %) ou de Montréal (11 %) et ayant eu de nombreux rapports sexuels. Ceci limite l'applicabilité des résultats, notamment aux patients ayant des rapports sexuels moins fréquents.

Les auteurs préoyaient obtenir 951 patients dans chaque groupe (1902 au total), la puissance statistique n'était donc pas atteinte au moment de la publication de l'étude. Bien que les auteurs aient considéré de nombreux facteurs confondants pour l'essai (nombre de partenaires, nombre de relations sexuelles, circoncision, autres ITS), certains facteurs de risque de transmission du virus ont été omis (perçage génitaux, activités sexuelles pouvant causer des lésions anorectales, etc.)¹⁴.

En octobre 2014, le groupe placebo de l'étude a été dissous et le TDF-FTC a été offert à tous les participants après l'arrêt d'un autre essai clinique réalisé au Royaume-Uni sur la PrEP (étude PROUD)¹¹. Cette dernière étude a démontré une incidence très élevée des nouvelles infections à VIH du groupe ne prenant pas le TDF-FTC¹¹. Le reste de l'étude IPERGAY se déroulera donc de manière ouverte et la validité interne en sera affectée. À la base, il était éthiquement discutable de comparer la prophylaxie à un placebo compte tenu des données probantes existantes sur le sujet. La comparaison du TDF-FTC à une prophylaxie quotidienne aurait été préférable, bien qu'il aurait été difficile sur le plan méthodologique d'organiser un tel essai.

Cette étude présente plusieurs limites. Étant donné la brièveté du suivi (médiane de 9,3 mois), l'efficacité du traitement a pu être surestimée, puisque l'adhésion des patients est souvent meilleure en début de traitement. Malgré ce fait, l'adhésion des patients était loin d'être parfaite. En effet, moins de 50 % de ceux-ci ont utilisé la prophylaxie de manière adéquate. Un problème de compréhension est peut-être survenu chez les participants, mais les auteurs ne rapportent pas de raison précise. Se pourrait-il que les patients aient trouvé la

posologie trop complexe? Si tel était le cas, il faudrait évaluer un schéma thérapeutique plus simple. De plus, l'évaluation des effets secondaires à long terme n'a pas pu être réalisée de manière optimale, étant donné la brièveté du suivi. On ne peut donc pas savoir si l'utilisation sur demande du TDF-FTC pourrait également mener à une détérioration de la fonction rénale ou à des syndromes de Fanconi.

Par ailleurs, peu de patients ont été infectés par le VIH au cours de l'étude. Le hasard pourrait donc influencer considérablement les résultats rapportés par les auteurs. Bien qu'aucun patient n'ait présenté de résistance aux ARV, l'échantillon était trop faible pour exclure hors de tout doute que la prophylaxie sur demande ne contribue pas à l'acquisition de mutations par le pathogène. Un cas de nouveau diagnostic de VIH a été rapporté au Canada chez un homme prenant la PrEP en continu. La souche ayant infecté le patient présentait plusieurs mutations offrant une résistance au TDF-FTC. Bien que cette méthode de prévention montre une efficacité élevée, elle n'offre pas de protection contre certaines souches mutantes du virus¹⁵.

Dans l'étude iPrEx, la prise en continu d'un comprimé de TDF-FTC (200 mg d'emtricitabine combiné avec 300 mg de ténofovir disoproxil fumarate) par jour comparativement au placebo permettait de réduire les nouvelles infections par le VIH de 44 % (IC95 %:0,13-0,63, $p = 0,005$)⁵. L'observance des patients à la combinaison d'ARV semblait avoir un lien avec l'efficacité, puisqu'une minorité de patients ayant été contaminés lors de l'étude avaient un niveau détectable de FTC ou de TDF dans le sang^{5,6}. Fait à noter, les autres études réalisées sur la PrEP portaient sur des populations différentes, soit les couples hétérosexuels, les femmes, ainsi que les utilisateurs de drogue intraveineuse (avec ténofovir seul)^{7,8,16-18}.

Dans l'essai IPERGAY, la diminution relative était de 86 %, ce qui est supérieur aux résultats de iPrEx. Cependant, tout comme dans cette étude, l'adhésion au traitement semble avoir joué un rôle, puisque les nouvelles infections diagnostiquées dans le groupe TDF-FTC touchaient des patients n'ayant pas pris les comprimés.

Plusieurs parties des résultats reposent sur des données pouvant être subjectives. L'évaluation des habitudes sexuelles se faisait au moyen d'un questionnaire soumis au patient. Un biais de désirabilité sociale a donc pu teinter les résultats et probablement être à l'origine de leur sous-estimation. Finalement, les patients des deux groupes ayant pris en moyenne 15 comprimés par mois, les résultats d'efficacité ne peuvent pas être extrapolés à des hommes ayant des relations sexuelles moins fréquentes, qui prendraient donc moins de comprimés chaque mois. L'efficacité serait peut-être meilleure pour les patients prenant le traitement plus fréquemment étant donné l'élévation des concentrations plasmatiques (ce qui se rapproche d'une prise continue). Malgré la grande efficacité du régime utilisé dans l'essai, la

validité externe limite l'applicabilité des résultats de l'étude dans un contexte réel.

Conclusion

En conclusion, la phase en double aveugle de l'essai IPERGAY a démontré une supériorité statistiquement significative des comprimés de TDF-FTC en PrEP sur demande comparativement au placebo. Le profil de tolérance au médicament était bon.

Les résultats sont prometteurs, et ce schéma thérapeutique pourrait offrir une nouvelle méthode de prévention du VIH à ce groupe d'utilisateurs aux prises avec cette infection problématique. Cependant, moins de la moitié des régimes prophylactiques ont été pris de manière optimale durant l'étude. Les lignes directrices de PrEP des États-Unis ne recommandent pas la prise sur demande, mais elles n'ont pas subi de mises à jour récentes¹⁹. Un communiqué du Center for disease control (CDC) publié en février 2016 mentionne que, pour le moment, la recommandation porte uniquement sur la prise quotidienne du TDF-FTC²⁰. Au Canada, la PrEP a été approuvée en février 2016, seulement en prise continue²¹. En France, la prescription du TDF-FTC est autorisée de manière quotidienne ou intermittente depuis novembre 2015²². Cependant, les lignes directrices européennes de

l'EACS recommandent maintenant la PrEP sur demande pour les HARSAH exposés à un risque élevé d'infection au VIH²³. Selon nous, les recommandations ne devraient pas changer pour le moment, et l'utilisation quotidienne de la PrEP devrait continuer d'être recommandée.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I et coll. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2237-46.
2. CATIE. L'épidémiologie du VIH au Canada.[en ligne] <http://www.catie.ca/sites/default/files/epi%20hiv%20FR%202015%2012%2010.pdf> (site visité le 12 mars 2016).
3. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Gouvernement du Québec. Programme de surveillance de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au Québec, Rapport annuel 2014.[en ligne] http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/2066_programme_surveillance_vih.pdf (site visité le 12 mars 2016).
4. Spinner CD, Boesecke C, Zink A, Jessen H, Stellbrink HJ, Rockstroh JK et coll. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection* 2016;44:151-8.
5. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L et coll. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99.
6. Marcus JL, Buicker T, Horvath T, Amico KR, Fuchs JD, Buchbinder SP et coll. Helping our patients take HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a systematic review of adherence interventions. *HIV Med* 2014;15:385-95.
7. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S et coll. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012;367:411-22.
8. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G et coll. Tenofovir-based pre-exposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015;372:509-18.
9. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M et coll. The impact of adherence to preexposure prophylaxis on the risk of HIV infection among people who inject drugs. *AIDS* 2015;29:819-24.
10. Groupe interassociatif traitements et recherche thérapeutique (TRT-5). Projet d'essai de traitement antirétroviral en prophylaxie pré-exposition chez des homosexuels masculins, rapport de consultation communautaire décembre 2010. [en ligne] http://www.trt-5.org/IMG/pdf/TRT-5_-_Rapport_Consultation_communaire_Prep_FINAL_.pdf (site visité le 12 mars 2016).
11. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R et coll. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016;387:53-60.
12. Centers for disease control and prevention. RESPECT.[en ligne] <https://effectiveinterventions.cdc.gov/en/highimpactprevention/interventions/respect.aspx> (site visité le 12 mars 2016).
13. Molina JM, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C et coll. Efficacy of on demand PrEP with TDF-FTC in the ANRS IPERGAY open-label extension study.[en ligne] <http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/2564> (site visité le 8 novembre 2016).
14. Agence de la santé publique du Canada. Risque de transmission du VIH : Sommaire des données scientifiques 2012.[en ligne] http://www.cocqsida.com/assets/files/ressources/ASPC_RISQUE%20DE%20TRANSMISSION%20DU%20VIH-FR_21fev2013.pdf (site visité le 9 avril 2016).
15. Ryan B. PrEP fails in gay man adhering to daily Truvada, he contracts drug-resistant HIV. [en ligne] <https://www.poz.com/article/prep-fails-gay-man-adhering-daily-truvada-contracts-drug-resistant-hiv> (site visité le 8 août 2016).
16. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J et coll. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;367:399-410.
17. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM et coll. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423-34.
18. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et coll. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:2083-90.
19. US Public Health. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States - 2014.[en ligne] <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf> (site visité le 8 août 2016).
20. Centers for disease control and prevention. CROI 2015 media statements.[en ligne] <http://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/2015/croi-media-statement.html> (site visité le 8 août 2016).
21. Gilead Sciences, Inc. Monographie de produit: Truvada.[en ligne] http://www.gilead.ca/pdf/ca/truvada_pm_french.pdf (site visité le 8 août 2016).
22. Sidaction. La PrEP, mode d'emploi.[en ligne] <https://www.sidaction.org/actualites/la-prep-mode-demploi-572> (site visité le 8 août 2016).
23. European AIDS clinical society. Guidelines version 8.0 October 2015.[en ligne] http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf (site visité le 8 août 2016).

Études OSLER-1 et 2 : l'efficacité et l'innocuité de l'évolocumab, une nouvelle avenue thérapeutique pour la réduction des lipides et des événements cardiovasculaires?

Elliott Nogues^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Audrey Séguin^{1,2,3}, B.Pharm., M.Sc.

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

²Résident en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 5 septembre 2016; Accepté après révision par les pairs le 15 avril 2017

Titre : *Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events*. N Engl J Med 2015;372:1500-9¹.

Auteurs : Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J et coll., pour les investigateurs du groupe OSLER.

Commanditaires : Cette étude a été financée par la compagnie Amgen qui a développé la méthodologie de l'étude et a participé à la collecte et à l'analyse des données.

Cadre de l'étude : La prévention primaire et secondaire d'événements cardiovasculaires passe entre autres par la prise en charge de l'hypercholestérolémie. Plusieurs études à répartition aléatoire contrôlées ont démontré que l'utilisation d'inhibiteurs de l-HMG-CoA réductase (statines) d'intensité modérée à élevée réduisait le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) d'au moins 30 % à 50 % et diminuait de façon substantielle le risque d'événements cardiovasculaires². D'ailleurs, les lignes directrices américaines rédigées en 2013 par l'American College of Cardiology et l'American Heart Association accordent peu d'importance aux traitements pharmacologiques autres qu'aux statines pour soigner la dyslipidémie, puisqu'ils n'ont pu démontrer un bénéfice acceptable sur la diminution du risque d'événements cardiovasculaires et ne recommandent pas de seuil cible de C-LDL à atteindre². La Société canadienne de cardiologie, quant à elle, recommande aussi l'utilisation de statines en première intention et réserve les autres agents comme traitement de seconde intention pour les patients ne pouvant prendre de statines ou étant réfractaires à ces dernières³. En revanche, ces lignes directrices canadiennes émises en 2016 proposent encore de viser un C-LDL inférieur à 2,0 mmol/L ou une réduction de plus de 50 % pour les patients traités par une statine.

L'étude IMPROVE-IT a démontré que l'ajout de l'ézétimibe au simvastatin réduisait de 2 % le risque absolu (et de 6,4 % le risque relatif) de subir un accident cardiovasculaire pour les patients présentant un syndrome coronarien aigu, y compris des infarctus du myocarde avec ou sans élévation du segment ST et l'angine instable⁴. Ainsi, outre les statines et l'ajout d'ézétimibe au besoin, les choix pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie se font rares. Or on sait que 5 à 10 % des utilisateurs de statines finiront par devenir intolérants à ces dernières⁵.

L'évolocumab (Repatha^{MD}) est un anticorps monoclonal entièrement humanisé, qui fait partie d'une nouvelle catégorie d'hypolipédiant : les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine-kexine 9 (PCSK9). Cette enzyme est responsable de la dégradation des récepteurs aux C-LDL dans les hépatocytes en empêchant leur recyclage. Ainsi, l'inhibition de la dégradation de ces récepteurs permet leur recyclage, si bien qu'ils peuvent dégrader davantage de C-LDL dans les hépatocytes⁵. Cette classe comprend aussi l'alirocumab approuvé en Amérique du Nord pour les mêmes indications que l'évolocumab.

L'évolocumab est approuvé aux États-Unis et en Europe depuis 2015 et est nouvellement indiqué au Canada pour l'hyperlipidémie primaire conjuguée à un régime alimentaire et à une dose maximale tolérée d'une statine. Cette indication s'adresse aux patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ou d'une maladie cardiovasculaire (MCV) athéroscléreuse manifeste nécessitant une baisse supplémentaire des niveaux de C-LDL⁶. Ceci repose sur les récentes études portant sur l'évolocumab, où on a observé une diminution supplémentaire d'environ 60 % des niveaux de C-LDL. L'ajout de l'évolocumab pourrait ainsi permettre à certains patients réfractaires au traitement standard d'atteindre les cibles lipidiques recommandées par la Société canadienne de cardiologie. Les résultats favorables de ces études de courte durée ont encouragé l'élaboration d'études sur le long terme, telles que les études OSLER¹. Les études OSLER-1 et OSLER-2 avaient pour principal objectif l'évaluation à long terme de la sécurité, du profil d'effets secondaires et de la réduction des C-LDL. Elles comprenaient également une analyse exploratoire des objectifs cardiovasculaires préalablement spécifiés. Cet article présente les résultats combinés des études OSLER-1 et OSLER-2.

Pour toute correspondance : Elliott Nogues, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital Santa Cabrini, 5655, rue Saint-Zotique E, Montréal (Québec) H1T 1P7, CANADA; Téléphone : 514 252-6000 poste 7034; Courriel : enogues.hmr@ssss.gouv.qc.ca

La seconde indication de l'utilisation de l'évolocumab s'adresse aux patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Cette indication repose sur les études TESLA Part B et TAUSSIG, deux études qui ne sont pas incluses dans le projet OSLER⁶. C'est pourquoi cette indication ne sera pas abordée dans le présent article.

Protocole de recherche : Il s'agit de la mise en commun des résultats des deux études OSLER : études ouvertes, multicentriques, à répartition aléatoire et contrôlées. L'étude OSLER-1 conduite dans 190 centres, comprenait des sujets ayant participé à l'une des cinq études de phase II portant sur l'évolocumab, tandis que l'étude OSLER-2 conduite dans 305 centres, comprenait des participants de l'une des sept études de phase III de ce même médicament. La durée des études était respectivement de 56 et 48 semaines pour les participants à l'étude OSLER-1 et OSLER-2. Les sujets étaient répartis aléatoirement selon un rapport 2:1 pour recevoir soit l'évolocumab en ajout à une thérapie standard hypolipidémiante ou une thérapie standard hypolipidémiante seule. Il faut noter que la thérapie standard consistait en la présence d'une statine et/ou de l'ézétimibe. Une stratification a été faite selon le groupe de répartition dans l'étude mère des participants de l'étude OSLER-1 et selon l'étude mère et la dose reçue d'évolocumab pour l'étude OSLER-2.

Patients : Pour être admissibles au programme OSLER, les participants devaient avoir achevé une des douze études mères, ils ne devaient pas avoir développé d'effets secondaires menant à l'abandon de l'étude mère et devaient avoir une condition médicale stable. De plus, aucun ajustement de la thérapie hypolipidémiante ne devait être prévu dans les 12 premières semaines de l'entrée dans l'étude afin d'éviter de révéler le groupe d'affectation du patient dans les études mères.

Interventions : Les sujets recevaient soit l'évolocumab ajouté à la thérapie standard, soit la thérapie standard seule pour l'hypercholestérolémie selon les recommandations locales des différents sites. Les patients de OSLER-1 recevaient une dose sous-cutanée de 420 mg une fois par mois, tandis que les patients de OSLER-2 recevaient une dose de 140 mg toutes les deux semaines ou une dose de 420 mg une fois par mois selon la volonté du patient. Les patients ont été suivis périodiquement aux semaines 12, 24, 36 et 48 pendant une période médiane de 11,1 mois.

Points évalués : L'objectif primaire de ces études était l'incidence des effets indésirables. De plus, l'évaluation portait sur l'incidence des effets indésirables sévères, des effets indésirables menant à l'interruption de l'évolocumab, des anomalies du taux de créatinine kinase (CK) et de la fonction hépatique, ainsi que sur le développement d'anticorps contre la molécule. L'objectif secondaire était le calcul du pourcentage de variation des niveaux de C-LDL des sujets entre leur niveau de base avant leur répartition aléatoire dans l'étude mère et leur niveau 12 semaines après leur entrée dans l'une des études OSLER. D'autres paramètres du bilan lipidique ont fait l'objet de mesures, dont le taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL), le cholestérol total (CT), les triglycérides (TG), les apolipoprotéines A1 et B et la lipoprotéine(a) [Lp(a)]. À cela s'ajoute un objectif exploratoire visant à déterminer l'incidence d'accidents cardiovasculaires au cours des études et de l'analyser sous forme de composite regroupant : la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde (IM), l'angine instable menant à une hospitalisation, une procédure de revascularisation, l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'ischémie cérébrale transitoire (ICT) et l'insuffisance cardiaque menant à une hospitalisation.

Résultats : D'octobre 2011 à juin 2014, 4465 sujets ont été inscrits dans le programme OSLER (1324 patients dans OSLER-1 et 3141 patients dans OSLER-2), ce qui représentait 74,1 % des patients admissibles dans les études mères. Parmi les 4465 patients, 2976 ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'évolocumab ainsi que la thérapie standard et 1489 pour recevoir la thérapie standard seule. La récolte des données démographiques des sujets a eu lieu à leur entrée dans les études mères. La majorité des participants provenaient de l'Amérique du Nord ou d'Europe, mais une étude a porté uniquement sur des Japonais. Certains patients étaient naïfs aux traitements hypolipidémiants alors que d'autres étaient sous traitement intensif de statine depuis un certain temps ou avaient déjà été exposés à l'évolocumab. D'autres encore avaient été exposés à l'ézétimibe. Tous présentaient une hyperlipidémie primaire, soit 9,8 % avec une HFHe et 90,2 % avec une MCV athéroscléreuse. Pour finir, les valeurs de C-LDL au recrutement variaient entre 2,0 et 4,9 mmol/L. Le tableau I illustre de façon non exhaustive les caractéristiques principales des participants.

Après les 12 premières semaines des études OSLER, les patients du groupe traité avec l'évolocumab avaient une valeur médiane de C-LDL de référence qui était passée de 120 mg/dL (3,1 mmol/L) à 48 mg/dL (1,2 mmol/L). Cette diminution représente une réduction significative de 61 % avec un intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,59-0,63, $p < 0,001$.

Pour ce qui est des autres paramètres lipidiques, soulignons que les niveaux de C-HDL dans le groupe sous évolocumab ont augmenté de façon statistiquement significative comparativement au placebo (7,0 %, $p < 0,001$), et que le CT, les TG et la Lp(a) ont diminué respectivement de 36,1 %, 12,6 % et 25,5 %, ($p < 0,001$).

En ce qui a trait au profil d'innocuité du médicament, l'étude montre une incidence similaire d'effets indésirables entre le groupe sous évolocumab comparativement au groupe sous thérapie standard seule, soit respectivement 69,2 % et 64,8 %. Les deux groupes ont eu une incidence identique de 7,5 % d'effets indésirables graves. Bien que le taux d'événements indésirables neurocognitifs était faible (inférieur à 1 %), de tels événements ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe évolocumab, et des études sont actuellement en cours pour fournir des précisions plus définitives sur ce sujet. Les principaux effets secondaires consistaient notamment en des rhinopharyngites (9,4 % *vs* 9,4 %), de l'arthralgie (4,6 % *vs* 3,2 %), des migraines (3,6 % *vs* 2,1 %), des myalgies (3,0 % *vs* 2,9 %), et de la fatigue (2,8 % *vs* 1,0 %). Il n'y a pas eu de différence notable entre les deux groupes concernant les niveaux de CK et la fonction hépatique.

En ce qui concerne l'objectif composite d'événements cardiovasculaires, les patients du groupe évolocumab avaient un risque de 0,95 % de développer un événement cardiovasculaire à un an comparativement au groupe témoin, qui était exposé à un risque de 2,18 %. Cela représente un rapport de risques [RR] à 0,47; (IC 95 % : 0,28-0,78, $p = 0,003$).

Tableau I. Caractéristiques démographiques et cliniques des sujets à leur entrée dans les études mères^a

Caractéristiques	Evolocumab (n = 2976)	Thérapie standard (n = 1489)
Âge moyen (années)	57,8 ± 11,0	58,2 ± 10,9
Sexe masculin – n (%)	1490 (50,1)	765 (51,4)
Caucasien – n (%)	2559 (86,0)	1267 (85,1)
Facteur de risque CV – n (%)	2379 (79,9)	1211 (81,3)
Hypertension	1545 (51,9)	777 (52,2)
Diabète	382 (12,8)	217 (14,6)
Syndrome métabolique	1035 (34,8)	475 (31,9)
Fumeur	465 (15,6)	222 (14,9)
Histoire familiale de maladie coronarienne précoce ^b	724 (24,3)	362 (24,3)
Antécédents familiaux d'hypercholestérolémie	289 (9,7)	151 (10,1)
Maladie coronarienne – n (%)	589 (19,8)	307 (20,6)
Thromboembolie veineuse ou maladie cérébrovasculaire – n (%)	26 (8,9)	141 (9,5)
Statines – n (%)	2073 (69,7)	1055 (70,9)
Intensité élevée	795 (26,7)	415 (37,9)
Intensité modérée	1034 (34,7)	522 (35,1)
Intensité faible	240 (8,1)	118 (7,9)
Ézétimibe – n (%)	376 (12,6)	229 (15,4)
Niveau médian de C-LDL (mmol/L)	3,10 (2,51-3,83)	3,13 (2,51-3,90)
Niveau médian de CT (mmol/L)	5,22 (4,53-6,05)	5,30 (4,50-6,08)
Niveau médian de C-HDL (mmol/L)	1,32 (1,09-1,60)	1,32 (1,09-1,60)
Niveau médian de triglycérides (mmol/L)	1,35 (1,00-1,86)	1,34 (1,00-1,89)

Abréviations : C-HDL : cholestérol lipoprotéines de haute densité; C-LDL : cholestérol lipoprotéines de faible densité; CT : cholestérol total; CV : cardiovasculaire

^a Traduit et adapté de l'article original; l'autorisation de publier ce tableau a été obtenue de The New England Journal of Medicine

^b Une histoire familiale de maladie coronarienne prématurée a été définie comme la présence de la maladie coronarienne chez un parent de premier degré de sexe masculin d'âge égal ou inférieur à 55 ans ou chez un parent de premier degré de sexe féminin d'âge égal ou inférieur à 65 ans.

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement ? Oui. Selon un ratio 2:1 pour recevoir soit l'évolocumab en ajout à la thérapie standard, soit la thérapie standard seule. La répartition aléatoire était effectuée par un système web ou téléphonique central automatisé après stratification selon le groupe de répartition dans l'étude mère des participants de l'étude OSLER-1, et selon l'étude mère et la dose d'évolocumab dans l'étude OSLER-2.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? Oui. Les 4465 patients issus des études OSLER 1 et 2 ont été répartis aléatoirement, et les données ont été combinées en un seul ensemble d'analyse.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? Oui. Les participants à l'étude OSLER-1 ont tous été suivis jusqu'à la fin de leur étude respective, c.-à-d. jusqu'à la 56 ^e semaine et ceux qui participaient à l'étude OSLER-2, jusqu'à la 48 ^e semaine.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? Oui. L'analyse des résultats a été effectuée à partir de la répartition aléatoire faite au début de l'étude et incluait les 4465 participants. Les sujets ayant reçu au moins une dose du traitement étaient inclus dans les analyses (analyse en intention de traiter). À noter que trois patients n'ont jamais eu de dose d'évolocumab et ont tout de même été inclus dans l'analyse.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? Non. Tous étaient au courant du groupe dans lequel les sujets ont été aléatoirement répartis, étant donné la nature ouverte du devis. Par contre, ils ont masqué les valeurs de laboratoire des patients jusqu'à la semaine 12 pour éviter le dévoilement de leur répartition dans l'étude mère faite préalablement. De plus, l'analyse du profil lipidique et la confirmation d'évènements cardiovasculaires ont été faites par un laboratoire central et un comité central indépendants, auxquels les groupes étaient attribués à l'aveugle.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? Non. Les participants venaient d'études dont les méthodologies différaient et ont été exposés à des thérapies différentes. Par contre, selon les auteurs, toutes les caractéristiques démographiques et cliniques semblaient similaires dans les deux groupes, que ce soit l'âge moyen, le sexe, les antécédents de MCV, les comorbidités, etc.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? Non. Les patients du groupe evolocumab bénéficiaient d'un suivi plus rigoureux. En effet, un certain nombre de visites en personne étaient planifiées dans les études OSLER pour l'ensemble des patients : au jour 1 et aux semaines 12, 24, 36 et 48. En revanche, au cours du suivi, les patients du groupe evolocumab bénéficiaient d'autres visites en personne tandis que les patients du groupe de la thérapie standard avaient des entrevues téléphoniques.

QUELS SONT LES RÉSULTATS ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? Le profil d'innocuité de l'évolocumab semble rassurant. Les effets indésirables, de gravité modeste, ont tous présenté un taux d'incidence inférieur à 10 % et leur fréquence était similaire à ceux du groupe témoin. Par contre, il est important de préciser que tous les sujets inclus toléraient l'évolocumab lors de leur participation dans les études mères.

En ce qui a trait à l'objectif secondaire, on constate une diminution significative de 61 % du taux des C-LDL (IC 95 %:59-63, $p < 0,001$) lorsqu'on administre l'évolocumab pendant 12 semaines en association avec la thérapie standard pour le traitement de l'hypercholestérolémie. Cette baisse s'est maintenue au cours de la période médiane de 11,1 mois de suivi.

En ce qui concerne l'objectif portant sur les événements cardiovasculaires regroupés en un composite, les patients du groupe évolocumab couraient un risque significativement plus faible de développer un accident cardiovasculaire à un an comparativement au groupe témoin (0,95 % vs 2,18 %; RR:0,47; IC 95 %:0,28-0,78, $p = 0,003$). Ces résultats suggèrent donc un bénéfice cardiovasculaire qui doit toutefois être tempéré dans la mesure où il s'agit d'une analyse exploratoire préliminaire basée sur une soixantaine d'événements.

Quelle est la précision de l'effet évalué ? Des IC 95 % ont été utilisés pour évaluer l'effet sur les C-LDL, et le résultat a révélé une réduction de 61 % avec un intervalle de confiance étroit et une valeur de p statistiquement significative ($p < 0,001$). Les autres paramètres lipidiques ont aussi affiché des valeurs de p statistiquement significatives.

Pour ce qui est de l'analyse exploratoire du composite des événements cardiovasculaires, l'intervalle de confiance était étroit, ne dépassait pas la valeur nulle zéro et possédait une valeur de p statistiquement significative.

Pour ce qui est du profil d'innocuité, il était caractérisé par l'incidence, en pourcentage, du nombre d'événements indésirables survenus.

LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES ?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ? Oui et non. Ces résultats peuvent surtout être appliqués à des patients qui suivent déjà une thérapie hypolipidémiant à la dose maximale tolérable sans pouvoir atteindre les valeurs cibles de C-LDL. Par contre, l'extrapolation de ces données doit être appliquée avec précaution à des patients intolérants ou naïfs aux statines, puisqu'environ 70 % des participants en prenaient dans les études OSLER. De plus, les sujets présentant un profil de prévention secondaire étaient sous-représentés, ce qui réduit l'applicabilité des résultats à ce sous-groupe de population.

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ? Oui et non. L'efficacité et l'innocuité de l'évolocumab ont bien été prises en considération. Par contre, la mesure de cette efficacité reposait sur une variable intermédiaire, soit le niveau de C-LDL. Bien que les études OSLER aient exploré l'effet de l'évolocumab sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire, cet effet n'a pas encore été établi par des études cliniques, tel que le mentionne la monographie du produit⁶. Par ailleurs, l'efficacité de l'évolocumab en monothérapie n'a pas encore été étudiée.

Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ? Oui et non. Les études OSLER démontrent que l'ajout de l'évolocumab permet une réduction de C-LDL de 61 % à la 12^e semaine de traitement. Elles semblent indiquer un avantage clinique sur le plan cardiovasculaire lors d'une analyse exploratoire, toutefois il s'agit de résultats préliminaires basés sur un faible nombre d'événements. Les lignes directrices de 2016 de la Société canadienne de cardiologie soulignent que des études démontrent clairement qu'une réduction de 1 mmol/L de C-LDL mène à une baisse de 20 à 22 % du risque relatif d'événement cardiovasculaire en prévention primaire³. Or, ces résultats ne s'appliquent que pour les statines. Ainsi, une baisse de C-LDL dans les mêmes proportions, mais avec un autre hypolipidémiant ne peut se traduire directement par une réduction des événements cardiovasculaires.

Discussion

Plusieurs études ont démontré que la réduction de C-LDL par les statines est très efficace pour réduire les taux d'événements cardiovasculaires majeurs¹. D'ailleurs, une méta-analyse d'une vingtaine d'études cliniques portant sur les statines a conclu qu'en prévention primaire, une réduction de 1,0 mmol/L de C-LDL diminue de 20 % le risque cardiovasculaire et qu'en prévention secondaire, une baisse de 2,0 à 3,0 mmol/L de C-LDL mènerait à une réduction du risque cardiovasculaire de 40 à 50 %⁷. À la lumière de ces données, les statines demeurent la pierre angulaire du traitement de l'hypercholestérolémie.

Les études de phase I menées sur l'évolocumab ont démontré une baisse des niveaux de C-LDL de 31 à 64 % parmi des patients sains exposés à des doses variées d'évolocumab. Les études de phases I et III ont rapporté des résultats similaires, autant parmi les patients atteints d'HFHe que parmi ceux atteints de MCV athéroscléreuse⁸. Le programme OSLER a donc été mis sur pied afin de valider si l'innocuité de l'évolocumab et son effet supplémentaire sur le niveau de C-LDL, lorsqu'il est ajouté à la thérapie standard, étaient durables au fil du temps. Il est intéressant de noter que des données similaires ont été observées avec l'alirocumab. D'ailleurs, la Société canadienne de cardiologie ne favorise pas un inhibiteur du PCSK9 plutôt qu'un autre en deuxième intention de traitement pour des patients réfractaires aux statines³.

En ce qui concerne le traitement à l'évolocumab, deux posologies étaient disponibles pour les participants à l'étude

OSLER-2. Elles ont démontré des effets équivalents sur la réduction des niveaux de C-LDL¹. De plus, les doses utilisées se sont révélées plus efficaces dans les études de phase II et étaient donc adéquates dans le programme OSLER. L'administration de l'évolocumab par voie sous-cutanée à une fréquence mensuelle ou bimensuelle peut avoir un effet positif sur l'observance des patients.

Il aurait été intéressant d'avoir des données sur l'efficacité de l'évolocumab en monothérapie, cependant il n'aurait pas été éthique de priver certains patients d'un traitement à base de statines alors que l'efficacité de celles-ci sur la diminution des événements cardiovasculaires a été démontrée. Le choix du traitement pour le groupe témoin était donc justifié. Outre le dilemme éthique, Sible et coll. ont expliqué qu'il existe une théorie sur l'effet synergique de la combinaison des statines avec l'évolocumab. La logique veut que les sujets sous statines finissent par surexprimer le PCSK9. Ainsi, l'ajout de l'évolocumab serait avantageux pour obtenir une réduction supplémentaire des niveaux de C-LDL⁵.

Les recommandations américaines de 2013 soulignent l'absence de bénéfices associés à l'ajout d'un traitement hypolipidémiant à une statine. Elles ajoutent aussi qu'une valeur seuil de C-LDL ne peut être visée, faute de preuves de son association à une diminution des événements cardiovasculaires². L'étude IMPROVE-IT portant sur l'ézétimibe relance le débat, car l'ajout de cet agent à une statine a diminué significativement les niveaux de C-LDL en plus d'être associé à une diminution du risque de développer un événement cardiovasculaire⁴. Ces données ont donc recentré l'attention sur les bénéfices cardiovasculaires

potentiels d'une plus grande réduction de C-LDL avec des hypolipémiants associés aux statines, d'où la prise de position dans les lignes directrices canadiennes de 2016 de continuer à viser un seuil de C-LDL. Le choix du niveau de C-LDL comme cible thérapeutique primaire dans les études OSLER est donc pertinent, à la lumière des autres stratégies qui visaient la réduction des TG et la hausse du C-HDL et qui se sont révélées moins efficaces.

Malgré les résultats prometteurs des deux études OSLER, certaines limites doivent être soulignées. Tout d'abord, la nature ouverte de l'étude est critiquable, car même si cet aspect du devis n'altérerait pas la valeur objective qu'est le niveau de C-LDL, cela aurait pu mener à la surestimation de l'incidence des effets indésirables et des événements cardiovasculaires rapportés. Par ailleurs, il y avait un risque de biais d'information, car les patients du groupe sous évolocumab étaient suivis de façon plus assidue, puisqu'ils bénéficiaient d'entretiens supplémentaires en personne.

De plus, le recrutement excluait les patients qui avaient abandonné les études mères à la suite d'effets indésirables. Même si cette proportion de pertes au suivi semble faible dans les études mères (par exemple, 8 % des participants dans l'étude GAUSS-2, et 5,5 % dans l'étude DESCARTES), il n'en demeure pas moins que seulement les deux tiers des patients des études mères ont fait partie de l'étude OSLER subséquente⁹. On savait donc que les patients du programme OSLER étaient prédisposés à bien tolérer l'évolocumab, ce qui amène un biais de sélection potentiel et affecte la validité des résultats portant sur le profil d'innocuité de l'évolocumab.

La généralisation des résultats repose souvent sur les caractéristiques des patients recrutés. Les participants étaient relativement jeunes, puisque l'âge moyen était égal ou inférieur à 60 ans. De plus, certains paramètres auraient dû être mentionnés, comme la proportion de sujets ayant préalablement été exposés à l'évolocumab dans les études mères. L'hétérogénéité des participants quant aux traitements reçus dans les études mères est aussi un facteur potentiellement confondant. De plus, le risque cardiovasculaire de ces patients était également très variable. Notons, par exemple, que 31 % de l'échantillon des sujets des études OSLER provenait de l'étude LAPLACE-2, qui portait sur des sujets ayant des antécédents de MCV et recevant l'évolocumab ou un placebo comme traitement d'appoint à des statines d'intensité variable^{6,10}. Une analyse de sous-groupes nous aurait permis d'extrapoler plus facilement les résultats pour les appliquer à certains types de profils, les patients atteints d'HFHe par exemple. Finalement, peu de sujets présentaient un profil de prévention secondaire. En effet, seulement 19,8 % dans le groupe évolocumab et 20,6 % dans le groupe suivant une thérapie standard avaient un antécédent de MCV. La validité externe des résultats relative à la prévention secondaire est donc moins robuste.

Il aurait aussi été intéressant de connaître les raisons des pertes au suivi qui se chiffrent à 10,5 % dans le groupe évolocumab comparativement à 4,0 % dans le groupe témoin.

Par ailleurs, l'analyse exploratoire concernant les événements cardiovasculaires portait sur un composite. Les études OSLER ont rapporté une incidence moins élevée d'événements cardiovasculaires dans le groupe évolocumab que dans celui de la thérapie standard. Ce

résultat composite était statistiquement significatif ($p = 0,003$), mais aucune valeur de p n'a été mentionnée pour chaque événement pris individuellement. Or on sait que tous les épisodes n'ont pas le même poids clinique. Par exemple, le décès d'un patient n'a pas la même valeur clinique qu'une insuffisance cardiaque décompensée ayant mené à une hospitalisation. Il aurait donc été intéressant d'avoir les valeurs de p de chaque paramètre du composite. Il faudra donc attendre les résultats d'études à répartition aléatoire contrôlées comme l'étude FOURIER (NCT01764633) de phase III, présentement en cours, dont l'objectif clinique primaire est de mesurer l'effet d'une réduction de C-LDL sur le risque de développer un événement cardiovasculaire parmi des sujets recevant l'évolocumab, avant de conclure sur l'effet clinique de cette molécule.

Enfin, la compagnie Amgen, fabricant de l'évolocumab, a participé au développement du devis en plus d'être responsable de la collecte et de l'analyse des données. Certains auteurs recevaient aussi un financement personnel de cette compagnie.

Conclusion

On sait que la réduction des C-LDL permet de réduire le taux d'accidents cardiovasculaires majeurs et que les statines demeurent la première ligne de traitement^{2,3}. En revanche, les traitements hypolipémiants autres que les statines occupent de moins en moins de place dans les lignes directrices en raison de leurs maigres avantages inscrits dans les objectifs cliniques par rapport aux effets indésirables qui leurs sont associés. Les résultats des études OSLER démontrent que les inhibiteurs du PCSK9 sont une nouvelle avenue thérapeutique prometteuse. Ajoutés aux statines, ils induisent une diminution importante des taux de C-LDL (61 %). Ils présentent aussi un profil d'innocuité avantageux, où la fréquence d'événements indésirables était similaire entre les groupes comparés (69,2 % *vs* 64,8 %) et où l'incidence d'effets indésirables sévères était de l'ordre de 7,5 %.

Malheureusement, aucune étude n'a mesuré jusqu'à maintenant les effets de ces nouvelles molécules uniquement sur le taux de C-LDL, qui est un objectif intermédiaire. La question est donc de savoir si cette baisse importante des C-LDL est associée à une réduction des événements cardiovasculaires, comme c'est le cas des statines. Le programme OSLER n'a pu qu'obtenir des résultats préliminaires, soit un risque d'événements cardiovasculaires à un an de 2,18 % dans le groupe de la thérapie standard comparativement à 0,98 % dans le groupe sous évolocumab. Il est important de préciser que ces résultats sont basés sur un nombre limité d'événements cardiovasculaires. L'INESSS ne recommande pas l'inscription de l'évolocumab sur la liste des médicaments pour le traitement de l'HFHe, car cela représenterait des coûts importants alors que l'effet sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire demeure inconnu. De plus, l'INESSS ne se prononce pas encore sur son indication pour le traitement de MCV athéroscléreuse¹¹. Ainsi, il est nécessaire d'attendre les résultats d'études portant sur des objectifs cliniques, telle l'étude FOURIER, avant de pouvoir prévoir la place que prendra l'évolocumab dans notre pratique clinique.

Financement

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

Conflit d'intérêts

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

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J et coll. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et coll. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl. 2):S1-45.
3. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M et coll. 2016 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult, *Can J Cardiol* 2016;07:1-61.
4. Serban MC, Banach M, Mikhailidis DP. Clinical implications of the IMPROVE-IT trial in the light of current and future lipid-lowering treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:369-80.
5. Sible AM, Nawarskas JJ, Anderson JR. PCSK9 inhibitors: An innovative approach to treating hyperlipidemia. *Cardiol Rev* 2016;24:141-52.
6. Amgen Canada Inc. Monographie du evolocumab (Repatha MD). Mississauga, Ontario. Septembre 2015.
7. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C et coll. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
8. Keating GM. Evolocumab: a review in hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16:67-78.
9. Auer J, Berent R, Primus C. PCSK9 inhibitors and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;373:773-74.
10. Robinson JG, Rogers WJ, Nedergaard BS, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D et coll. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. *Clin Cardiol* 2014;37:195-203.
11. Institut national d'excellence en santé et en service sociaux. REPATHAMC – Hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote. Juin 2016;1-16.

Le sulodexide, une option pour prévenir la récurrence de thrombose veineuse profonde

Laurence Allard^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Magali Laprise-Lachance^{1,4,5}, B.Pharm., M.Sc.,

Mathieu Roy^{1,4,6}, Pharm.D., M.Sc., Laurie T Sylvain^{1,4,7}, Pharm.D., M.Sc.

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

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

³Pharmacienne, Centre intégré de santé et des services sociaux de la Gaspésie, site Hôpital de Maria, Maria (Québec) Canada;

⁴Résident en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre intégré de santé et des services sociaux de Chaudière-Appalaches, site Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada;

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

⁶Pharmacien, Uniprix Guy Desjardins pharmaciens inc., Lévis (Québec) Canada;

⁷Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale, site Hôpital régional de Portneuf, Saint-Raymond-de-Portneuf (Québec) Canada

Reçu le 26 septembre 2016; Accepté après révision par les pairs le 18 janvier 2017

Titre de l'article : *Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Circulation 2015;132:1891-7¹.

Auteurs : Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Matuška J, Holý M et coll. pour les investigateurs SURVET.

Commanditaires : Cette étude a été financée par Alfa Wassermann (Bologne, Italie), qui a fourni les capsules de sulodexide commercialement disponibles en Europe et qui a fabriqué un placebo d'apparence similaire. Alfa Wassermann n'a pas participé à la conception du protocole de l'étude ni à la collecte et à l'analyse de données ni à la rédaction de l'article.

Cadre de l'étude : La survenue d'une thromboembolie veineuse (TEV) peut être attribuable à plusieurs facteurs de risque bien connus qui peuvent être transitoires, héréditaires ou acquis². Une immobilisation prolongée ou une hospitalisation, le fait d'avoir subi un trauma ou une chirurgie, être atteint d'une néoplasie, d'un trouble neurologique avec paralysie ou d'une thrombophilie sont quelques exemples de facteurs de risque de TEV². De plus, les patients recevant certains médicaments, telle la chimiothérapie, ceux qui souffrent d'une maladie hépatique ou qui ont des veines varicosées, ceux qui portent un pacemaker ou un cathéter veineux central risquent également davantage de développer une TEV². Il arrive parfois qu'un tel événement survienne en l'absence d'une cause identifiable; ces patients présentent un risque plus élevé de récurrence³.

Après tout épisode de TEV idiopathique non chirurgicale, que ce soit le premier ou une récurrence, on recommande d'anticoaguler le patient pendant trois mois au minimum et de poursuivre ou non le traitement selon le risque de saignement du patient³. Une anticoagulation à long terme est efficace pour réduire le risque de récurrence de TEV, mais elle expose le patient à un risque de saignement non négligeable. De plus, un antagoniste de la vitamine K (AVK), comme la warfarine, nécessite un suivi étroit du rapport international normalisé afin d'assurer l'efficacité et l'innocuité du médicament.

Le sulodexide est un glycosaminoglycane composé à 80 % d'héparine de faible poids moléculaire et à 20 % de sulfate de dermatane⁴. Il aurait des propriétés antithrombotiques et fibrinolytiques, sans comporter de risque de saignement significatif⁴. Ce médicament n'a toujours pas reçu l'approbation de Santé Canada ni de la Food and Drug Administration (FDA), mais pourrait être utilisé entre autres pour traiter l'albuminurie, pour prévenir un second infarctus et pour le traitement de la maladie vasculaire périphérique⁴. À ce jour, il est commercialisé en Europe, en Asie et en Amérique du Sud⁵. Le sulodexide serait bien toléré selon les données actuellement disponibles⁴. Des réactions cutanées, des effets indésirables digestifs et de rares hématomes ont été rapportés⁴.

Le fait de remplacer la warfarine par le sulodexide permettrait possiblement de réduire les consultations médicales pour saignements et de diminuer les coûts en soins de santé liés à l'ajustement des doses de warfarine et à la surveillance de la thérapie.

D'autres études parues, dont INSPIRE, AMPLIFY-EXT et RE-SONATE/RE-MEDY, ont exploré l'efficacité de l'aspirine et des anticoagulants oraux directs (AOD) en prévention secondaire de la TEV après un traitement anticoagulant initial comparativement à la warfarine ou au placebo⁶⁻⁸. Le sulodexide pourrait donc s'inscrire comme une autre option de traitement pour cette indication.

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

Protocole de recherche : Il s'agit d'un essai clinique multicentrique mené dans plusieurs pays et visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du sulodexide pour la prévention de la récurrence de la TEV à l'arrêt d'un AVK pour des patients ayant eu un premier épisode de TEV idiopathique. C'est une étude à répartition aléatoire, conduite à double insu, et le traitement a été comparé à un placebo par des groupes en parallèle.

Patients : Pour participer à cette étude, les patients devaient respecter les critères d'inclusion suivants : être âgés de 18 ans et plus, avoir eu une première thrombose veineuse profonde (TVP) proximale idiopathique ou une première embolie pulmonaire (EP) idiopathique, avoir été traité par un AVK pendant trois à 12 mois et avoir signé un formulaire de consentement. En présence d'au moins un des critères d'exclusion suivants, les patients étaient exclus de l'étude : hypertension pulmonaire persistante après l'embolie pulmonaire, néoplasie solide, maladie sanguine, syndrome des anticorps antiphospholipides, déficit congénital en antithrombine, insuffisance cardiaque respiratoire de classe NYHA III ou IV, hypersensibilité aux glycosaminoglycanes, femmes enceintes et allaitantes, femmes refusant de se soumettre à un test de grossesse et femmes utilisant des contraceptifs oraux ou refusant d'utiliser une contraception autre que les contraceptifs oraux.

Les patients ont été recrutés dans 43 sites situés dans sept pays d'Europe entre septembre 2010 et mai 2012. Les annexes supplémentaires n'apportent pas davantage d'information par rapport aux sites participants. Le suivi des patients se terminait en mai 2014.

Interventions : Une à 12 semaines après l'arrêt de l'AVK, les patients ont été assignés à deux groupes pendant deux ans. La répartition aléatoire a été effectuée par un ordinateur dans un ratio 1:1 par bloc de quatre, et les patients ont reçu soit le sulodexide à raison de 500 unités (deux capsules orales de 250 unités) deux fois par jour ou le placebo. Tous les patients ont été encouragés à porter des bas supports élastiques de classe II pendant les deux ans qui ont suivi le diagnostic d'une TVP proximale. Les investigateurs ont réitéré cette recommandation à chaque visite de suivi.

Les suivis avaient lieu tous les trois mois à partir de la répartition aléatoire et jusqu'à la fin des deux ans de traitement. Chaque visite comportait un examen. Entre ces rendez-vous, les patients étaient contactés par téléphone chaque mois. Ils étaient avisés de rapporter tout symptôme pouvant être lié à un manque d'efficacité (récurrence de TEV) ou à un problème d'innocuité (saignements). Dans tous les cas, des visites de suivi supplémentaires pouvaient avoir lieu si les patients signalaient des symptômes ou si ces derniers étaient révélés lors des appels téléphoniques. À cela s'ajoutait la réalisation d'une compilation des effets indésirables au traitement. Au terme de l'étude, les investigateurs ont pris contact avec les patients qui avaient quitté l'étude sans retirer formellement leur consentement en vue d'évaluer l'apparition de signes ou de symptômes qui pouvaient évoquer une TEV.

Points évalués : Sur le plan de l'efficacité, l'objectif primaire était la récurrence de TEV symptomatique confirmée de façon objective (y compris les TVP confirmées par ultrasonographie de compression et les EP confirmées par scintigraphie pulmonaire ou tomographie, qu'elles soient fatales ou non fatales). Les objectifs secondaires prenaient en compte la survenue des événements suivants : thrombose veineuse distale, thrombose veineuse superficielle, infarctus du myocarde fatal ou non fatal, accident vasculaire cérébral, ischémie aiguë des membres inférieurs.

Sur le plan de l'innocuité, l'objectif primaire était la présence d'un saignement majeur ou cliniquement significatif, mais considéré comme non majeur. Un saignement majeur est un saignement fatal ou ayant eu lieu dans une région critique ou encore ayant requis une transfusion de deux unités de sang ou de concentrés de globules rouges. Un saignement cliniquement significatif se définit par tout saignement qui ne remplit pas les critères du saignement majeur, mais qui a requis une intervention médicale, une consultation avec un médecin, une interruption du médicament à l'étude ou un inconvénient/une perturbation des activités de la vie quotidienne.

Résultats

La figure I de l'étude SURVET présente la répartition des patients de l'étude. Le tableau I décrit les principales caractéristiques des 615 patients enrôlés dans cette étude. Peu d'information est connue en ce qui a trait aux facteurs de risque de saignement ou de récurrence de thrombose.

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes, à l'exception du nombre de patients qui avaient reçu un AVK durant moins de six mois. Cette différence était statistiquement significative ($p = 0,044$) et mène à l'observation que les patients du groupe sulodexide ont été traités moins longtemps avec un AVK que ceux du groupe placebo. Contrairement à ce qui était prévu au protocole, les patients ont été recrutés dans six pays plutôt que sept. L'étude ne précise pas le nom du pays éliminé. Les résultats obtenus dans la population en intention de traiter sont présentés au tableau II.

Les résultats de l'étude concernant les objectifs primaires démontrent l'avantage du sulodexide comparativement au placebo pour réduire le risque de récurrence de TEV. En effet, le taux de récurrence de TEV (tous types confondus) a été de 5 % dans le groupe sulodexide, comparativement à 10 % dans le groupe placebo (rapport de risque [RR] : 0,49; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,27-0,92, $p = 0,025$; nombre nécessaire de patients à traiter pendant deux ans [NNT]:21). Ce même avantage concerne la réduction des TVP, soit 4 % de risque de récurrence parmi les patients traités avec le sulodexide *versus* 8 % avec le placebo (RR:0,49;IC 95 %:0,25-0,99, $p = 0,045$; NNT:26). Si l'on combine les deux objectifs primaires, soit la récurrence de TEV et la survenue d'événements secondaires, encore une fois des résultats en faveur du sulodexide sont statistiquement significatifs. Le risque d'apparition de l'un de ces événements s'élève à 7 % avec le médicament étudié comparativement à 14 % avec le placebo (RR:0,50;IC 95 %:0,30-0,83, $p = 0,008$; NNT:15).

Les analyses ont démontré que le sexe masculin et l'âge étaient des facteurs de risque indépendants de la récurrence de TEV. Pour ce qui est des objectifs secondaires d'efficacité, ils ont été peu observés et n'ont pas été analysés ni présentés en détail dans l'article.

Sur le plan de l'innocuité du traitement, aucun patient n'a présenté de saignement majeur. Des saignements non majeurs (p. ex. saignement de nez, rectorragie) ont toutefois été relevés chez deux patients dans chaque groupe de traitement. De plus, bien que les effets secondaires n'aient pas été inclus dans les objectifs, ils ont été recueillis dans les deux groupes. Le nombre d'effets secondaires n'était pas significativement différent entre les deux groupes. Les douleurs aux extrémités, les récurrences de thrombose et les arthralgies étaient les plus fréquentes.

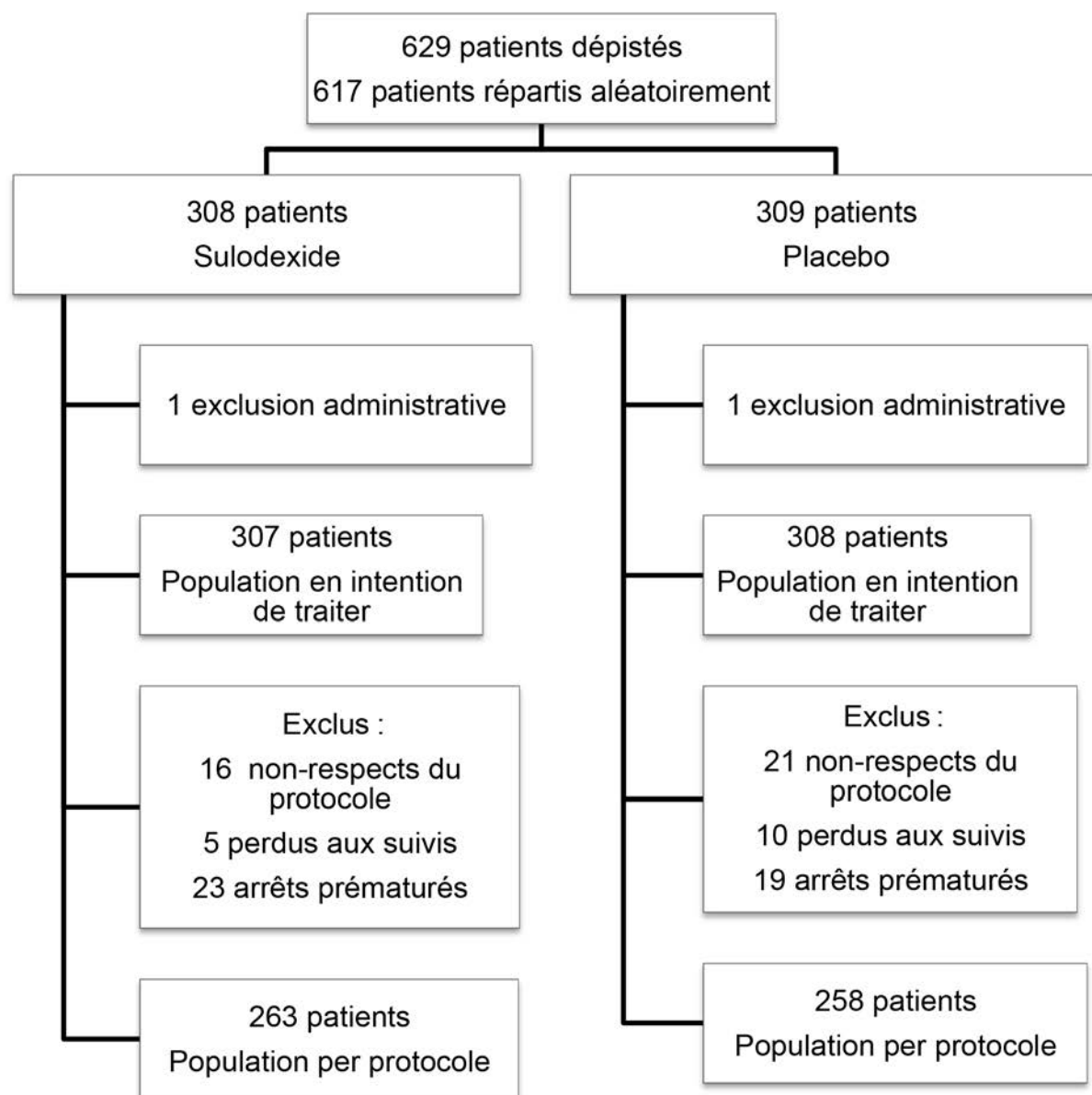


Figure 1. Répartition des patients dans l'étude^a

^aAdaptée de la figure 1 de l'étude d'Andreozzi et coll.¹

Tableau I. Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude comparant le sulodexide au placebo^a

Caractéristiques	Sulodexide (n = 307)	Placebo (n = 308)
Sexe masculin, nombre de patients (%)	175 (57)	155 (50)
Âge en années, moyenne ± écart-type	55,7 ± 14,1	55,9 ± 14,4
Caucasiens, nombre d'individus (%)	307 (100)	308 (100)
Pays de provenance, nombre de patients (%)		
République tchèque	39 (13)	42 (14)
Italie	33 (11)	34 (11)
Pologne	84 (27)	82 (27)
Roumanie	27 (9)	26 (8)
Russie	103 (33)	102 (33)
Slovaquie	21 (7)	22 (7)
Type d'évènement causal (qui a entraîné l'inclusion dans l'étude)		
Thrombose veineuse profonde, nombre de patients (%)	284 (92)	284 (92)
Embolie pulmonaire, nombre de patients (%)	23 (8)	24 (8)
Informations complémentaires		
Temps en mois écoulés depuis l'évènement causal, moyenne ± écart-type	9,9 ± 12,5	9,9 ± 7,7
Durée de traitement avec l'AVK avant la répartition aléatoire < 6 mois, nombre de patients (%)	134 (44)	110 (36)
Intervalle entre la fin du traitement à l'AVK et la répartition aléatoire 1 mois, nombre de patients (%)	128 (42)	137 (45)

Abréviations : AVK : antagoniste de la vitamine K; n : nombre de patients

^aAdapté du tableau 1 de l'étude d'Andreozzi et coll.¹

Tableau II. Principaux résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude comparant le sulodexide au placebo^a

Objectifs primaires ^b	Sulodexide (n = 307)	Placebo (n = 308)	Rapport de risque (IC 95 %)	Valeur p	NNT ^c
Premier objectif primaire					
Récurrence de thromboembolie					
Épisodes totaux (%)	15 (5)	30 (10)	0,49 (0,27 - 0,92)	0,025	21
Embolie pulmonaire (%)	3 (1)	6 (2)	0,49 (0,12 - 1,97)	0,32	
Thrombose veineuse profonde (%)	12 (4)	24 (8)	0,49 (0,25 - 0,99)	0,045	26
Second objectif primaire					
Évènements secondaires					
Thrombose veineuse distale (%)	1 (0)	4 (1)	0,25 (0,03 - 2,20)	0,21	
Thrombose veineuse superficielle (%)	4 (1)	6 (2)	0,62 (0,18 - 2,21)	0,47	
Évènements artériels fatals et non fatals (%)	2 ^d (1)	3 ^e (1)	0,63 (0,11 - 3,79)	0,62	
Combiné					
Récurrence de thromboembolie et d'évènements secondaires (%)	22 (7)	43 (14)	0,50 (0,30 - 0,83)	0,008	15
Premier objectif d'innocuité					
Saignements					
Saignement non majeur, mais cliniquement important (%)	2 (1)	2 (1)	0,97 (0,14 - 6,88)	0,98	

Abréviations : IC : intervalle de confiance; NNT : nombre nécessaire à traiter

^aAdapté du tableau 2 de l'étude d'Andreozzi et coll.¹

^bDonnées présentées en nombre absolu

^cCalculé pour les résultats significatifs. Correspond au nombre de patients à traiter pendant deux ans avec le sulodexide pour prévenir un évènement

^dCes évènements comportent un infarctus du myocarde non fatal et un accident vasculaire cérébral ischémique fatal (total = 1 décès)

^eCes évènements comportent une ischémie aiguë du membre inférieur et deux cas de syndrome coronarien aigu, tous fatals (total = 3 décès)

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? Oui. Les patients ont été répartis aléatoirement (ordinateur indépendant) de façon 1:1 par bloc de quatre entre les groupes suivants : sulodexide (deux capsules deux fois par jour) et placebo. Toutefois, les investigateurs n'ont pas précisé si la répartition aléatoire était stratifiée selon certaines variables (p. ex. sites participants, pays, caractéristiques démographiques des patients, etc.).
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? Oui. Tous les patients ont été inclus. Afin d'obtenir les résultats les plus probables possible, les patients perdus de vue ont été pris en compte dans les analyses au moyen des modélisations statistiques. Le suivi moyen des patients a été de 23,9 mois alors qu'un suivi de 24 mois avait été initialement prévu.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? Oui. L'analyse primaire a été effectuée selon le principe de l'intention de traitement, c'est-à-dire qu'elle a inclus tous les patients répartis aléatoirement (sauf deux exclusions qualifiées d'administratives, une dans chaque groupe de traitement). Par la suite, des analyses supplémentaires de sensibilité ont été effectuées selon le principe per protocole. Les résultats étaient similaires à ceux de l'analyse en intention de traiter.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? Oui. L'étude était à double insu. L'apparence du placebo était semblable aux capsules de sulodexide, et les patients devaient prendre leur médicament selon le même schéma posologique.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? Non, il y avait entre les deux groupes une différence statistiquement significative pour la durée du traitement avec un AVK inférieure à six mois avant la répartition aléatoire. Dans le groupe sulodexide, il y avait également plus d'hommes, mais la différence n'était pas statistiquement significative. De plus, aucune donnée ne vient expliquer les ajustements statistiques pour les variables confondantes; il est donc impossible de savoir pourquoi certaines variables ont été retenues pour l'analyse alors que d'autres ne l'ont pas été. L'absence ou le manque de renseignements sur les antécédents médicaux et la médication chronique des participants et l'absence de prise en considération de ces facteurs par les investigateurs sont une lacune majeure de l'étude. La description de la population est trop succincte et des données importantes sont manquantes, comme la prévalence de maladie cardiaque athérosclérotique, d'antécédent d'accident vasculaire cérébral, d'hypertension, de diabète et même d'obésité, qui sont des facteurs de risque de récurrence de TEV. En outre, en matière de sélection des patients, certains critères d'exclusion auraient mérité d'être davantage définis (principalement la définition de l'hypertension pulmonaire persistante, des néoplasies solides et des maladies sanguines). Aucune information supplémentaire à ce sujet n'est disponible dans les annexes. L'absence de définition de l'expression « maladies sanguines » ne permet pas de comprendre les raisons de l'exclusion de certains patients et limite les connaissances sur la population étudiée. Finalement, il n'existe aucune description des 43 sites participants dans l'article ni dans les annexes, ce qui limite les connaissances sur les milieux étudiés.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? Oui, pour ce qui est précisé dans le protocole : rendez-vous de suivi et appels téléphoniques. Des rencontres pouvaient être ajoutées si les patients présentaient des signes et symptômes de TEV ou de saignement, mais aucune information sur la fréquence de ces visites supplémentaires n'est disponible. Il en est de même pour le détail/déroulement des visites de suivi. Peu importe le groupe auquel ils appartenaient, tous les patients étaient encouragés à porter des bas compressifs pendant l'étude. Pour ce qui est des éléments strictement relatifs à l'extérieur du cadre de recherche, des questions restent en suspens par rapport à l'observance réelle du traitement (médicamenteux et bas compressifs) versus celle publiée. Selon les résultats présentés dans la section « Analyse statistique », tous les patients avaient pris au moins 75 % du médicament à l'étude. Est-ce que les patients qui ont eu une récurrence d'évènement sont ceux qui n'ont pas été fidèles au traitement?
Quels sont les résultats?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Le sulodexide en prévention secondaire de la TEV réduirait de près de 50 % le risque de récurrence comparativement au placebo et cette différence est statistiquement significative. Il faut traiter 21 patients avec le sulodexide pour prévenir une récurrence de TEV sur une période de deux ans. Le sulodexide pourrait également réduire de 50 %, et de manière statistiquement significative, le risque d'événements secondaires, tels que les thromboses distales et superficielles et les événements artériels comparativement au placebo (objectif combiné). Le traitement avec le sulodexide évite l'un de ces événements lorsque 15 patients sont traités sur une période de deux ans. Le sulodexide présente un risque de saignement comparable au placebo. Aucun saignement majeur n'est survenu au cours de cette étude.
Quelle est la précision de l'effet évalué? L'évaluation des résultats est basée sur des intervalles de confiance à 95 %. Comme l'étendue de ces intervalles de confiance était souvent étroite, cela démontre une bonne précision en matière d'efficacité.
Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? Non, faible validité externe. L'étude a été menée avec un échantillon composé uniquement d'Européens et de Caucasiens et peu d'information était disponible sur les antécédents médicaux des patients. De plus, les embolies pulmonaires étaient faiblement représentées. Il est également impossible d'extrapoler les résultats de l'étude pour une population qui aurait reçu un AOD au lieu de la warfarine pour traiter une TVP. Enfin, puisque le médicament n'est pas disponible au Canada, les résultats ne sont évidemment pas cliniquement applicables à nos patients pour le moment.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? Non. Lors de leur enrôlement dans l'étude, environ 25 % des patients de chaque groupe recevaient de l'aspirine. L'étude INSPIRE a montré que l'aspirine était efficace pour la prévention secondaire de la TEV, mais cette étude n'était pas réalisée au moment de l'étude SURVET®.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? Oui et non. Le sulodexide démontre une bonne efficacité pour la prévention secondaire d'un premier épisode de TEV idiopathique et ne semble pas entraîner une augmentation du risque de saignement. Les avantages du traitement nous semblent donc intéressants pour la population étudiée. Cependant, certaines informations manquantes semblent nuire à un jugement plus sûr, tel que nous l'avons mentionné précédemment.

Discussion

L'étude SURVET a démontré qu'un traitement au sulodexide en prévention secondaire de la TEV idiopathique serait plus efficace que le placebo, sans augmenter le risque de saignement. L'étude réalisée possède plusieurs forces. La méthodologie est assurément l'une d'entre elles. En effet, l'étude a été réalisée en double aveugle et contrôlée par placebo. La répartition aléatoire a été réalisée par ordinateur. Bien que l'étude ait été financée par la compagnie qui produit le médicament, cette dernière n'a participé ni à la conception, ni à la collecte, ni à

l'analyse des données. Les résultats obtenus en termes de fréquence d'événements thromboemboliques étaient comparables à ceux obtenus dans les autres études de prévention secondaire des TEV⁷⁻¹⁰. Plusieurs analyses de sous-groupes ont été conduites afin de déterminer des caractéristiques pouvant augmenter les risques de récurrence. Finalement, les auteurs de SURVET ont fait preuve de transparence en mentionnant certaines limites de l'étude.

En ce sens, il faut mentionner plusieurs de ces limites. Tout d'abord, il existe très peu d'information sur l'état de santé

des patients inclus dans l'étude. Par conséquent, les facteurs de risque de récurrence de thrombose et de saignement ne sont pas rapportés, comme l'indice de masse corporelle, la présence de signes post-thrombose (hyperpigmentation, œdème ou rougeur à une jambe) et une élévation des D-dimères à 250 g/L ou plus pendant la prise de warfarine¹¹. La prise d'aspirine n'est rapportée que dans l'annexe et ne semble pas avoir été prise en compte par les auteurs. Ensuite, le protocole a été enfreint à plusieurs reprises par certains sujets. Les violations de faible risque consistaient en des traitements avec un AVK plus longs que ceux définis par le protocole ou un intervalle plus court entre l'arrêt de l'anticoagulation et la répartition aléatoire. Les violations entraînant un risque élevé correspondaient à un traitement anticoagulant absent ou plus court ou un intervalle plus long entre la fin du traitement et la répartition aléatoire. Toutefois, selon l'étude, il n'y aurait pas d'association entre le risque de TEV et la durée d'exposition à l'AVK. Il y a également eu plus d'arrêts prématurés de traitement que ce qui avait été anticipé au début de l'étude, et le motif de ces arrêts de traitement n'a été que brièvement mentionné. L'étude a également évalué à environ 75 % l'observance des sujets, mais aucun moyen ne semble avoir été mis en place pour l'évaluer autrement que selon les dires des patients.

Il existe également certaines incertitudes relatives aux résultats. L'incidence des TEV était plus faible que les prévisions utilisées pour le calcul de la puissance statistique. En effet, ces calculs sont basés sur le fait qu'un nombre total de 620 patients permettrait d'atteindre une puissance de 90 % pour établir la supériorité du sulodexide comparativement au placebo. Comme le N des patients de cette étude est de 615, l'étude est relativement précise, sans toutefois atteindre la puissance de 90 %. De plus, les calculs de puissance statistique ont été effectués avec un taux de récurrence de 17,5 % sur deux ans dans le groupe placebo. Puisque ce taux n'a pas été tout à fait atteint, cela vient également affecter négativement la puissance de l'étude. Lorsqu'on compare le taux de saignement majeur ou cliniquement significatif du groupe placebo de SURVET à celui d'autres études semblables, on remarque qu'il est beaucoup plus faible dans SURVET, ce qui pourrait expliquer qu'on n'a observé aucun saignement majeur¹². Ceci pourrait résulter d'un manquement dans l'évaluation des saignements lors de l'étude ou de l'effet du hasard lié à une taille d'échantillon trop faible. Comme la prévention des saignements est importante pour cette population, peut-être même plus que la prévention des récurrences de TEV, puisqu'ils augmentent la morbidité et la mortalité, les résultats de l'innocuité concernant le sulodexide doivent être interprétés avec prudence³. De plus, un faible nombre de patients a été inclus dans l'étude après une embolie pulmonaire. Il est alors difficile d'extrapoler les résultats pour cette cohorte de patients.

L'étude a été réalisée auprès de patients ayant vécu un premier incident thromboembolique. L'efficacité du sulodexide par rapport au placebo demeure donc inconnue après une récurrence de TEV.

La validité interne de l'étude doit également être remise en question. Il y a une grande variation du risque de récurrence selon les différents sites¹². Cette variation peut être due à des facteurs de risque différents ou à des

pratiques médicales différentes. Par exemple, la durée du traitement antithrombotique était variable d'un patient à un autre. Comme l'étude a été menée auprès d'une population uniquement européenne et caucasienne, la validité externe est très limitée. En effet, l'applicabilité des résultats à une population nord-américaine est inconnue.

Comparaison avec d'autres études

Plusieurs autres études ont été menées pour trouver un traitement de remplacement efficace comportant un faible risque de saignement. L'étude SURVET s'inscrit dans la même lignée qu'ASPIRE et WARFASA⁹⁻¹⁰. Ces deux études avaient, elles aussi, pour objectif d'évaluer la place de l'aspirine pour la prévention secondaire des TEV idiopathiques pour des patients qui ont eu un premier épisode non provoqué de TEV ou d'EP et qui ont reçu un traitement anticoagulant initial allant de six semaines à 24 mois avec un AVK^{9,10}. Lorsque les résultats de ces études sont pris individuellement, on voit que l'aspirine diminue le nombre de TEV comparativement au placebo^{9,10}. La diminution du risque est statistiquement significative selon l'étude WARFASA, mais elle ne l'est pas selon l'étude ASPIRE^{9,10}. Prises individuellement, ces deux études n'avaient pas la puissance statistique pour détecter l'effet de l'aspirine en fonction d'un objectif en particulier ou sur des sous-groupes de patients^{9,10}. L'étude INSPIRE a permis de pallier cet aspect négatif en combinant les résultats des études ASPIRE et WARFASA^{6,9-10}. L'efficacité de l'aspirine pour diminuer le risque de TEV est statistiquement significative et correspond à une diminution du risque relatif de 42 % de récurrence comparativement au placebo⁶.

Dans AMPLIFY-EXT, deux doses d'apixaban (2,5 mg deux fois par jour et 5 mg deux fois par jour) ont été comparées au placebo en ce qui a trait à l'efficacité et à l'innocuité pour prévenir une récurrence de TEV chez des patients qui avaient reçu préalablement un AVK en anticoagulothérapie pendant six à 12 mois⁷. Ces doses se sont révélées supérieures au placebo de manière statistiquement significative, soit une diminution du risque relatif de 67 % pour la dose de 2,5 mg et de 64 % pour celle de 5 mg⁷. Le risque de saignement majeur n'a pas augmenté, mais le risque de saignement cliniquement important était plus élevé, particulièrement avec la dose de 5 mg comparativement au placebo⁷. Le dabigatran a, quant à lui, été comparé à la warfarine dans l'étude RE-MEDY, ainsi qu'au placebo dans l'étude RE-SONATE pour son efficacité et son innocuité dans une prophylaxie à long terme après une TEV⁸. Les patients de ces deux études devaient avoir reçu une anticoagulation préalable pendant trois à 12 mois dans l'étude RE-MEDY et pendant six à 18 mois dans l'étude RE-SONATE⁸. Ces études ont démontré que le dabigatran dosé à 150 mg pris deux fois par jour n'est pas inférieur à la warfarine pour la réduction des TEV récurrentes et serait plus efficace que le placebo, tel que le démontre un rapport de cotes [RC] : 0,08; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,02-0,25⁸. Le dabigatran entraînerait moins de saignements que la warfarine, mais plus que le placebo⁸. L'étude EINSTEIN-Extension a évalué l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban à 20 mg administré une fois par jour pendant une période supplémentaire de six à 12 mois en prévention secondaire d'une récurrence de TEV pour des patients ayant reçu une anticoagulothérapie préalable de six à 12 mois avec du rivaroxaban ou un AVK¹³. Les résultats obtenus sont statistiquement significatifs et

montrent que le rivaroxaban est plus efficace que le placebo¹³. Le rivaroxaban entraîne une diminution du risque relatif de récurrence de TEV de 82 %¹³. Lorsque les saignements majeurs et les saignements cliniquement importants sont combinés, le rivaroxaban cause plus de saignements que le placebo et la différence est statistiquement significative. Par contre, lorsque les deux types de saignements sont analysés individuellement, le rivaroxaban cause plus de saignements majeurs et de saignements cliniquement importants que le placebo, mais la différence n'est plus significative¹³.

Le sulodexide et les AOD ont démontré une bonne efficacité en prévention secondaire de la TEV, mais le sulodexide pourrait engendrer un risque de saignement moindre.

Conséquences cliniques de l'étude sur les soins pharmaceutiques

Le sulodexide pourrait donc représenter un traitement intéressant pour la prévention secondaire d'une première TEV idiopathique. Son efficacité est supérieure à celle du placebo et son principal avantage pourrait être un faible taux de saignement. Puisque l'étude n'a pas été conçue

pour détecter correctement les saignements, des études supplémentaires seront nécessaires afin de mieux évaluer l'innocuité du sulodexide. De plus, à l'heure actuelle, il n'est pas disponible au Canada. Par conséquent, il est difficile d'évaluer l'impact financier qu'un tel traitement pourrait comporter. Pour toutes ces raisons, les AOD et la warfarine seraient les agents à privilégier pour le traitement prévention secondaire de la TEV.

Conclusion

L'étude SURVET a démontré l'efficacité supérieure du sulodexide par rapport au placebo pour la prévention secondaire de la TEV idiopathique. Le sulodexide semble comporter un risque de saignement moindre, comparable au placebo, mais ce risque n'a pas été comparé à d'autres anticoagulants dans le cadre de cette étude, notamment les AOD. Il n'est cependant pas disponible au Canada, et plusieurs études supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer son avantage par rapport aux autres anticoagulants en prévention secondaire de la TEV et en matière d'innocuité.

Références

1. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Matuska J, Holy M et coll. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A multicenter, randomized, double-Blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 2015;132:1891-7.
2. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon W, Melton L. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et coll. Antithrombotic therapy for VTE Disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
4. Micromedex Healthcare Series. Monographie du sulodexide. Thomson Micromedex, 1074-2016. [en ligne] <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch> (site visité le 28 mai 2016).
5. Lasier-Cirujeda J, Coronel P, Aza M, Gimeno M. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *J Blood Med* 2010;1:105-14.
6. Simes J, Becattini C, Agnelli G, Eikelboom JW, Kirby AC, Mister R et coll. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation* 2014;130:1062-71.
7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et coll. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D et coll. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
9. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P et coll. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-87.
10. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M et coll. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-67.
11. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G et coll. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008;179:417-26.
12. Blondon M, Bounameaux H. Secondary prevention of venous thromboembolism: One regimen may not fit all. *Circulation* 2015;132:1856-9.
13. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et coll. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.

Description de l'utilisation et de la pertinence de la clozapinémie pour une patientèle adulte et pédiatrique de deux centres hospitaliers universitaires de Québec

Raphaël Bourgouin¹, Pharm.D., M.Sc., Pierre Duranleau-Gagnon², B.Pharm., M.Sc.,

Marie-Karine Rousseau³, B.Pharm., M.Sc., Thérèse Di Paolo-Chênevert^{4,5}, B.Sc., M.Sc., Ph.D.

¹Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux Mauricie-Centre-du-Québec, Drummondville (Québec) Canada;

²Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacienne, CHU de Québec-Université Laval site Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁴Professeure titulaire, Faculté de pharmacie (Université Laval), Québec (Québec) Canada;

⁵Unité de recherche en neurosciences, CHU de Québec-Université Laval site Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 26 janvier 2017; Accepté après révision par les pairs le 30 mai 2017

Résumé

Objectifs : Décrire l'utilisation et la pertinence du monitoring thérapeutique de la clozapine pour une patientèle hospitalisée adulte et pédiatrique selon le contexte du dosage, de la conformité de la procédure et de l'effet clinique. Le second objectif traite des caractéristiques des groupes divisés selon le ratio de clozapine/norclozapine.

Méthode : Série consécutive de patients entre janvier 2006 et décembre 2015 ayant eu une clozapinémie lors d'une hospitalisation au CHUL du CHU de Québec - Université Laval ou au Centre de pédopsychiatrie de Québec (patientèle en santé mentale du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux Capitale-Nationale). Les données portaient sur : l'indication du dosage, les critères de conformité, le délai d'attente du résultat et les interventions de l'équipe. L'objectif secondaire nécessitait une collecte des données concernant les ratios de clozapine/norclozapine, le poids et la taille, le taux de réadmissions pendant l'année suivante ainsi que la médication concomitante.

Résultats : Parmi 75 hospitalisations de patients qui prenaient de la clozapine, 46 (61,3 %) rapportaient un prélèvement plasmatique et 102 clozapinémies ont été effectuées au total. Dans la majorité des cas, les investigateurs ont noté le respect de la procédure en vigueur (81,4 % pour le délai de 12 heures entre la dernière dose et le prélèvement; 77,5 % pour l'atteinte d'un état d'équilibre). Une majorité des modifications de dose survenaient après l'obtention du résultat (59,1 % des interventions contre 40,9 %; $p = 0,038$). Quand les ratios de clozapine/norclozapine étaient élevés ($\geq 2,0$), les patients avaient tendance à avoir un poids plus faible (- 9,3 kg; $p = 0,096$), mais le taux de réadmission était similaire pour tous à un an (41,7 % *versus* 41,2 %).

Conclusions : Le monitoring thérapeutique est un outil pertinent et couramment utilisé par l'équipe traitante, dans un cadre conforme aux procédures. Le ratio de clozapine/norclozapine demeure une avenue thérapeutique à explorer.

Mots-clés : Clozapine, clozapinémie, monitoring thérapeutique, norclozapine, ratio clozapine/norclozapine

Introduction

La schizophrénie est une maladie psychiatrique dont l'incidence à vie s'élève de 0,3 à 0,7 % de la population avec un pic d'apparition vers l'âge de vingt ans¹. Cette affection chronique entraîne une détérioration importante de la qualité de vie, et les nombreuses comorbidités qui lui sont associées se traduisent aussi par une espérance de vie moindre d'une dizaine d'années par rapport à la population générale^{2,3}.

Depuis plusieurs années, les antipsychotiques constituent la pierre angulaire du traitement pharmacologique de la schizophrénie^{4,5}. Selon les études disponibles, l'efficacité thérapeutique de la clozapine, premier représentant de la

seconde génération, serait supérieure aux antipsychotiques de première génération⁶⁻⁸. Commercialisée au début des années 1970, elle se positionne comme une troisième ligne dans l'algorithme de traitement après l'échec d'un traitement à l'aide de deux antipsychotiques, dont un atypique, en raison de la gravité de certains effets indésirables^{9,10}. La clozapine permet une réponse clinique chez environ 30 à 60 % des patients atteints de schizophrénie réfractaire^{11,12}. Certaines études appuient cette utilisation, en avançant l'idée d'une plus longue rémission sous l'effet de la clozapine après un échec initial avec un agent atypique⁷. Le recours à la clozapine permettrait également une baisse des tentatives de suicide dans cette population à risque et même une diminution de la mortalité^{3,13}.

Pour toute correspondance : Raphaël Bourgouin, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux Mauricie-Centre-du-Québec, site Hôpital Sainte-Croix, 570, rue Hériot, Drummondville (Québec) J2B 1C1, CANADA; Téléphone : 819 478-6464; Courriel : raphael_bourgouin_csssdrum@ssss.gouv.qc.ca

Peu de données sont disponibles sur les solutions de remplacement à la suite d'un échec de la clozapine, d'où l'importance d'optimiser les possibilités de succès du traitement^{14,15}. Le dosage plasmatique de la clozapine, nommé clozapinémie, est un outil disponible en clinique, entre autres pour surveiller l'adhésion au traitement¹⁶. Une corrélation positive a aussi été démontrée entre l'augmentation des taux sériques et le contrôle des symptômes psychotiques^{17,18}. Bien qu'une réponse clinique soit possible avec des concentrations sanguines aussi faibles que 300 nmol/L, une clozapinémie inférieure à 1071 nmol/L est associée à un taux de réponse de 22 %, mais la réponse est de 52 % à 64 % lorsque la clozapinémie s'élève au-dessus de ce seuil^{17,19-21}. D'autres références ont corroboré ces données, puisqu'une clozapinémie encore plus élevée (1542 nmol/L) augmente les probabilités, jusqu'à 80 %, d'obtenir une rémission sur le plan clinique. Cependant, à des valeurs supérieures à 1838 nmol/L, la fréquence d'apparition de certains effets indésirables, tels que les convulsions, s'accroît parallèlement^{16,22,23}. Une étude a aussi conclu que des niveaux sériques inférieurs à 765 nmol/L, surtout à moins de 153 nmol/L, étaient associés à un risque accru de rechutes²⁴. Certains consensus d'experts recommandent donc le monitoring thérapeutique de la clozapine pour tous les patients recevant cette thérapie en vue d'accroître l'efficacité clinique et la sécurité du traitement^{25,26}.

Le respect de certains éléments entourant la procédure, dont le moment du prélèvement, est nécessaire. Cette conformité permet une interprétation juste et fiable du résultat par rapport aux références ainsi que la comparaison entre plusieurs valeurs pour un même patient¹⁶.

La littérature scientifique s'est également intéressée au monitoring thérapeutique de la clozapine au regard des taux de son métabolite actif, la norclozapine^{27,28}. Bien qu'aucune conclusion générale ne soit encore acceptée, il semble que la norclozapine (N-desméthylclozapine), issue de la voie hépatique CYP450 1A2, posséderait un profil distinct d'effets secondaires et d'efficacité. La norclozapine serait plus néfaste pour le gain de poids, le profil lipidique et les glycémies²⁹⁻³¹. La proportion de la molécule mère par rapport à son métabolite, soit le ratio de clozapine/norclozapine, pourrait donc jouer un rôle dans la prise en charge de la thérapie du patient.

En somme, le monitoring spécifique de la clozapine permet de déterminer une fenêtre thérapeutique propre à chaque patient, soit les concentrations optimales pour viser une rémission clinique entraînant un risque minimal de certaines toxicités^{19,32}. En raison de la pertinence de ce monitoring, les pharmaciens du CHUL du CHU de Québec - Université Laval et du Centre de pédopsychiatrie de Québec (patientèle en santé mentale du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux [CIUSSS] Capitale-Nationale) veulent s'assurer de l'utilisation optimale du monitoring sanguin dans leur pratique quotidienne. Les résultats de ce projet de recherche permettront de répondre à plusieurs interrogations des pharmaciens œuvrant auprès de cette patientèle psychiatrique. Ils répondront entre autres, aux questions portant sur la fréquence d'utilisation de cet outil dans les deux centres, sur la fiabilité de la procédure ainsi que sur le contexte justifiant les prélèvements. De plus, des précisions supplémentaires concernant l'influence

de cet outil sur la conduite clinique de l'équipe traitante, par exemple sur l'attente du résultat avant de procéder à la modification des doses, permettrait d'en jauger son utilité en clinique. L'objectif primaire de ce projet de recherche est de décrire l'utilisation du monitoring thérapeutique sanguin de la clozapine pour les patientèles adultes et pédiatriques hospitalisées dans ces deux centres hospitaliers. Les trois aspects qui seront décrits sont : le contexte du dosage, la conformité de la procédure et la portée du résultat. L'objectif secondaire est de décrire les aspects d'un ratio de clozapine/norclozapine égal ou supérieur à 2:1 sur la tolérance et l'efficacité du traitement pour cette même population.

Méthodologie

Une étude de population descriptive, multicentrique et longitudinale a été réalisée à partir d'une série consécutive de patients. Le protocole de recherche descriptif a permis de rassembler plus efficacement les informations sur le contexte, la conformité et les effets de la clozapinémie dans les deux centres hospitaliers précédemment nommés. Les critères d'inclusion comprenaient : l'admission dans une unité psychiatrique de l'un de ces centres de tout patient qui prenait de la clozapine entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2015. Au cours de l'hospitalisation, un dosage sanguin de la clozapinémie et de la norclozapinémie devait être réalisé. Les clozapinémies n'étaient pas comptabilisées si le patient était admis pour un épisode qui n'était pas lié à un problème de santé mentale ou s'il était transféré avant la fin de l'épisode actif dans un autre centre que ceux participant à l'étude. Enfin, l'hospitalisation devait se terminer avant le début de la collecte de données, soit le 1^{er} avril 2016. Les résultats prennent en compte plusieurs épisodes vécus par un même patient ainsi que plusieurs prélèvements exécutés pendant un même épisode. La collecte d'information a été réalisée à l'aide du logiciel informatique de traitement d'ordonnance Syphac^{MD} et de la plateforme Crystal-Net^{MD} pour l'accès au détail des épisodes de soins (notes médicales, prescriptions, laboratoires) par le dossier patient électronique. Pour explorer le contexte et la prévalence du dosage, les valeurs suivantes ont été recueillies pour chaque prélèvement : le nombre de patients sous clozapine ayant subi un prélèvement, le diagnostic ayant mené à la prescription de clozapine et l'indication du dosage. Pour vérifier la conformité du processus, les investigateurs ont consulté les notes des infirmières et les prescriptions médicales et ont retenu les points suivants : le délai entre la dernière dose et le prélèvement et l'atteinte d'un état d'équilibre, soit une période de traitement de cinq jours sans intervention pour modifier la dose. L'intervalle de référence entre la dernière dose et le prélèvement était de 12 heures. Toutefois, l'étude admettait une marge de manœuvre de plus ou moins 59 minutes, c'est-à-dire que le prélèvement pouvait avoir lieu dans un délai situé entre 11 heures 1 minute et 12 heures 59 minutes après la dose. En effet, au-delà de cette période, la variation moyenne du taux sérique est de 6 % par heure d'écart³³. Étant donné que la demi-vie moyenne de la clozapine est de 12 heures (l'amplitude se situant entre six et 30 heures), l'équilibre pharmacocinétique est atteint entre cinq et sept jours après une variation de dose^{1,2}. Pour ce qui est de l'effet et de la pertinence clinique, la collecte portait sur le délai d'attente

avant la publication du résultat, les interventions médicales entre la prescription du dosage et la publication du résultat par le laboratoire de biochimie, les résultats de la clozapinémie et de la norclozapinémie et les interventions médicales après l'obtention du résultat. Pour la dernière variable, un délai arbitraire d'intervention de sept jours a été jugé convenable, pour s'assurer que tous les intervenants concernés avaient eu accès à l'information du résultat. Les interventions relevées avant et dans les sept jours après la disponibilité du résultat portaient sur la diminution, l'augmentation ou le maintien de la dose quotidienne totale de clozapine.

Quant à l'objectif secondaire, soit la description du ratio de clozapine/norclozapine et de ses caractéristiques, seules les dernières clozapinémies de chaque épisode de soins ont été retenues. Elles sont considérées comme une valeur de référence, autrement dit, elles se rapprochent le plus d'une certaine stabilisation de la condition psychiatrique du patient, qui permet la fin de l'hospitalisation. Il existe une grande variabilité interindividuelle de la clozapinémie qui s'explique en partie par l'influence de son métabolisme et certains facteurs propres à chaque personne. La collecte portait aussi sur ces variables connues pour influencer les taux de clozapine ou de norclozapine, et donc leur ratio : le sexe, l'âge en années, la fréquence de la prise du médicament et la consommation de tabac. Quant au sexe, selon certaines études, les femmes présenteraient des taux supérieurs de clozapine de l'ordre de 43 % comparativement aux hommes³⁵. Cette variation serait la conséquence d'un débit sanguin hépatique moindre chez les femmes et d'une activité plus faible au cytochrome 1A2, l'une des principales voies métaboliques de l'antipsychotique^{16,36}. D'ailleurs, l'induction de cette voie métabolique par les hydrocarbures de la fumée de cigarette peut diminuer de 30 à 75 % les taux de clozapine³⁷. Le statut tabagique actif était défini par la prise d'au moins sept cigarettes par jour à l'admission, puisque cette valeur correspond au seuil généralement accepté pour l'induction métabolique^{16,38}. La fréquence de la prise de la clozapine exerce aussi une influence sur la concentration sérique, puisque selon les études, une dose unique quotidienne augmente de 20 à 25 % les taux sanguins, comparativement à celle fractionnée³³. Les investigateurs ont également procédé à la colligation du poids, de la taille et de l'indice de masse corporelle des patients par rapport à l'effet du ratio de clozapine/norclozapine. Ils ont en outre recueilli de l'information sur la prise concomitante de certaines classes de médicaments (antihyperglycémiques, laxatifs, hypolipémiants, bêta-bloqueurs, etc.) pour évaluer la survenue d'effets indésirables. Ils ont finalement pris en compte le nombre de jours entre une libération de l'hôpital et une réhospitalisation. Les ratios obtenus étaient séparés selon un seuil de 2,0 ($< 2,0$ ou $\geq 2,0$) qui correspondrait au point de saturation de la conversion de la clozapine en norclozapine au cytochrome 1A2²⁹. Ainsi, au-delà de ce seuil, l'exposition spécifique à la clozapine augmenterait comparativement à la norclozapine. L'hypothèse véhiculée postule donc qu'un ratio de clozapine/norclozapine supérieur à 2,0 serait associé à des avantages cliniques et à une meilleure tolérance du traitement³⁰.

À la suite de la collecte des variables, les chercheurs ont analysé les données recueillies au moyen de statistiques descriptives. Les variables quantitatives ont été exprimées

sous forme de proportions, et les variables qualitatives à l'aide de mesure de tendance centrale, soit des moyennes. En ce qui concerne l'objectif secondaire, les caractéristiques, la médication associée et la durée de rémission des deux groupes (ratio $< 2,0$ ou $\geq 2,0$) ont été comparées par des proportions et des moyennes. Un test de Student a été réalisé pour évaluer si les différences observées étaient significatives; le seuil de signification étant fixé à $p < 0,05$. Les résultats sont présentés sous forme de pourcentages, de médianes ou de moyennes et d'écart-type.

Selon la méthodologie retenue, le patient n'a subi aucune intervention directe dans le contexte de l'étude descriptive. Étant donné que le potentiel de préjudice pour les patients était considéré comme pratiquement nul, aucun formulaire de consentement n'était nécessaire. Le présent protocole a obtenu l'approbation du Comité d'éthique et de la recherche (CER) du CHU de Québec – Université Laval et de la direction des services professionnels, ce qui a permis aux investigateurs de réaliser leur projet de recherche et de consulter les dossiers médicaux des deux centres.

Résultats

Contexte du dosage

Entre janvier 2006 et décembre 2015, 32 patients totalisant 75 épisodes de soins avec la prise d'au moins une dose de clozapine ont été recensés. De ce nombre, une clozapinémie a été mesurée au cours de 46 épisodes (61,3 %). Deux dossiers n'ont pu être pris en compte en raison de leur indisponibilité dans les archives. Le tableau I présente les divers diagnostics ayant justifié la prise de clozapine regroupés selon le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 5^e édition (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-V).

Quant aux prélèvements, 102 résultats de clozapinémie ont été obtenus au cours de la période étudiée. Les raisons ayant motivé le dosage visaient majoritairement le suivi de la thérapie ($n = 73$ prélèvements; 71,6 %), la suspicion d'une interaction ($n = 13$; 12,7 %) ou d'un effet indésirable ($n = 8$; 7,8 %) et la validation de l'observance du patient ($n = 3$; 2,9 %). Dans cinq cas (4,9 %), les chercheurs n'ont trouvé aucune justification ou indication du dosage dans les notes médicales du dossier.

Tableau I. Diagnostic clinique principal justifiant la prise de clozapine par les patients

Diagnostic clinique ^a	n (patients)	Proportion (%)
Schizophrénies et troubles psychotiques connexes :	25	83,3 %
Schizophrénie	17	56,7 %
Trouble schizoaffectif	7	23,3 %
Trouble délirant	1	3,3 %
Trouble bipolaire	4	13,4 %
Trouble dépressif	0	0 %
Autres		
Trouble de la personnalité limite	1	3,3 %

^aSelon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^e édition

Conformité du dosage

Pour ce qui est de la fiabilité du résultat, l'intervalle de 12 heures (± 59 minutes) après la dernière dose administrée a été mieux respecté que le délai minimal de cinq jours sans modification de la dose totale quotidienne de clozapine avant le prélèvement (81,3 % comparativement à 77,5 %). Les résultats regroupés par année sont présentés au tableau II. Cette division ne permettait pas de distinguer une évolution dans les pratiques en matière de conformité en raison du nombre variable de prélèvements entre les années (1 à 33 dosages par an).

Une sous-analyse ayant exclu les prélèvements réalisés dans une situation pouvant justifier le non-respect des paramètres, soit dans un contexte de suspicion de toxicité ($n = 8$) ou d'inobservance ($n = 3$), n'a pas démontré de différence significative des taux de conformité (81,3 % pour les 12 heures d'intervalle; 79,1 % pour l'état d'équilibre). Parmi les 102 résultats de clozapinémie étudiés, 66 dosages (64,7 %) se conformaient aux deux recommandations de fiabilité tandis que six examens (5,9 %) ne répondaient à aucune recommandation. Le délai moyen entre le prélèvement et la communication des résultats de clozapinémie à l'équipe traitante était de $6,3 \pm 3,0$ jours avec une amplitude de deux à 18 jours, sans variation importante au fil des années. Lorsque les résultats des deux sites de prélèvement sont séparés, le respect du délai de 12 heures atteint les 100 % au Centre de pédopsychiatrie ($n = 4$ clozapinémies) comparativement à 80,6 % au CHUL ($n = 98$ clozapinémies). Concernant l'état d'équilibre, il est atteint à 50 % au Centre de pédopsychiatrie et à 78,6 % au CHUL.

Conséquences et pertinence cliniques du dosage

En ce qui concerne la prise en charge du patient, la modification des doses (augmentation ou diminution) était plus importante durant les sept jours qui suivaient la publication des valeurs de la clozapinémie ($n = 39$ dosages, 38,2 %) comparativement à aux jours précédant le test de clozapinémie, soit pendant l'attente du résultat ($n = 27$

Tableau II. Respect des paramètres de conformité du prélèvement

Année	Dosage	Délai 12 h ($n = \text{dosage}$)	%	Délai 5 jours ($n = \text{dosage}$)	%
2006	4	4	100,0 %	3	75,0 %
2007	1	0	0,0 %	1	100,0 %
2008	3	2	66,7 %	1	33,3 %
2009	5	3	60,0 %	5	100,0 %
2010	3	3	100,0 %	3	100,0 %
2011	33	27	81,8 %	26	78,8 %
2012	8	6	75,0 %	7	87,5 %
2013	22	19	86,4 %	13	59,1 %
2014	11	9	81,8 %	8	72,7 %
2015	11	9	81,8 %	11	100,0 %
2016 ^a	1	1	100,0 %	1	100,0 %
TOTAL	102	83	81,4 %	79	77,5 %

^aUn seul prélèvement a été retenu en raison de l'admission du patient avant le 31 décembre 2015 et le dosage avant le début de la collecte de données

dosages, 26,5 %). Le patient quittait l'établissement avant la disponibilité du résultat dans 2,0 % des cas ($n = 2$) ou avant la fin du délai de sept jours pour une éventuelle modification de la dose, 6,9 % des cas ($n = 7$), ce qui ne permettait pas de déterminer s'il y avait eu une réelle prise en considération du résultat. La moyenne de toutes les clozapinémies était de 1293,2 nmol/L ($\pm 716,9$ nmol/L) et celle des norclozapinémies, de 701,6 nmol/L ($\pm 396,7$ nmol/L). La médiane se situait à 1275,5 nmol/L pour la clozapine et à 651,5 nmol/L pour la norclozapine.

En ce qui concerne l'objectif secondaire, seule la dernière clozapinémie de chaque épisode de soins a été prise en considération, soit un total de 46 prélèvements. De ce nombre, deux hospitalisations ont imposé un arrêt de la clozapine et deux dossiers étaient inaccessibles aux archives, ce qui a porté le compte à 42 clozapinémies. Les caractéristiques et la prise concomitante de la médication des deux groupes, en fonction du ratio de clozapine/norclozapine, sont présentées au tableau III. Bien que les deux groupes soient statistiquement distincts quant au ratio de clozapine/norclozapine ($p < 0,01$), aucune différence significative entre les caractéristiques des deux groupes n'était observable. On note néanmoins une tendance concernant le poids, soit un poids moyen supérieur de 9,26 kg dans le groupe ayant un ratio inférieur de clozapine/norclozapine. Puisque certains patients avaient vécu plusieurs hospitalisations, ce qui risquait d'influencer les résultats, une sous-analyse portant uniquement sur la dernière clozapinémie de l'hospitalisation la plus récente de chaque patient a été réalisée (28 patients et 2 arrêts de clozapine). Les différences en termes d'ordre de grandeur étaient similaires à celles de l'échantillon complet des 42 clozapinémies, entre autres pour le poids (83,4 kg si ratio $< 2,0$; 75,4 kg si ratio $\geq 2,0$), l'indice de masse corporelle (IMC) (29,0 kg/m² comparativement à 26,9 kg/m²) et l'âge (45,7 ans comparativement à 40,4 ans).

Les effets du ratio de clozapine/norclozapine sur le maintien du patient en rémission dans son milieu de vie ont aussi été étudiés par la prise en compte de l'intervalle entre le congé de l'hôpital et la réadmission à une unité de psychiatrie dans la région. Dans chaque groupe, respectivement 58,3 % et 58,8 % des patients n'avaient pas été réadmis au cours de l'année qui a suivi leur congé (voir l'évolution des proportions à la figure 1).

Discussion

Cette étude a permis de décrire le contexte, la fréquence d'utilisation et la conformité des clozapinémies dans deux centres hospitaliers universitaires et d'explorer les effets de celles-ci sur la conduite clinique de l'équipe traitante. Concernant la prescription de l'examen, il est intéressant de constater qu'une majorité de patients (61,3 %) ont au moins obtenu un dosage de clozapinémie au cours de leur séjour, ce qui témoigne de l'utilisation de cet outil clinique par les prescripteurs. Une cause possible de la non-utilisation de cet outil est l'absence de cible stable et universelle, ce qui limite la familiarisation des prescripteurs avec cet instrument et son emploi systématique pour le suivi. De plus, puisque que la collecte des données ne regroupait que les dosages réalisés à l'étage sans prise en compte de ceux prescrits à l'urgence, il est probable que le pourcentage de recours à la clozapinémie de 61,3 % soit sous-estimé. L'exclusion

Tableau III. Caractéristiques des groupes de patients séparés selon les ratios de clozapine/norclozapine $< 2,0$ et $\geq 2,0$ ^a

	Ratio $< 2,0$ (n = 25)	Ratio $\geq 2,0$ (n = 17)	p
Ratio clozapinémie/norclozapinémie	1,55	2,51	$< 0,01$
Clozapinémie (nmol/L)	1194,7	1491,0	0,187
Norclozapinémie (nmol/L)	789,0	604,1	0,165
Sexe			
Femme	12 (48,0 %)	10 (58,8 %)	0,435
Homme	13 (52,0 %)	7 (41,2 %)	
Âge (années)	45,14	41,30	0,096
Fumeur	14 (56,0 %)	12 (70,6 %)	0,457
Prise unique quotidienne	10 (40,0 %)	8 (47,1 %)	0,146
Paramètres physiologiques			
Poids (kg)	81,80	72,54	0,096
Taille (cm)	168	168	NS
IMC (kg/m ²)	28,94	25,69	0,099
Médication concomitante (indication)			
Constipation	19 (76,0 %)	14 (82,4 %)	0,632
Troubles lipidiques	13 (52,0 %)	8 (47,1 %)	0,760
Sialorrhée	9 (36,0 %)	3 (17,6 %)	0,205
Désordres endocriniens	4 (16,0 %)	2 (11,8 %)	0,709
Convulsions/myoclonies	3 (12,0 %)	5 (29,4 %)	0,166
Tachycardie	3 (12,0 %)	3 (17,6 %)	0,618
Hypotension/étourdissements	1 (4,0 %)	3 (17,6 %)	0,146
Nausées/vomissements	1 (4,0 %)	0 (0,0 %)	0,416
Énurésie/incontinence urinaire	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	NS

Abréviations : IMC : indice de masse corporel; NS : non significatif

^aDerniers ratios obtenus de chaque hospitalisation

du secteur des urgences a aussi réduit la proportion des demandes d'évaluation de la toxicité (7,8 %) et de l'observance (2,9 %), car celles-ci correspondent à des situations aiguës, par exemple lorsque la prise de médication à domicile n'est pas contrôlée, contrairement au département de psychiatrie (supervision du personnel infirmier).

En ce qui concerne les paramètres relatifs au prélèvement, le taux de fiabilité du respect de l'attente de 12 heures (81,4 %) entre la dernière dose et le prélèvement est probablement limité en raison de la méconnaissance ou de la sous-estimation par le personnel de l'importance pharmacocinétique de ce facteur. Ainsi, la prise de la dose la veille (habituellement à 22 heures au CHUL et à 20 h 30 au Centre de pédopsychiatrie) et l'heure usuelle des prélèvements du matin (sept heures) ne sont pas toujours ajustées pour correspondre à l'intervalle nécessaire de 12 heures. En ce qui concerne l'atteinte d'un état d'équilibre (77,5 %), la portion non conforme s'explique en partie par les situations où la clozapine est dans sa phase d'instauration avec des doses progressives. En effet, le médecin peut prescrire un dosage pour connaître la tendance des concentrations et non la valeur à l'équilibre, en sachant d'emblée que la dose devra probablement être augmentée. De plus, le taux de validité combinée des deux paramètres (64,7 %), soit l'intervalle et l'état d'équilibre quoiqu'il soit plus faible que lorsqu'ils sont évalués séparément, permet de

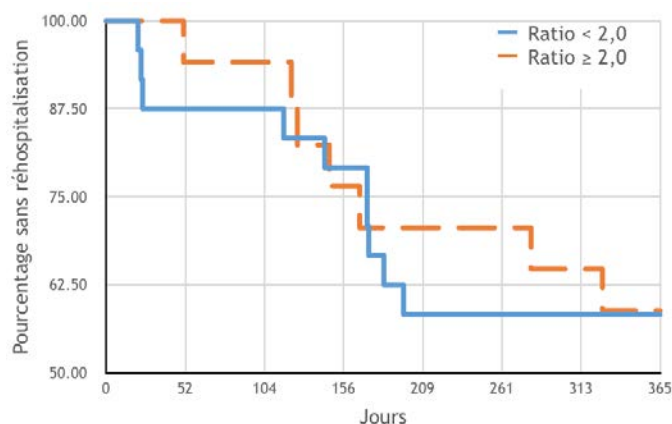


Figure 1. Proportion de patients sous clozapine sans réadmission à un an selon un ratio $< 2,0$ et $\geq 2,0$

rassurer les intervenants sur la fiabilité et la comparabilité des résultats aux valeurs de référence et donc, la valeur réelle de la clozapinémie du patient.

Quant au résultat du dosage, il semble clair que l'équipe médicale l'utilise comme un outil d'aide à la prise de décision clinique. En effet, une proportion plus importante de clozapinémies avait une modification de doses dans les sept jours qui suivaient la disponibilité du résultat (38,2 %) comparativement aux jours qui précédaient la réception de celui-ci (26,5 %). La modification de dose avant le résultat pourrait s'expliquer par une volonté des prescripteurs de réduire la durée d'hospitalisation et de favoriser un retour rapide dans la communauté. Quant au délai d'attente des résultats (6,3 jours), il est stable au cours des années. Toutefois, le recul par rapport à la fusion des centres hospitaliers à l'automne 2015 et la décision de confier les analyses de clozapinémie à un seul laboratoire sont insuffisants pour déterminer les effets de ces décisions administratives. En théorie, la centralisation du traitement des échantillons pourrait diminuer les délais d'attente et il serait donc intéressant d'en connaître les répercussions par rapport à la prise de décisions cliniques.

Lors de la prise en compte uniquement des dernières clozapinémies, les ratios, inférieur à 2,0 et supérieur ou égal à 2,0, étaient distincts, une différence qui s'est révélée statistiquement significative. En revanche, cette différence n'était pas significative pour les variables influençant le ratio (âge, sexe, tabac, etc.). On observe aussi une différence de poids statistiquement non significative de 9,3 kg à la fin de l'hospitalisation, ce qui se traduit par un IMC supérieur de 3,25 kg/m² (28,94 comparativement à 25,69) lorsque le ratio de clozapine/norclozapine est moins élevé. Il est probable que le nombre limité d'épisodes de soins (25 et 17 hospitalisations) ne permettaient pas d'atteindre un seuil significatif. Cet effet secondaire, qui n'est probablement pas dose-dépendant, résulte des propriétés antisérotoninergiques et antihistaminiques de la clozapine, mais aussi de son métabolite actif, la norclozapine³⁴. Selon les études actuelles, il semble que ces deux composés chimiques possèdent des profils d'effets indésirables différents, notamment sur les perturbations métaboliques (poids, bilan lipidique, glucose)^{16,29,31}. Les recherches qui se sont intéressées à cette relation entre la molécule mère et son métabolite

ont évalué l'ajout d'un inhibiteur du cytochrome 1A2, la fluvoxamine, afin de diminuer la conversion de clozapine en norclozapine et d'influencer à la hausse le ratio clozapine/norclozapine^{30,31}. Une étude a démontré que le groupe ayant reçu la combinaison (c'est-à-dire une proportion de norclozapinémie moindre) se démarquait favorablement de la monothérapie sur plusieurs paramètres métaboliques. En effet, après quatre, huit et douze semaines, le poids corporel, l'IMC, les taux sanguins de glucose et de triglycérides étaient significativement plus bas que les valeurs de bases³¹. Toutefois, on ne trouve aucune mention des ratios en valeurs absolues. Pour ce qui est de la différence concernant la prise concomitante de médication associée à des effets indésirables entre les deux groupes, il est impossible de se prononcer en raison du faible nombre de patients. Par ailleurs, étant donné que la polypharmacie est fréquente parmi cette patientèle, d'autres médicaments psychotropes, non dénués d'effets indésirables, ont pu influencer les données. Enfin, certains médicaments étaient clairement associés à un problème de santé autre qu'un effet indésirable possible de la clozapine (p. ex. anticonvulsivant pour traiter la maladie bipolaire). La courbe des réhospitalisations pour une décompensation psychiatrique ne montre pas de différence significative selon le ratio entre les deux groupes, bien que le groupe dont le ratio de clozapine/norclozapine était égal ou supérieur à 2,0 ait eu tendance à faire meilleure figure globalement au cours de l'année.

Sur le plan de la littérature médicale, très peu d'études ont abordé l'utilisation du monitoring thérapeutique des psychotropes, encore moins en ce qui a trait à celui de la clozapine. Un sondage national réalisé en Chine en 2013 démontrait que seulement 44,7 % des 57 établissements psychiatriques questionnés utilisaient cet outil, comparativement à 68,1 % pour le lithium. Toutefois, aucune information n'était disponible sur la prévalence de ces troubles et le contexte spécifiques à ces centres³⁹. En raison de l'absence d'information sur la description et le contrôle de la qualité du dosage de la clozapine en milieu hospitalier, il a été impossible de réaliser une comparaison avec d'autres milieux régionaux ou nationaux, un parallèle qui aurait été fort intéressant. À notre connaissance, ce projet de recherche est le premier à évaluer de manière détaillée l'utilisation et les retombées de l'outil qu'est la clozapinémie.

L'une des forces de cette étude est le risque de biais de sélection presque nul, puisque tous les patients qui étaient admissibles ont été inclus. La plupart des variables connues influençant le ratio ont été colligées (sexe, âge, statut tabagique, etc.) ce qui permet d'obtenir le portrait le plus fidèle possible de la réalité. La sous-analyse comprenant une seule clozapinémie par patient a permis de vérifier qu'un sujet seul ayant subi plusieurs prélèvements n'a pas influencé les résultats de façon importante. Bien qu'elles soient non significatives statistiquement, les conclusions concernant la variation de poids et d'IMC sont intéressantes en raison de la corrélation avec les études disponibles et les conséquences d'un excès de poids. Enfin, les données regroupées concernant le dosage viennent appuyer une certaine pertinence et l'utilité clinique de la clozapinémie.

Cette étude comporte cependant certaines limites. La période à l'étude, soit environ 10 ans, peut avoir influencé les résultats de différentes façons. D'abord, il est possible que

la technique d'analyse se soit raffinée avec les avancements technologiques des dernières années, ce qui peut influencer les valeurs obtenues. Bien qu'il n'y ait pas eu de nouveau consensus majeur ou de recommandations par un groupe d'experts en ce sens, il n'est pas exclu que les pratiques entourant le suivi thérapeutique de la clozapine aient également évolué en 10 ans. Le choix de colliger la prise de médicaments associés aux effets indésirables de la clozapine introduit un biais de confusion important en raison d'une multitude d'indications possibles pour un même médicament. De plus, si une toxicité était présente sans être traitée par un médicament figurant à l'Annexe (par exemple, si elle a été traitée avec des mesures non pharmacologiques), elle n'a pas été détectée par les chercheurs. Une comparaison des valeurs de laboratoire des deux groupes, surtout sur le plan métabolique (bilan lipidique, glycémie, hémoglobine glyquée), aurait été intéressante. Cependant, il aurait été difficile d'interpréter un lien précis entre ces valeurs et le ratio de clozapine/norclozapine mesuré. En effet, ces valeurs sont le reflet d'un paramètre biologique à moyen terme, alors que le ratio a pu fluctuer durant cette même période. Un autre biais de confusion peut avoir été introduit par le choix de la dernière mesure du poids lors de l'hospitalisation. Le délai entre la dernière clozapinémie et la mesure du poids pouvant être très variable, il est difficile de connaître l'influence de l'une sur l'autre. En raison des pratiques et des cultures différentes selon les centres hospitaliers, les données peuvent difficilement être extrapolées à d'autres départements de psychiatrie, mais elles sont pertinentes en tant que point de comparaison.

La prise en compte des différents résultats (prévalence, conformité, etc.) pourrait permettre une standardisation de la procédure par l'ajout d'un formulaire de prescription de la clozapinémie dans tous les dossiers à l'admission des patients sous clozapine, ce qui favoriserait l'emploi de cet outil pour le suivi systématique. Un travail de conscientisation auprès de l'équipe médicale (médecins et infirmières) permettrait également d'améliorer le taux de conformité de la réalisation de l'examen. La modification des heures standards d'administration de la médication ou des prélèvements le matin permettrait de diminuer la variation du résultat, mais les conséquences sur le suivi thérapeutique des autres agents devraient être évaluées. Une réflexion portant sur la durée d'attente de 6,3 jours des résultats de l'analyse biochimique serait également pertinente. Une diminution de ce délai pourrait favoriser la rapidité de certaines prises de décisions relatives à la clozapine.

Conclusion

Cette étude a démontré l'utilité du dosage de la clozapine comme outil clinique dans un département de soins psychiatriques et son importance pour l'équipe traitante. Le contexte entourant l'usage de cet examen (indication de traitement, indication du prélèvement) a également décrit l'importance de son usage *p* à des fins de suivi de la thérapie. La pertinence de cet outil se démontre aussi par le plus grand nombre de modifications intervenues après la réception du résultat comparativement à celles qui ont eu lieu avant l'obtention des résultats (38,2 % par rapport à 26,5 %). De plus, les données recueillies fournissent un contrôle de qualité des paramètres de conformité : délai d'attente de

12 heures (81,4 %) et respect d'un état d'équilibre (77,5 %). Quant à l'objectif secondaire, soit la description des ratios de clozapine/norclozapine $< 2,0$ et $\geq 2,0$; cette étude a permis d'apporter de nouvelles informations sur les effets de ce ratio. L'élément le plus important est la tendance qu'ont les patients ayant un ratio supérieur à prendre moins de poids que les autres (72,5 kg comparativement à 81,8 kg). Toutefois, le taux de réadmission à un an n'a pas présenté de différence significative entre les deux groupes. Ainsi, d'autres études seront nécessaires pour objectiver le lien de causalité entre le ratio de clozapine/norclozapine et les effets cliniques afin de légitimer cette avenue thérapeutique.

Annexe

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

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

L'auteur principal adresse ses sincères remerciements à M. Luc Poirier en tant que collaborateur externe pour la rédaction et la révision de l'article. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

Références

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5. Arlington, Va: American Psychiatric Association; 2013. Disponible: Accès via Psychiatry Online [en ligne] <http://dsm.psychiatryonline.org/book.aspx?bookid=556> (site visité le 25 janvier 2017).
2. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991;36:239-45.
3. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A et coll. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.
4. Kuipers E, Yesufu-Udechuku A, Taylor C, Kendall T. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;348:g1173.
5. Canadian psychiatric association. Clinical practice guidelines: treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005;50(Suppl. 1):59.
6. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP et coll. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:715-23.
7. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA et coll. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600-10.
8. Nakajima S, Takeuchi H, Fervaha G, Plitman E, Chung JK, Caravaggio F et coll. Comparative efficacy between clozapine and other atypical antipsychotics on depressive symptoms in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE phase 2E data. *Schizophr Res* 2015;161:429-33.
9. Healy D. The creation of psychopharmacology. Harvard University Press; 2009. 480 p.
10. Monographie clozapine. [en ligne] e-CPS. <https://www.e-therapeutics.ca/cps>. (site visité le 25 janvier 2017).
11. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-96.
12. Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR. Guide to the management of clozapine-related tolerability and safety concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016; 10:163-77.
13. Hayes RD, Downs J, Chang CK, Jackson RG, Shetty H, Broadbent M et coll. The effect of clozapine on premature mortality: an assessment of clinical monitoring and other potential confounders. *Schizophr Bull* 2015;41:644-55.
14. Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller DD, Csernansky J. When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophr Bull* 2001;27:615-28.
15. Miyamoto S, Jarskog LF, Fleischhacker WW. Schizophrenia: when clozapine fails. *Curr Opin Psychiatry* 2015;28:243-8.
16. Rouleau B VP, Martel J. Le monitoring thérapeutique de la clozapine: une nécessité clinique. *Pharmactuel* 2008;41:87-93.
17. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y et coll. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(Suppl. B):133-6.
18. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, Freudenberg O, Wilson WH, Cooper TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 1996;153:1579-84.
19. Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, Safferman AZ, Pollack S, Cooper T et coll. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:179-82.
20. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991;148:231-5.
21. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madaia AG et coll. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology* 2000;148:83-9.
22. Perry P. The clinical utility of clozapine plasma concentrations. The clinical use of neuroleptic plasma levels. Washington DC: American Psychiatric Association Press; 1993. 256 p.
23. Hiemke C, Dragicevic A, Grunder G, Hatter S, Sachse J, Vernaleken I et coll. Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2004;26:156-60.
24. Ulrich S, Baumann B, Wolf R, Lehmann D, Peters B, Bogerts B et coll. Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse--a retrospective study of routine clinical data. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41:3-13.
25. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M et coll. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243-65.
26. Khan AY, Preskorn SH. Examining concentration-dependent toxicity of clozapine: role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Pract* 2005;11:289-301.
27. Li Z, Huang M, Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY. N-desmethyloclozapine, a major metabolite of clozapine, increases cortical acetylcholine and dopamine release in vivo via stimulation of M1 muscarinic receptors. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1986-95.
28. Lameh J, Burstein ES, Taylor E, Weiner DM, Vanover KE, Bonhaus DW. Pharmacology of N-desmethyloclozapine. *Pharmacol Ther* 2007;115:223-31.
29. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, Flanagan RJ. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993-2007. *Ther Drug Monit* 2010;32:438-47.
30. Legare N, Gregoire CA, De Benedictis L, Dumais A. Increasing the clozapine: norclozapine ratio with co-administration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy. *Med Hypotheses* 2013;80:689-91.
31. Lu ML, Lane HY, Lin SK, Chen KP, Chang WH. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 2004;65:766-71.
32. Djerada Z, Daviet F, Llorca PM, Eschalié A, Saint-Marcoux F, Bentue-Ferrer D et coll. Suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine. *Thérapie* 2015.
33. Fortier L, Caron R. La clozapine : Guide d'utilisation. Québec: Institut universitaire de santé mentale de Québec; 2012.
34. Coward DM. General pharmacology of clozapine. *Br J Psychiatry Suppl* 1992;5:11.
35. Ismail Z, Wessels AM, Uchida H, Ng W, Mamo DC, Rajji TK et coll. Age and sex impact clozapine plasma concentrations in inpatients and outpatients with schizophrenia. *Am J Geriatric Psychiatry* 2012;20:53-60.
36. Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Marksteiner J. Second-generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Saf* 2006;29:587-98.
37. Bersani FS, Capra E, Minichino A, Pannese R, Girardi N, Marini I et coll. Factors affecting inter-individual differences in clozapine response: a review and case report. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:177-87.
38. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:1049-53.
39. Guo W, Guo GX, Sun C, Zhang J, Rong Z, He J et coll. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in China: a nationwide survey. *Ther Drug Monit* 2013;35:816-22.

Abstract

Objectives: To describe the use and relevance of clozapine therapeutic monitoring in adult and pediatric inpatients according to the context of the assay, procedural compliance and clinical impact. The secondary objective concerned the characteristics of the groups defined according to the clozapine/norclozapine ratio.

Methodology: A consecutive series of patients between January 2006 and December 2015 whose blood clozapine level was measured during a stay at the CHUL du CHU de Québec-Université Laval or the Centre de pédopsychiatrie. The data included the indication for the assay, the compliance criteria, the time to results, and the team's interventions. For the secondary objective, the clozapine/norclozapine ratios, weight and height, the following-year readmission rate, and concomitant medications were collected.

Results: Of 75 hospitalizations involving the use of clozapine, 46 (61.3%) reported at least one specimen collection, for a total of 102 blood clozapine values. Most were in accordance with the current procedure (81.4% with a time to results of 12 hours; 77.5% with steady-state levels reached). Most of the dose modifications were made after the result was obtained (59.1% of the interventions versus 40.9%; $p = 0.038$). For high clozapine/norclozapine ratios (≥ 2.0), patients tended to have a lower weight (- 9.3 kg; $p = 0.096$) but a similar 1-year readmission rate (41.7% versus 41.2%).

Conclusions: Therapeutic monitoring is a relevant tool frequently used by the care team as per procedure. The clozapine/norclozapine ratio is a therapeutic approach worth exploring.

Keywords: Blood clozapine level, clozapine, clozapine/norclozapine ratio, norclozapine, therapeutic monitoring

Analyse de l'évolution du degré d'accord des étudiants en pharmacie avec des énoncés sur l'éthique et la déontologie de la profession de pharmacien de 2012 à 2016

Céline Portails¹, Jean-François Bussièrès^{2,3}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

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

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

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

Reçu le 12 avril 2017; accepté après révision le 6 juillet 2017

Résumé

Objectif : Analyser l'évolution du degré d'accord des étudiants en pharmacie avec des énoncés sur l'éthique.

Méthode : Enquête descriptive transversale menée auprès des étudiants de 3^e année de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal dans le cadre du doctorat professionnel en pharmacie de 2012 à 2016.

Une liste de 43 énoncés relatifs à l'éthique pharmaceutique a été dressée en séances de remue-méninges et catégorisée en huit thèmes. Une échelle de Likert à quatre points a servi à comparer le degré d'accord à chaque énoncé de 2016 à celui de 2012. Une différence d'au moins 10 % est jugée importante.

Résultats : Au total (taux de participation), 165 (83 %), 182 (92 %), 125 (64 %), 170 (87 %) et 170 (88 %) étudiants ont répondu à l'étude de 2012 à 2016. Le taux moyen d'accord avec les énoncés est resté stable durant les cinq années avec respectivement 72,1 ± 24,3, 71,9 ± 25,0, 72,3 ± 24,9, 72,0 ± 23,8 et 74,1 ± 22,1 % d'accord. Quatre énoncés comportent une différence d'au moins 10 % entre le degré d'accord de 2016 à celui de 2012 : interdire le financement de l'industrie pour la formation (+ 10,4 %), interdire la présence de représentants pharmaceutiques dans les établissements de santé (+ 11,5 %), autoriser l'achat et la vente de médicaments en ligne (+ 15,3 %) et légaliser l'euthanasie (+ 16,7 %).

Conclusion : Pour 39 des 43 énoncés, le degré d'accord des étudiants en pharmacie sur des énoncés portant sur l'éthique en pharmacie n'a pas changé sur une période de cinq ans. Les quatre énoncés ayant connu un changement de 10 % sont des sujets d'actualité qui suscitent de nombreux débats.

Mots-clés : Déontologie, éthique, étudiants en pharmacie

Introduction

L'éthique est définie comme une « discipline de la philosophie ayant pour objet l'examen des principes moraux au regard de ce qui est jugé souhaitable et qui sont à la base de la conduite d'un individu ou d'un groupe »¹. Dans le domaine de la santé, on parle également d'éthique de la recherche, d'éthique clinique, de bioéthique et d'éthique professionnelle.

En pharmacie, plusieurs textes proposent des balises favorisant un comportement éthique. Le *Code de déontologie des pharmaciens* présente une centaine d'articles décrivant les devoirs généraux du pharmacien, les devoirs et obligations envers le public, les devoirs et obligations envers le patient (qualité de la relation professionnelle, liberté de choix, disponibilité et diligence, qualité de l'exercice, indépendance, désintéressement et conflit d'intérêts, intégrité, secret professionnel, accessibilité des dossiers), les devoirs et

obligations envers la profession (actes dérogatoires à la dignité de la profession, charges incompatibles, relations avec l'Ordre des pharmaciens du Québec, les autres pharmaciens, les étudiants, les stagiaires et autres professionnels), la recherche et la publicité². Outre ce code, les Standards de pratique de l'Ordre précisent à l'énoncé 1.10 que « le pharmacien doit faire preuve d'éthique professionnelle, être altruiste et transparent dans l'exercice de sa profession et s'assurer que chacune de ses actions vise à améliorer la qualité et la sécurité des soins et services pharmaceutiques offerts aux patients »³.

Bien que de nombreux pharmaciens se disent exposés à des enjeux éthiques dans leur pratique, l'éthique en pharmacie demeure un domaine sous-étudié, comme le soulignent deux revues de la littérature publiées sur le sujet en 2004 et 2007⁴⁻⁶.

Dans le cadre du doctorat professionnel en pharmacie de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, les étudiants sont exposés à des enseignements sur l'éthique

tout au long de leur formation. En effet, les aspects juridiques et le code de déontologie sont présentés dans le cadre du cours « Le pharmacien et la loi » (PHA1215), tandis que les enjeux socioéthiques en santé et les enjeux éthiques en pharmacie sont couverts dans le cours « Le pharmacien et la communauté - Enjeux éthiques en pharmacie » (PHA3210)^{7,8}.

Dans le cadre de ce deuxième cours, les étudiants sont invités à répondre à un questionnaire visant à mesurer leur degré d'accord avec des énoncés entourant l'éthique en pharmacie.

Méthode

Il s'agit d'une enquête descriptive transversale et répétée. L'objectif principal est l'analyse de l'évolution du degré d'accord des étudiants en pharmacie avec des énoncés sur l'éthique pharmaceutique.

L'enquête est menée chaque année auprès des étudiants de 3^e année de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les résultats de chaque année sont présentés aux étudiants et comparés aux résultats des années précédentes pour animer un échange d'idées sur les enjeux éthiques. Les étudiants sont avisés au préalable que les résultats recueillis sont anonymisés, agrégés et pourraient être utilisés à des fins de publication. Des données préliminaires relatives à la méthode ont été publiées précédemment⁹. Nous avons inclus les données relatives aux enquêtes menées de 2012 à 2016.

Afin d'élaborer les énoncés relatifs à l'éthique pharmaceutique, trois membres de l'équipe de recherche, soit un enseignant chercheur québécois et deux assistants de recherche français, ont dressé une liste d'enjeux en séances de remue-méninges. À partir de cette liste, nous avons formulé un énoncé par enjeu. De plus, trois questions générales permettaient de situer les personnes interrogées (c.-à-d. sexe, orientation professionnelle, exposition préalable à des enjeux éthiques). Le questionnaire comprend 43 énoncés catégorisés en huit thèmes relatifs à l'éthique : formation et études (n = 5), recherche clinique (7), mise sur le marché et publicité (5), évaluation et données probantes (5), dispensation de médicaments (4), soins pharmaceutiques et pharmacie clinique (9), aspects économiques (6) et déontologie (2). Une échelle de Likert à quatre catégories a été utilisée (totalement d'accord, partiellement d'accord, partiellement en désaccord et totalement en désaccord). Le questionnaire a été préalablement testé par trois étudiants afin de vérifier sa faisabilité et sa clarté. Le questionnaire a été publié en ligne sur SurveyMonkey^{MD} (Palo Alto, CA, ÉUA) et est resté strictement identique pour les cinq cohortes d'étudiants. Les étudiants ont été invités à participer au sondage à l'aide d'un hyperlien placé sur Studium^{MD}, la plate-forme d'enseignement de l'Université de Montréal.

Les résultats sont présentés en fonction du degré d'accord (c.-à-d. la somme de totalement d'accord et partiellement d'accord). Tout d'abord nous avons déterminé les énoncés comportant une différence d'au moins 10 % entre le degré d'accord le plus faible et le plus élevé. Puis, afin de vérifier l'évolution des comportements éthiques, nous avons comparé le degré d'accord de chaque énoncé de 2016 à celui de 2012. Enfin, nous avons calculé la moyenne et la médiane de tous les écarts entre 2012 et 2016. Seules les statistiques descriptives ont été effectuées.

Résultats

Parmi les étudiants en pharmacie de 3^e année, 165, 182, 125, 170 et 170 ont répondu au questionnaire en ligne de 2012 à 2016, soit un taux de participation respectivement de 83 %, 92 %, 64 %, 87 % et 88 %. Parmi les sondés, les femmes étaient plus nombreuses (60 % ± 11 %), et elles étaient plus nombreuses aussi à souhaiter exercer principalement en officine (70 % ± 4 %) et à avoir été confrontées à des situations donnant lieu à un problème éthique (58 % ± 6 %). De façon générale, le taux moyen d'accord avec l'ensemble des 43 énoncés est demeuré stable au fil des cinq années avec respectivement 72 % ± 24 %, 72 % ± 25 %, 72 % ± 25 %, 72 % ± 24 % et 74 % ± 22 % d'accord. La médiane des écarts mesurés entre le degré d'accord en 2012 et 2016 n'était que de 1 %.

Le profil du degré d'accord des étudiants en pharmacie avec des énoncés portant sur la formation/l'étude et la recherche clinique est présenté dans le tableau I. Deux énoncés (n° 1, n° 3) comportaient au moins 10 % de variations entre le degré d'accord le plus faible et le plus élevé. Un seul énoncé (n° 3) a connu un gain de plus de 10 % de 2012 à 2016 (+ 10,4 %).

Le profil du degré d'accord des étudiants en pharmacie avec des énoncés portant sur la mise sur le marché/la publicité, l'évaluation et la dispensation des médicaments est présenté dans les tableaux II et III. Sept énoncés (n° 13, n° 16, n° 18, n° 20, n° 23, n° 25, n° 26) comportaient au moins 10 % de variations entre le degré d'accord le plus faible et le plus élevé. Deux énoncés (n° 13, n° 25) ont connu un gain de plus de 10 % de 2012 à 2016 (+11,5 % et 15,3 %).

Le profil du degré d'accord des étudiants en pharmacie avec des énoncés portant sur les soins pharmaceutiques, les aspects économiques et déontologiques (relations avec l'ordre) est présenté dans les tableaux IV et V. Huit énoncés (n° 27, n° 28, n° 29, n° 31, n° 34, n° 36, n° 40, n° 41) comportaient au moins 10 % de variations entre le degré d'accord le plus faible et le plus élevé. Un énoncé (n° 27) a connu un gain de plus de 10 % de 2012 à 2016 (+ 16,7 %).

Discussion

À notre connaissance, il n'existe aucune étude publiée qui présente l'évolution du degré d'accord des étudiants en pharmacie avec des énoncés sur l'éthique en pharmacie. Notre étude s'inscrit à la suite de quelques sondages menés auprès d'étudiants en pharmacie. En effet, Bumgarner et coll. signalent que les étudiants en pharmacie américains font face à des problèmes et à des dilemmes éthiques dès le début de leur formation¹⁰. Latif et coll. ont exploré le raisonnement éthique des étudiants en santé et noté que celui des étudiants en pharmacie était inférieur à celui des autres disciplines (par exemple, la médecine)¹¹. Austin et coll. ont exploré les enjeux éthiques associés au plagiat et à la malhonnêteté universitaire¹². Poirier et coll. ont mené une étude pré-post visant à comparer le raisonnement éthique de professionnels de la santé¹³. Enfin, Cain et coll. se sont intéressés aux enjeux éthiques associés aux médias sociaux¹⁴. Aucune de ces études n'a mené d'enquête similaire à la nôtre et sur une base longitudinale. Hanna et coll. mettent en évidence l'utilité des débats afin de sensibiliser les étudiants aux enjeux éthiques¹⁵. D'autres

Tableau I. Profil du degré d'accord des étudiants en pharmacie avec des énoncés portant sur la formation/l'étude et la recherche clinique

Énoncés	Totalement et partiellement d'accord (%)					Diff. > 10 %	Diff. 2016 vs 2012 > 10 %
	2012	2013	2014	2015	2016		
Formation et étude							
1. Il faut intégrer une formation adéquate et suffisante en éthique pharmaceutique appliquée dans le cadre de la formation en pharmacie	75,9	78,9	71,2	66,8	70,1	12,0	- 5,8
2. Il faut interdire le financement des activités de formation des pharmaciens/étudiants en pharmacie par l'industrie pharmaceutique ou par les grossistes	24,9	20,9	19,8	25,7	23,6	5,8	- 1,3
3. Il faut interdire le financement des activités « récréatives » étudiantes par l'industrie pharmaceutique ou par les grossistes	15,4	23,5	29,4	26,8	25,8	14,0	10,4
4. Il faut interdire le financement d'infrastructures et d'activités universitaires par l'industrie pharmaceutique ou par les grossistes	16,1	13,2	15,3	18,8	18,2	5,6	2,1
5. Il faut encourager le recours à des logiciels permettant la détection, par les correcteurs, de plagiat et de fraude à partir du web ou d'autres sources lors de la rédaction de travaux par les étudiants en pharmacie	67,7	63,6	64,2	62,0	62,2	5,7	- 5,5
Recherche clinique							
6. Il faut permettre la recherche sur les cellules souches afin de développer de nouvelles approches thérapeutiques complémentaires aux traitements médicamenteux	98,8	96,2	99,2	98,8	99,4	3,3	0,6
7. Il faut obliger l'industrie pharmaceutique à effectuer des études sur des populations vulnérables (par exemple : pédiatrie, obstétrique, gériatrie) même s'il n'existe pas un marché jugé suffisamment rentable et important	76,4	69,8	72,8	74,1	78,2	8,5	1,8
8. Il faut obliger l'industrie pharmaceutique à effectuer des études sur des maladies orphelines même s'il n'existe pas un marché jugé suffisamment rentable et important	78,2	75,3	84,0	74,1	78,8	9,9	0,6
9. Il faut s'assurer que la compensation financière donnée aux patients qui participent à des essais cliniques tient compte du coût associé aux risques et à la réparation des dommages potentiels	95,8	92,9	98,4	97,7	94,7	5,5	- 1,1
10. Il faut obliger les équipes de recherche à publier non seulement les données agrégées/analysées des résultats de leur recherche, mais aussi les données brutes, afin d'encourager les contre-évaluations par les tiers	97,0	97,8	98,4	98,2	97,1	1,4	0,1
11. Il faut obliger l'industrie pharmaceutique à effectuer une étude comparative de l'efficacité et de l'innocuité non seulement contre le placebo, mais aussi par rapport aux traitements de référence réellement administrés en clinique	98,8	98,9	98,4	97,7	94,1	4,8	- 4,7
12. Il faut exiger la publication de résultats cliniques et scientifiques non seulement positifs, mais aussi négatifs	100,0	99,5	99,2	100,0	98,2	1,8	- 1,8

Abréviation : Diff. : différence

auteurs soulignent l'importance d'exposer les étudiants à l'éthique dès le début de leur formation^{16,17}.

Bien que la dernière décennie ait été marquée par de nombreux débats entourant l'éthique pharmaceutique au Québec (c.-à-d. indépendance professionnelles et ristournes, droit de propriété et mise de fonds initiale, pilule du lendemain, pilule abortive, soins de fin de vie), l'opinion des étudiants en pharmacie de 3^e année n'a pas changé de façon importante au cours des cinq dernières années en ce qui concerne la majorité des énoncés proposés. Les valeurs et les mœurs changent lentement au sein d'une société, et cinq années constituent une période relativement courte pour explorer l'évolution de la pensée éthique en pharmacie.

Seuls quatre énoncés relatifs à l'éthique ont connu un changement de plus de 10 % de 2012 à 2016. Ainsi, le degré d'accord à l'autorisation de l'achat et de la vente de

médicaments en ligne au moyen d'une pharmacie internet passe de 18,2 à 33,5 %. Bien que les achats en ligne soient en forte progression dans plusieurs domaines du marché, ceux des médicaments demeurent marginaux au Québec, notamment parce que le régime général d'assurance médicaments ne prévoit que le remboursement de médicaments achetés dans une pharmacie basée au Québec et que la pharmacie en ligne est encore très marginale ici. Un tiers des étudiants en pharmacie se disent à l'aise avec ce mode de soins et de transactions. Les enjeux éthiques associés à la pharmacie en ligne comprennent la vente et la dispensation de médicaments sans prestation de soins pharmaceutiques, sans vérification de l'authenticité de l'ordonnance et sans suivi. L'opération Pangée IV, menée en mai et juin 2016 au sein de 103 pays, a permis de fermer 4932 pharmacies en ligne illégales, de réaliser 393 arrestations et de saisir 12 millions de médicaments contrefaits¹⁸.

Deux énoncés entourant l'influence de l'industrie pharmaceutique ont également connu un progrès. Ainsi, le degré d'accord entourant l'interdiction de la présence de

représentants/visiteurs pharmaceutiques dans les établissements de santé a augmenté de 46,7 à 58,2 %. Comme un étudiant de 3^e année n'a effectué qu'un stage de

Tableau II. Profil du degré d'accord des étudiants en pharmacie avec des énoncés portant sur la mise sur le marché/la publicité

Énoncés	Totalement et partiellement d'accord (%)					Diff. > 10 %	Diff. 2016 vs 2012 > 10 %
	2012	2013	2014	2015	2016		
Mise sur le marché et publicité							
13. Il faut interdire la présence de représentants/visiteurs pharmaceutiques dans les établissements de santé	46,7	50,6	40,0	47,7	58,2	18,2	11,5
14. Il ne faut pas autoriser la publicité au grand public sur les médicaments d'ordonnance, qui joue davantage un rôle de promotion de l'utilisation plutôt que d'information et de prévention des effets indésirables	87,9	89,0	95,2	95,3	94,1	7,4	6,2
15. Il ne faut pas autoriser la publicité au grand public sur les médicaments sans ordonnance, y compris les produits de santé naturels, qui joue davantage un rôle de promotion de l'utilisation plutôt que d'information et de prévention des effets indésirables	83,6	87,9	91,2	88,8	91,8	8,1	8,2
16. Il ne faut/faudrait pas que le patient puisse acheter de médicaments en vente libre sans vérification physique du pharmacien	64,9	57,1	52,0	63,5	65,9	13,9	1,0
17. Il faut des mesures législatives obligeant une industrie pharmaceutique à ne pas retirer du marché un médicament qui ne représente plus un intérêt commercial suffisant, mais qui reste nécessaire pour certains patients	92,7	94,0	95,2	91,8	92,4	3,4	- 0,3

Abréviation : Diff. : différence

Tableau III. Profil du degré d'accord des étudiants en pharmacie avec des énoncés portant sur la mise sur l'évaluation et la dispensation des médicaments

Énoncés	Totallement et partiellement d'accord (%)					Diff. > 10 %	Diff. 2016 vs 2012 > 10 %
	2012	2013	2014	2015	2016		
Évaluation							
18. Il ne faut utiliser que des médicaments comportant des preuves de qualité quant à leur efficacité et leur innocuité, c.-à-d. exercer selon une pratique fondée sur les preuves (<i>evidence based medicine</i>)	90,3	84,1	77,6	76,5	80,6	13,8	- 9,7
19. Il faut interdire la vente en pharmacie des produits de santé naturels dont l'efficacité et l'innocuité n'ont pas été démontrées auprès d'une autorité réglementaire	80,0	75,8	76,8	78,8	77,7	4,2	- 2,3
20. Il faut interdire la vente en pharmacie des produits homéopathiques dont l'efficacité et l'innocuité n'ont pas été démontrées auprès d'une autorité réglementaire	78,2	75,8	70,4	66,5	82,9	16,5	4,7
21. Il faut utiliser des critères d'évaluation différents de ceux des médicaments utilisés à grande échelle pour évaluer les médicaments utilisés dans le traitement de maladies orphelines (c.-à-d. les études ouvertes, les petites cohortes, etc.)	83,0	89,0	88,8	89,4	90,6	7,6	7,6
22. Il faut obliger la déclaration des conflits d'intérêts des pharmaciens qui participent à des comités du médicament (France) ou comités de pharmacologie (Canada)	98,2	98,9	99,2	99,4	97,1	2,4	- 1,1
Dispensation des médicaments							
23. Il faut éviter d'utiliser un médicament à l'extérieur du cadre d'un essai clinique lorsque l'efficacité du médicament n'a pas été démontrée pour une indication donnée	64,2	55,5	54,4	46,5	61,8	17,8	- 2,4
24. Il faut éviter le recours à des médicaments qui ne détiennent pas d'avis de conformité (AC-DIN) au Canada ou d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, c.-à-d. médicaments du Programme d'accès spécial (PAS) au Canada ou Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France	64,2	63,2	60,8	63,0	68,8	8,0	4,6
25. Il faut autoriser l'achat et la vente de médicaments en ligne par une pharmacie internet (en officine ou en hôpital si cela est applicable) afin de répondre aux nouveaux besoins de la clientèle/des patients	18,2	12,1	20,0	24,1	33,5	21,4	15,3
26. Il faut permettre au pharmacien de refuser la contraception orale d'urgence si cette pratique va à l'encontre de ses valeurs personnelles ou religieuses	43,0	50,0	56,8	34,1	53,0	22,7	10,0

Abréviation : Diff. : différence

Tableau IV. Profil du degré d'accord des étudiants en pharmacie avec des énoncés portant sur les soins pharmaceutiques

Énoncés	Totalement et partiellement d'accord (%)					Diff. > 10 %	Diff. 2016 vs 2012 > 10 %
	2012	2013	2014	2015	2016		
Soins pharmaceutiques							
27. Il faut légaliser l'euthanasie afin d'encadrer plus clairement l'utilisation de stupéfiants et de drogues contrôlées pour les patients en soins palliatifs ou de fin de vie	70,9	75,3	66,4	81,8	87,6	21,2	16,7
28. Il faut permettre au pharmacien d'informer adéquatement le patient qui désire connaître la dose létale d'un médicament qu'il a en sa possession, pour mettre fin à ses jours dans un contexte de soins palliatifs	31,5	36,3	20,8	38,8	41,2	20,4	9,7
29. Il faut obtenir le consentement explicite et écrit d'un patient pour publier dans la littérature, de façon anonymisée, un cas rapporté ou un article faisant référence à sa situation	71,5	73,6	75,2	64,7	67,7	10,5	-3,8
30. Il faut obtenir le consentement explicite et écrit du patient avant de contacter un pharmacien ou un professionnel d'un autre milieu (par exemple : en officine, dans un hôpital) pour obtenir des renseignements cliniques à son sujet	72,1	79,7	80,0	78,2	71,8	8,2	- 0,3
31. Il faut informer adéquatement le patient de tous les effets indésirables importants qui peuvent survenir en ayant recours à un médicament	80,0	86,8	87,2	82,4	74,7	12,5	- 5,3
32. Il faut s'assurer que le personnel technique qui collabore à la pratique pharmaceutique respecte la confidentialité	99,4	100,0	100,0	99,4	98,8	1,2	- 0,6
33. Il faut interdire la vente de données provenant des dossiers pharmacologiques des patients à des sociétés privées œuvrant dans la vente et le marketing de produits pharmaceutiques même lorsque les données sont anonymisées	86,7	91,8	87,2	86,5	88,2	5,3	1,5
34. Il faut empêcher l'industrie pharmaceutique de joindre directement ou d'atteindre les patients, notamment en soutenant financièrement les activités de groupes d'aide ou de pression pour des maladies spécifiques	77,0	64,8	72,0	77,6	78,8	14,0	1,8
35. Les professionnels de la santé devraient déclarer tout effet indésirable médicamenteux pertinent présenté par un patient et dont ils ont connaissance	94,5	94,5	93,6	95,9	92,4	3,5	- 2,1

Abréviation : Diff. : différence

quatre semaines en établissement de santé, il ne se rend pas forcément compte de l'influence que peuvent avoir un représentant et la liberté de circuler à travers l'établissement qui leur est généralement accordée. Même après les stages de 4^e année, il peut être difficile de mesurer la portée et l'influence de la représentation pharmaceutique. En dépit de cette exposition limitée, plus de la moitié des étudiants considèrent qu'on devrait interdire la présence de représentants pharmaceutiques. Il existe des solutions logicielles encadrant l'accès et la circulation des représentants médicaux en établissement de santé (par exemple : Intellicentrics)¹⁹. Le représentant doit acquitter un frais de gestion pour se procurer une carte d'accès, et le logiciel permet d'établir des paramètres d'accès (par exemple : plages horaires), des lieux de circulation autorisés et de gérer les accès au quotidien. En outre, le logiciel permet d'analyser les déplacements. Depuis la réorganisation du réseau de la santé en 2015, tous les établissements de santé sont devenus des organismes du gouvernement au sens de la loi. En conséquence, les personnes qui y sont nommées ou qui y sont employées sont titulaires de charges publiques et sont visées par la *Loi sur la transparence et l'éthique en matière de lobbyisme*²⁰. Selon les dispositions de la loi, toutes les communications orales ou écrites effectuées en vue d'influencer une décision menant à la conclusion d'un contrat, autre que par appel d'offres public, auprès des employés d'un établissement de santé sont soumises à la loi, et les représentants pharmaceutiques qui visitent les membres du département de pharmacie ou qui leur écrivent sont réputés être en situation de lobbyisme. En

vertu de ces changements juridiques, il semble raisonnable d'encadrer, voire d'interdire, la circulation des représentants pharmaceutiques²¹.

On observe également une hausse du degré d'accord entourant l'interdiction du financement d'activités récréatives étudiantes par l'industrie pharmaceutique ou les grossistes, qui passe de 15,4 % à 25,8 %. Le degré d'accord à l'interdiction de financement des activités de formation (23,6 % en 2016) ou de financement d'infrastructures ou d'activités universitaires (18,2 % en 2016) est resté à peu près le même. Bien que cette progression soit intéressante, une majorité d'étudiants en pharmacie continue de considérer le soutien d'activités récréatives (on ne parle même pas d'activités de formation) par l'industrie pharmaceutique et les grossistes comme étant acceptable. Cet appui limité à cette interdiction est étonnant en 2016 compte tenu du contexte entourant le remboursement des services pharmaceutiques par les tiers-payeurs publics et privés. Le soutien financier donné par un tiers externe n'est jamais désintéressé, et les étudiants en pharmacie devraient reconnaître plus rapidement la cible qu'ils représentent. Peu d'étudiants des autres facultés jouissent d'un soutien financier externe pour des activités récréatives (par exemple : volet social d'un colloque ou d'un congrès) ou de formation. En outre, bien que beaucoup d'étudiants soient exposés à une situation financière précaire durant leurs études, il faut souligner que tous les étudiants en pharmacie trouvent un emploi et que la rémunération en pharmacie est excellente.

Tableau V. Profil du degré d'accord des étudiants en pharmacie avec des énoncés portant sur les aspects économiques et la déontologie (relation avec l'Ordre des pharmaciens du Québec)

Énoncés	Totalement et partiellement d'accord (%)					Diff. > 10 %	Diff. 2016 vs 2012 > 10 %
	2012	2013	2014	2015	2016		
Aspects économiques							
36. Il faut interdire le versement aux pharmaciens de ristournes financières provenant de l'industrie pharmaceutique et pouvant influencer la sélection d'un médicament par rapport à un autre	75,8	89,0	82,4	64,1	65,9	24,9	- 9,9
37. Il ne faut rembourser que les médicaments et produits comportant des données probantes d'efficacité et d'innocuité	68,5	65,4	67,2	68,8	67,7	3,5	- 0,8
38. Il ne faut pas rembourser les nouveaux médicaments qui n'apportent aucune contribution clinique supplémentaire par rapport aux médicaments déjà remboursés, utilisés dans la même indication	68,5	71,4	73,6	71,2	77,1	8,6	8,6
39. Il faut être en mesure de facturer à une société pharmaceutique les coûts de prise en charge et de gestion d'une rupture d'approvisionnement (c.-à-d. différence de prix + formation du personnel, diffusion de l'information)	89,1	85,7	92,0	91,2	92,4	6,6	3,3
40. Il faut refuser toute prise en charge financière des coûts liés à un repas ou à un spectacle offert par l'industrie pharmaceutique	49,7	46,7	54,4	58,8	55,3	12,1	5,6
41. Il faut refuser toute prise en charge financière par l'industrie pharmaceutique des coûts liés au déplacement ou à l'hébergement dans le cadre d'une activité de formation continue	37,0	29,1	40,0	40,6	44,1	15,0	7,1
Déontologie (Relation avec l'Ordre)							
42. Il faut dénoncer systématiquement à son ordre professionnel un collègue qui exerce sous l'effet de substances illicites	93,3	92,3	92,0	94,1	95,3	3,3	2,0
43. Il faut dénoncer systématiquement à son ordre professionnel un collègue qui exerce de façon incompétente et dangereuse	94,5	95,1	95,2	97,6	97,1	3,1	2,6

Abréviation : Diff. : différence

Enfin, le degré d'accord entourant l'encadrement de l'utilisation de stupéfiants et de drogues contrôlées pour les patients en soins palliatifs ou en soins de fin de vie a augmenté de 70,9 à 87,6 %. La loi sur les soins de fin de vie et sa réglementation sont en vigueur depuis décembre 2015^{22,23}.

Outre ces quatre énoncés ayant subi une progression de plus de 10 % de 2012 à 2016, notons quelques autres observations.

En 2016, seulement 70,1 % des sondés considèrent qu'il faudrait intégrer une formation adéquate et suffisante en éthique pharmaceutique appliquée dans le cadre de la formation en pharmacie. Les résultats de l'enquête montrent qu'une formation supplémentaire serait utile. Outre les interdictions de financement, les étudiants considèrent qu'il faut encadrer adéquatement la recherche clinique, la mise sur le marché et la publicité entourant les médicaments. Seulement 80,6 % des étudiants en pharmacie en 2016 considèrent qu'il ne faut utiliser que des médicaments comportant des preuves de qualité quant à leur efficacité et à leur innocuité ou exercer selon une pratique fondée sur les preuves. En pharmacie, on vend des produits de santé naturels et homéopathiques qui ne détiennent pas forcément des preuves d'efficacité de qualité. On enseigne également l'importance de respecter l'autonomie du patient et ses croyances. Dans l'édition du 1^{er} avril 2017 de *La Presse+*, on peut lire qu'une « consultation lancée par Santé Canada sur la réglementation des produits de santé naturels et des médicaments sans ordonnance a conduit à de bien curieux résultats [comme le] montre un rapport dévoilé vendredi » soit le 31 mars 2017. La raison : des groupes de pression

liés à l'industrie des produits de santé naturels ont incité les participants à répondre en masse en utilisant des réponses toutes faites et à ainsi s'opposer à tout resserrement des règles²⁴. Ceci dit, les étudiants en pharmacie sont formés pour évaluer de façon critique les preuves et la littérature scientifique disponible, et l'exercice de la pharmacie doit reposer sur les meilleures données disponibles.

Seulement 53 % des étudiants sont d'accord avec le fait de permettre au pharmacien de refuser la contraception orale d'urgence si cette pratique va à l'encontre de ses valeurs personnelles ou religieuses. L'étude ne permet pas de vérifier la proportion d'étudiants croyants et pratiquants ou pouvant invoquer des croyances religieuses. S'il est permis au pharmacien de refuser d'offrir la contraception orale d'urgence, il lui est toutefois interdit de laisser la patiente sans solution. Il doit la diriger vers une autre pharmacie ou une structure de soins capable d'assurer sa prise en charge en temps opportun.

Cette étude comporte des limites. Un biais d'échantillonnage peut exister, car les étudiants qui n'ont pas répondu aux sondages s'intéressaient sûrement moins à l'éthique en pharmacie que ceux ayant participé à l'enquête, et leurs réponses auraient pu être différentes de celles reçues. Le questionnaire n'ayant pas été validé, il pourrait comporter des biais. Une étude sur une plus longue période pourrait permettre de déterminer d'autres changements ou tendances. Une formation d'appoint en éthique, suivie d'une répétition du questionnaire, pourrait permettre de vérifier les changements du degré d'accord auprès des étudiants. L'étude

est réalisée auprès d'une cohorte homogène d'étudiants en pharmacie d'une même université. Les résultats pourraient différer ailleurs au Canada ou dans le monde.

Conclusion

Les données publiées sur la réflexion éthique des étudiants en pharmacie et des pharmaciens restent limitées. Quand on compare les données de 2016 et 2012, seulement quatre énoncés éthiques de notre questionnaire sur les 43 comportent une différence de plus de 10 %. Les différences étaient liées aux thèmes sur la formation à l'éthique dans le programme universitaire, la mise sur le marché des médicaments, la dispensation et les soins pharmaceutiques. Les étudiants en pharmacie représentent l'avenir de la profession et leurs

perceptions sur les comportements éthiques devraient être un objet d'étude plus approfondie.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Références

1. Grand dictionnaire terminologique. Éthique. Office québécois de la langue française. [en ligne] http://www.granddictionnaire.com/ficheOqlf.aspx?ld_Fiche=8394265 (site visité le 3 juillet 2017).
2. Légis Québec. Code de déontologie des pharmaciens. Chapitre P-10, r.7. [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/P-10,%20r.%207> (site visité le 3 juillet 2017).
3. Ordre des pharmaciens du Québec. Standards de pratique. 2016. [en ligne] http://www.opq.org/doc/media/290_38_fr-ca_0_standards_pratique_vf.pdf (site visité le 3 juillet 2017).
4. Haddad A. Ethical problems in pharmacy practice: a survey of difficulty and incidence. *Am J Pharm Educ* 1991;55:1-6.
5. Wingfield J, Bissell P, Anderson C. The Scope of pharmacy ethics—an evaluation of the international research literature, 1990-2002. *Soc Sci Med* 2004;58:2383-96.
6. Cooper RJ, Bissell P, Wingfield J. A new prescription for empirical pharmacy ethics: a critical review of the literature. *J Med Ethics* 2007;33:82-6.
7. Université de Montréal. Guide d'admission et des programmes d'études. PHA1215 – Le pharmacien et la loi. [en ligne] <https://admission.umontreal.ca/cours-et-horaires/cours/pha-1215/> (site visité le 3 juillet 2017).
8. Université de Montréal. Guide d'admission et des programmes d'études. PHA3210 – Le pharmacien et la communauté. [en ligne] <https://admission.umontreal.ca/cours-et-horaires/cours/pha-3210/> (site visité le 3 juillet 2017).
9. Scharr K, Bussières JF, Prot-Labarthe S, Bourdon O. A comparative pilot study of the professional ethical thinking of Quebec pharmacy residents and French pharmacy interns. *Int J Pharm Pract* 2011;33:974-84.
10. Bumgarner GW, Spies AR, Asbill CS, Prince VT. Using the humanities to strengthen the concept of professionalism among first-professional year pharmacy students. *Am J Pharm Educ* 2007;71:28.
11. Latif DA. Ethical cognition and selection-socialization in retail pharmacy. *J Bus Ethics* 2000;25:343-57.
12. Austin Z, Collins D, Remillard A, Kelcher S, Chui S. Influence of attitudes toward curriculum on dishonest academic behavior. *Am J Pharm Educ* 2006;70:50.
13. Poirier TI, Hecht KA, Lynch JC, Otsuka AS, Shafer KJ, Wilhelm MJ. Health professions ethics rubric: validation of reliability in an inter-professional health ethics course. *J Dent Educ* 2015;79:424-31.
14. Cain J, Fink JL. Legal and ethical issues regarding social media and pharmacy education. *Am J Pharm Educ* 2010;74:184.
15. Hanna LA, Barry J, Donnelly R, Hughes F, Jones D, Lavery G et coll. Using debate to teach pharmacy students about ethical issues. *Am J Pharm Educ* 2014;78:57.
16. Stepien KA, Baernstein A. Educating for empathy. *J Gen Intern Med* 2006;21:524-30.
17. Manolakis ML, Olin JL, Thornton PL, Dolder CR, Hanrahan C. A module on death and dying to develop empathy in student pharmacists. *Am J Pharm Educ* 2011;75:71.
18. International institute of research against counterfeit medicines, Juin 2016. [en ligne] <http://www.iracm.com/en/2016/06/operation-pangea-ix-over-12m-fake-and-illicit-medicines-seized-in-103-countries/> (site visité le 3 juillet 2017).
19. Intellicentrics. Experience Secure Healthcare. [en ligne] <http://intellicentrics.ca/home-fr-ca/> (site visité le 10 avril 2017).
20. Commissaire au lobbying du Québec. Infolettre – octobre 2015. [en ligne] <http://www.commissairelobby.qc.ca/infolettre/49/> (site visité le 3 juillet 2017).
21. Commissaire au lobbying du Québec. Quelles sont mes responsabilités ? [en ligne] <http://www.commissairelobby.qc.ca/titulaires/responsabilites> (site visité le 3 juillet 2017).
22. Assemblée nationale du Québec. Projet de loi no 52 – loi concernant les soins de fin de vie. [en ligne] <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-52-41-1.html> (site visité le 3 juillet 2017).
23. Légis-Québec. Loi concernant les soins de fin de vie. [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/S-32.0001> (site visité le 3 juillet 2017).
24. Mercure P. Consultation de Santé Canada. Des partisans des produits naturels biaisent les résultats, 1  avril 2017. [en ligne] http://plus.lapresse.ca/screens/26aa2b0c-1227-4670-ab65-93193e18e33e%7C_0.html (site visité le 3 juillet 2017).

Abstract

Objective: To analyze changes in the level of pharmacy student agreement with ethics-related statements.

Method: A cross-sectional descriptive survey conducted among 3rd-year Doctor of Pharmacy students in the Université de Montréal Faculty of Pharmacy from 2012 to 2016. A list of 43 statements regarding pharmaceutical ethics was prepared by brainstorming and categorized into eight themes. A 4-point Likert scale was used to compare the level of agreement with each statement in 2016 with that in 2012. A 10% or greater difference is considered significant.

Results: A total (participation rate) of 165 (83%), 182 (92%), 125 (64%), 170 (87%) and 170 (88%) students, respectively, responded to the survey from 2012 to 2016. The mean level of agreement with the statements remained stable during these 5 years, with, respectively, the following percentages: 72.1 ± 24.3 , 71.9 ± 25.0 , 72.3 ± 24.9 , 72.0 ± 23.8 and 74.1 ± 22.1 . There were four statements for which there was a 10% or greater difference between the 2016 and the 2012 level of agreement: Prohibit industry-funded training (+ 10.4%), prohibit pharmaceutical representatives from calling on health-care facilities (+ 11.5%), authorize the online purchase and sale of drugs (+ 15.3%) and legalize euthanasia (+ 16.7%).

Conclusion: Pharmacy students' level of agreement with 39 of the 43 statements regarding pharmacy ethics did not change over a 5-year period. The four statements for which there was a 10% or greater change are current topics that are giving rise to much debate.

Keywords: Deontology, ethics, pharmacy student

Traçabilité des médicaments : état des lieux et perspectives

Karl Dufresne^{1,2}, Camille Petit^{2,3}, Denis Lebel⁴, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Jean-François Bussi res^{5,6}, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., FCSHP

¹Candidat au baccalaur at en sciences biopharmaceutiques, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada;

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

³Candidate au doctorat en pharmacie, Université Joseph Fourier, Grenoble, France;

⁴Pharmacien, Adjoint aux soins pharmaceutiques, à l'enseignement et la recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Chef, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

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

Reçu le 14 avril 2016; Accepté avec révision le 12 septembre 2016

Résumé

Objectif : Situer les principales exigences réglementaires et normatives en matière de traçabilité du circuit du médicament aux  tats-Unis, en Europe et au Canada. L'objectif secondaire est d'illustrer les mesures de traçabilité en place au sein du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine au Québec.

Mise en contexte : L'émergence de la contrefaçon de médicaments et la mise à jour des exigences en recherche clinique ont contribué à la révision du cadre normatif entourant la traçabilité des médicaments.

Résultats : Les exigences réglementaires sont plus élevées aux  tats-Unis et en Europe qu'au Canada. Pour sécuriser le circuit du médicament, les  tats-Unis ont adopté une sérialisation par dose alors que l'Europe exige une sérialisation par format. La traçabilité d'un médicament repose sur une sérialisation de chaque dose ou format, et nécessite le regroupement des éléments suivants dans une base de données : numéro unique, nom du médicament, nom du fabricant, numéro de lot et date de péremption. Cette sérialisation peut être soutenue par identification par radiofréquence ou par codes-barres en deux dimensions, ce qui entraîne des coûts importants. Au Canada, aucune sérialisation n'est exigée. Seuls des registres papier sont exigés. Au Centre hospitalier Sainte-Justine, des efforts de traçabilité sont amorcés.

Conclusion : Les  tats-Unis et l'Europe ont adopté des changements législatifs qui obligent le recours au code-barres 2D qui indiquent le numéro de lot et la date de péremption pour assurer la traçabilité du médicament. Le Canada n'exige pour le moment que le code-barres à une dimension. Il est possible d'assurer la traçabilité en recherche, mais il est difficile de l'implanter en soins usuels.

Mots-clés : Circuit du médicament, distribution, recherche clinique, sérialisation, traçabilité

Introduction

Selon le Grand Dictionnaire terminologique, on définit la traçabilité comme étant la « capacité de trouver, pour un objet donné, la trace de chacune des étapes de sa conception, de sa fabrication et de sa distribution ainsi que la provenance de ses composants. La traçabilité permet d'abord de veiller au contrôle de la qualité de tout le circuit de production d'un bien, quel qu'il soit. »¹.

Le circuit du médicament est complexe et comporte au moins 54  tapes². Afin de sécuriser le circuit, un cadre législatif et normatif détaillé propose de nombreuses pratiques organisationnelles requises et d'autres bonnes pratiques^{3,4}. La sécurité du patient et la protection contre les produits issus de la contrefaçon sont des éléments qui ont

motivé le développement de la traçabilité des m dicaments⁵. De nouveaux besoins visant à s'adapter à l'évolution de ce cadre réglementaire émergent afin de soutenir le circuit du médicament. En ce qui concerne la qualité et la conformité du médicament, les intervenants de santé souhaitent notamment limiter les risques de contrefaçon des médicaments achetés sur le marché canadien⁶. En matière de recherche et de pharmacovigilance, les autorités exigent davantage de traçabilité des doses dispensées, dont le numéro du produit, le numéro du fabricant et le numéro de lot^{7,8}. Concernant la logistique, les intervenants de santé veulent optimiser la gestion des dates de p remption⁹. Quant à la gestion des risques, les gestionnaires des risques et les professionnels de santé veulent profiter des nouvelles technologies pour retrouver la trace des différents actes effectués et des intervenants concernés.

Pour toute correspondance : Jean-François Bussières, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5 CANADA; Téléphone : 514 345-4603; Télécopieur : 514 345-4820; Courriel : jf.bussi res@ssss.gouv.qc.ca

Ce code-barres correspond au *Global Trade Item Number* (GTIN) soit un code numérique à 14 chiffres, dont la mention (01) qui confirme qu'il s'agit d'un code GTIN, suivie du numéro du fabricant à cinq chiffres, du format d'emballage à deux chiffres, du numéro du produit chez le fabricant à cinq chiffres et d'un chiffre vérificateur de somme de la séquence numérique, soit un code à dix chiffres qui correspond au code universel de produit. Certains fabricants apposent plus d'un GTIN sur leurs formats de vente (p. ex. certains fournisseurs de solutés apposent un GTIN de produit (01), mais aussi un code-barres de numéro du lot précédé de la mention (10) et un code-barres de la date de péremption précédé de la mention (17)). L'utilisation de multiples codes-barres n'est pas pratique et oblige l'utilisateur à lire chacun des codes-barres avant de trouver une information précise.

Bien qu'une majorité d'intervenants soit en faveur d'une traçabilité accrue mentionnant le numéro de lot et la date de péremption du produit utilisé, cette traçabilité n'est pas possible à large échelle, étant donné que la mention de ces deux éléments n'est pas intégrée à l'étiquetage par code-barres des médicaments au Canada¹⁰. Une lecture visuelle et une retranscription de ces données sont inapplicables à l'échelle d'un département de pharmacie, compte tenu des milliers, voire des millions de doses dispensées. En outre, les intervenants du réseau de la santé ne demandent pas nécessairement une sérialisation par dose, parce qu'ils n'en voient pas réellement les avantages au quotidien.

Nous nous sommes intéressés à l'état des lieux en matière de traçabilité dans le cadre du circuit du médicament à l'échelle mondiale, comme aux États-Unis et en Europe, et à l'échelle locale, soit au Canada avec l'exemple d'un centre hospitalier universitaire québécois.

Méthode

Il s'agit d'une revue de la littérature de 1970 à nos jours. L'objectif principal est de situer les principales exigences réglementaires et normatives en matière de traçabilité du circuit du médicament aux États-Unis, en Europe et au Canada. L'objectif secondaire est d'illustrer les mesures de traçabilité en place au sein du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine au Québec.

Afin de déterminer les principales exigences réglementaires et normatives en matière de traçabilité du circuit du médicament aux États-Unis, en Europe et au Canada, nous avons consulté et extrait des sites web de la Food and Drug Administration, de l'European Medicine Agency et de Santé Canada des documents pertinents à partir de la stratégie de recherche suivante : [traçabilité, *traceability*, numéro de lot, *lot number*, date de péremption, *expiration date*, chaîne d'approvisionnement du médicament, *drug supply chain*, étiquetage, *labelling*, codes-barres, *barcode*, GTIN]. Nous avons effectué cette recherche sur PubMed, Google Scholar et Google. À partir des documents consultés, nous avons établi un fil chronologique des actes liés à la traçabilité du médicament de 1974 à 2016.

Afin d'illustrer les mesures de traçabilité en place au sein du CHU Sainte-Justine, en avril 2016, nous avons recensé par observation directe les différentes approches de gestion de la traçabilité. L'équipe de recherche a ensuite examiné les

possibilités envisagées dans les prochaines années en tenant compte des changements réglementaires, des améliorations de processus et des ajouts d'équipements.

Résultats

Le concept de traçabilité existe depuis l'Antiquité¹¹. Il a d'abord permis d'assurer la traçabilité des actes notariés au moyen de la signature authentique des parties, le lieu et la date. Le concept de traçabilité s'est précisé avec l'évolution de l'agriculture et des élevages. Il était nécessaire au 19^e siècle de marquer le bétail afin d'en identifier plus facilement le propriétaire. Plus tard, le marquage des bêtes a permis d'établir un lien entre certains animaux et les risques infectieux et de contamination. Dans le domaine de la santé et du médicament, le concept de traçabilité est apparu au 20^e siècle, et il a été mis en évidence dans plusieurs pays au début des années 90, notamment avec le scandale du sang contaminé¹². Le tableau présentant le profil chronologique des actes clés liés à l'histoire de la traçabilité du médicament est disponible en annexe.

Avec le développement d'organismes réglementaires entourant la recherche, la fabrication et la mise en marché, les éléments relatifs à la traçabilité ont inclus progressivement le nom du fabricant, le nom, le numéro de lot et la date de péremption des matières premières et des produits finis. Avec l'émergence de la contrefaçon médicamenteuse, l'idée d'une sérialisation (similaire à celle du numéro apposé sur un billet de banque) a fait son chemin, et l'industrie pharmaceutique fait la promotion d'une sérialisation par format ou par dose afin de faciliter la détection de médicaments contrefaits.

Le tableau présentant le profil des principales exigences réglementaires et normatives en matière de traçabilité du circuit du médicament aux États-Unis et en Europe est disponible en annexe.

Au Canada, les dispositions relatives à la traçabilité des médicaments reposent sur la *Loi sur les aliments et drogues*, sa réglementation et ses lignes directrices (p. ex. bonnes pratiques cliniques, bonnes pratiques de fabrication, bonnes pratiques de pharmacovigilance)^{7,8,13,14}. En ce qui concerne la recherche clinique et la fabrication, les éléments exigés en termes de traçabilité comportent le nom du fabricant, le nom du médicament, le numéro de lot et la date de péremption^{8,13,15}. Aucune sérialisation par format ou par dose n'est exigée bien qu'elle soit offerte par certains promoteurs en recherche clinique. Quant à l'étiquetage du médicament, il doit inclure notamment le nom du fabricant, le nom du médicament, la quantité, le numéro de lot et la date de péremption. Des codes-barres peuvent être apposés sur l'étiquette s'ils ne nuisent pas à sa conformité⁹. Si les fabricants sont tenus de tenir un registre de vente mentionnant les lots et les dates de péremption, cette obligation n'est pas applicable aux grossistes et aux pharmaciens d'établissements et d'officine. Il arrive toutefois qu'un grossiste soit en mesure de recevoir et de transmettre les données relatives aux numéros de lots et dates de péremption de stocks lorsque ces renseignements sont contenus dans une transaction électronique. Ainsi, lors d'un retrait du marché, le fabricant doit être en mesure d'aviser les pharmaciens du numéro de lot et de la date de péremption concernés. Toutefois, le pharmacien procédant à ce retrait doit faire un examen visuel des stocks résiduels sans prise en compte des stocks dispensés.

En 2008, Lovis propose une revue de littérature sur la traçabilité dans le domaine de la santé⁵. Bien que les premiers articles scientifiques publiés aient été recensés dès 1967, l'auteur note un essor à partir des années 2000. De tous les articles recensés, la majorité provient des États-Unis contre un seul du Canada. L'auteur confirme le besoin croissant d'assurer la traçabilité des personnes et des biens, dont les médicaments, dans le circuit hospitalier malgré les nombreux défis et obstacles. Il détermine huit avantages offerts par une traçabilité adéquate en santé, soit l'amélioration de l'efficacité de la chaîne logistique, la prévention des erreurs, les enjeux de santé publique, les enquêtes médicolégales, la recherche et l'épidémiologie clinique, la gestion de processus, la facturation et la prévention de la contrefaçon. En outre, l'auteur souligne plusieurs enjeux d'ordre éthique, politique, pratique et technologique.

Dans la littérature, on retrouve peu de données sur la traçabilité appliquée spécifiquement au circuit du médicament. Quelques fabricants de médicaments ont eu recours à la détection par radiofréquence afin d'accroître la traçabilité de certains produits, de la production à la dispensation par le pharmacien (p. ex. Viagra^{MD} Pfizer)^{16,17}. Quelques auteurs soulignent l'importance de la traçabilité dans le cadre d'audits de pratique¹⁸. Martinez-Pérez et coll. illustrent la mise en place d'un suivi de la traçabilité en utilisant la détection par radiofréquence^{19,20}. Méthot et coll. rappellent l'importance d'assurer la traçabilité de toutes les doses de médicaments dispensées dans le cadre de la recherche clinique²¹.

Enfin, le tableau I illustre les mesures de traçabilité en place au sein de notre établissement et présente la description et le profil des éléments tracés pour les soins usuels offerts aux patients et en recherche clinique au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. La traçabilité est possible sans

que les données de traçabilité ne soient accessibles en temps réel pour un usager. Par exemple, l'ensachage de formes orales solides ne permet pas toujours la mention du nom du fabricant sur le sachet. Toutefois, la mention du numéro de lot et de la date de péremption d'une dose donnée sur un sachet permet de retrouver le nom du fabricant en consultant la base de données de l'ensacheuse.

De façon générale, il est possible de tracer le nom du produit et la quantité utilisée tout au long du circuit du médicament. Le nom du fabricant est généralement traçable à la pharmacie, mais il ne l'est pas au chevet du patient. Les numéros de lots et la date de péremption peuvent être tracés lorsqu'il s'agit d'une préparation magistrale. Une application web locale permet de lire systématiquement les codes-barres GTIN du produit commercial et d'inscrire le numéro de lot et la date de péremption du fabricant pour chaque dose de préparations magistrales stériles et non stériles. En oncologie, un module web permet d'indiquer la date et l'heure de réception à la pharmacie et de début d'utilisation de chaque médicament, ainsi que le numéro du lot et la date de péremption. Ce module permet de répondre aux exigences de traçabilité en recherche clinique, mais il offre les mêmes renseignements pour les soins usuels. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une traçabilité à la dose, chaque dose administrée comporte elle aussi une date et une heure d'administration et un appariage des données est possible en tout temps étant donné l'archivage de l'historique de toutes les réceptions et utilisations. À la différence des soins usuels prodigués aux patients, la recherche clinique exige une traçabilité complète, comportant le nom du fabricant, le nom du produit, la quantité, le numéro de lot, la date de péremption. De plus en plus de protocoles de recherche prévoient un numéro de sérialisation par dose. Lorsque ce numéro de sérialisation est disponible en recherche clinique, il doit être systématiquement tracé.

Tableau I. Description et éléments tracés pour les soins usuels offerts aux patients et en recherche clinique au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (2016)

Documents utilisés dans le circuit du médicament et étapes importantes	Médicaments utilisés pour les soins usuels aux patients					Médicaments utilisés dans le cadre d'un protocole de recherche clinique				
	Fabricant	Nom du produit et quantité	Lot	Péremption	Sérialisation	Fabricant	Nom du produit et quantité	Lot	Péremption	Sérialisation
Bon de commande	T	T	A	A	A	T	T	A	A	A
Bon de réception	T	T	CP	CP	A	T	T	T	T	CP
Reconditionnement (p. ex. ensachage)	T	T	T	T	A	T	T	T	T	CP
Préparations magistrales non stériles	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
Préparations magistrales stériles	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
Étiquette de dispensation pour le personnel soignant ou le patient	A	T	A	CP	A	A	T	T	T	CP
Mention à la FADM si administration à un patient hospitalisé	A	T	A	CP	A	A	T	A	A	A
Description du retour à la pharmacie	A	A	A	A	A	T	T	T	T	CP
Description du retour au fabricant	A	A	A	A	A	T	T	T	T	CP
Décompte T + CP	5/9	7/9	4/9	6/9	2/9	7/9	9/9	7/9	7/9	7/9

Abréviations : A : aucun produit; CP : certains produits; FADM : Feuille d'administration des médicaments; T : tous les produits

Discussion

Cette revue de la littérature présente un état des lieux de la traçabilité des médicaments. Les États-Unis et la communauté européenne ont fait le choix de sécuriser leur circuit du médicament en introduisant le concept de sérialisation, ce qui facilitait la traçabilité complète du médicament. Les Américains ont fait le choix de sérialiser chaque dose de médicaments tandis que les Européens ont choisi de sérialiser chaque format de médicaments. Cette différence n'est pas étonnante compte tenu des modes de dispensation propres à chaque environnement juridique. Aux États-Unis, la distribution unitaire quotidienne de médicaments est largement répandue et les organismes de certification, les cliniciens et les patients s'attendent à cette sérialisation par dose. Aux États-Unis encore, une majorité d'établissements utilisent des lecteurs de code-barres pour confirmer l'identité de l'intervenant de santé et du patient ainsi que le nom du médicament à administrer. Le remplacement des codes-barres 1D (c.-à-d. numéro GTIN sans numéro de lot et date de péremption) par des codes-barres 2D avec lot et péremption nécessite le remplacement des lecteurs, mais ne change pas le processus de soins infirmiers. La décision de sérialiser chaque dose de médicament n'est sans doute pas étrangère à l'épidémie de méningites fongiques survenue dans 20 États américains en 2012-2013. Cette contamination fongique de trois lots de préparations magistrales du New England Compounding Center (novembre 2012, décembre 2012, février 2013) a infecté 753 patients, dont 64 sont décédés²².

En Europe, la distribution globale est encore largement pratiquée et la pharmacie dispense souvent le médicament aux unités de soins en format plutôt qu'en dose. Il revient au personnel soignant de prélever la dose requise à partir d'une feuille d'administration de médicaments en version papier ou électronique issue de retranscriptions manuscrites ou d'un prescripteur électronique. La sérialisation du format apparaît suffisante compte tenu du nombre limité d'établissements ayant recours à la distribution unitaire nominative.

Au Canada, force est de constater un retard législatif. À notre connaissance, les travaux menés jusqu'à maintenant ne permettent que l'utilisation conforme de code-barres 1D de type GTIN permettant l'identification du produit.

Notre revue met en évidence un nombre très limité d'articles relatifs à la traçabilité des médicaments et particulièrement en établissement de santé. Bien que les pharmaciens soient conscients de l'utilité d'assurer une pleine traçabilité des doses de médicaments achetées, préparées, validées et dispensées tant à l'officine qu'à l'hôpital, il apparaît peu réaliste d'atteindre cet objectif sans exigence juridique et sans une utilisation plus optimale des technologies.

Au centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, des efforts ont été faits pour satisfaire aux exigences en matière de traçabilité et même pour les surpasser. Nous pensons utile de faire connaître ces initiatives afin de contribuer à accroître l'intérêt pour ces solutions pratiques et de favoriser leur déploiement. S'il est possible d'assurer manuellement une traçabilité complète de tous les éléments décrits précédemment en recherche clinique compte tenu du nombre circonscrit de protocoles et de doses dispensées, il est insensé de penser

pouvoir assurer une traçabilité complète de toutes les doses de médicaments en indiquant les numéros de lots et les dates de péremption à toutes les étapes du circuit du médicament, et ce, sans codes-barres 2D, qui comportent le numéro de lot, la date de péremption, probablement un numéro de sérialisation lié à une banque de données, des outils logiciels et des lecteurs codes-barres. En outre, on peut envisager le réétiquetage local avec code-barres 2D complet, lorsque cela sera possible. Les départements de pharmacie qui procèdent au réemballage de médicaments aux fins de dispensation par robot peuvent accroître leur capacité de traçabilité. Ainsi, nos travaux ont mis en évidence l'état actuel de la situation et le chemin à parcourir. De plus, cette revue de la littérature a démontré la nécessité de discuter avec les fournisseurs de logiciels informatiques afin d'améliorer nos processus de traçabilité et d'informatisation. Par exemple, la mise en place d'une interface bidirectionnelle entre un grossiste et un établissement de santé devrait prévoir l'échange des numéros de lots et des dates de péremption lors de transactions, lorsque cette pratique sera applicable. Les logiciels utilisés en soutien aux préparations magistrales devraient permettre, le cas échéant, l'inscription manuelle ou par lecture de code-barres conformes indiquant les numéros de lots et dates de péremption. L'utilisation de l'identification par radioétiquette devrait être envisagée pour certains éléments du circuit du médicament, étant donné que les radioétiquettes permettent la sérialisation et la référence à une base de données comportant tous les éléments de traçabilité.

Cette réflexion vise en somme à sensibiliser les pharmaciens hospitaliers canadiens à l'évolution législative aux États-Unis et en Europe portant sur la traçabilité et ses enjeux. Bien que le Canada accuse un retard législatif, il est raisonnable de penser que les changements apportés au marché américain profiteront rapidement au marché canadien si les intervenants requièrent un accès comparable à ces codes-barres 2D et à la sérialisation par dose de médicaments.

Conclusion

Les États-Unis et l'Europe ont adopté des changements législatifs importants qui obligent le recours au code-barres 2D indiquant le numéro de lot et la date de péremption pour assurer la traçabilité du médicament. Le Canada accuse un retard et n'exige pour le moment que le code-barres 1D. En outre, cette revue de la littérature jumelée à l'observation du fonctionnement du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine montre qu'il est possible d'assurer la traçabilité en recherche, mais qu'il est difficile de l'implanter à large échelle en soins usuels.

Annexe

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

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Références

1. Office québécois de la langue française. Grand dictionnaire terminologique. Traçabilité. [en ligne] http://www.granddictionnaire.com/ficheOqlf.aspx?ld_Fiche=8369893 (site visité le 31 mars 2016).
2. Groupe de travail sur l'introduction de systèmes automatisés et robotisés utilisés pour la distribution des médicaments dans les établissements de santé au Québec. Les systèmes automatisés et robotisés utilisés pour la distribution des médicaments dans les établissements de santé au Québec. Rapport et recommandations du groupe de travail. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/t/documentation/2005/05-719-01.pdf> (site visité le 31 mars 2016).
3. Ordre des pharmaciens du Québec. Normes de pratique et lignes directrices. [en ligne] <http://www.opq.org/fr-CA/publications/normes-de-pratique-et-lignes-directrices/> (site visité le 31 mars 2016).
4. Agrément Canada Gestion des médicaments. [en ligne] <https://accreditation.ca/fr/gestion-des-m%C3%A9dicaments> (site visité le 31 mars 2016).
5. Lovis C. Traceability in healthcare: crossing boundaries. *Yearb Med Inform* 2008;105-13.
6. Santé Canada. Politique sur les produits de santé de contrefaçon (POL-0048). [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/activit/pol_0048_counterfeit-contrefaçon-fra.php (site visité le 31 mars 2016).
7. Santé Canada. Bonnes pratiques cliniques. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/clin-pract-prat/index-fra.php> (site visité le 31 mars 2016).
8. Santé Canada. Lignes directrices sur les bonnes pratiques de pharmacovigilance. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0102_gvp-fra.php (site visité le 31 mars 2016).
9. Santé Canada. Ligne directrice – Étiquetage des médicaments pharmaceutiques destinés à l'usage humain. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/label_guide_ld-fra.php (site visité le 31 mars 2016).
10. Institut canadien pour la sécurité des patients. La codification à barres permet de franchir une étape de plus vers une utilisation plus sécuritaire des médicaments au Canada [en ligne] https://www.ismp-canada.org/fr/codage_barres/download/codification_barres_presse_fev2010.pdf (site visité le 10 avril 2016).
11. Blancou J. A history of the traceability of animals and animal products. *Rev Sci Tech* 2001;20:413-25.
12. Zénova A, Paulhus C. Le scandale du sang contaminé. *Radio-Canada*. [en ligne] <http://ici.radio-canada.ca/nouvelles/dossiers/sang/> (site visité le 31 mars 2016).
13. Santé Canada. Bonnes pratiques de fabrication. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/index-fra.php> (site visité le 15 août 2016).
14. Gouvernement du Canada. Loi sur les aliments et drogues (L.C.R. (1985), ch. F-27). [en ligne] <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/f-27/> (site visité le 18 août 2016).
15. Gouvernement du Canada. Règlement sur les aliments et drogues, C.R.C., ch. 870, C.05.001. [en ligne] http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,_ch._870/page-121.html#h-255 (site visité le 17 août 2016).
16. Taylor D. RFID in the pharmaceutical industry: addressing counterfeits with technology. *J Med Syst* 2014;38:141.
17. Gohring N. Pfizer to use RFID tags on Viagra to prevent fakes. *Computerworld*. Jan 9th, 2006. [en ligne] <http://www.computerworld.com/article/2561273/enterprise-resource-planning/pfizer-to-use-rfid-tags-on-viagra-to-prevent-fakes.html> (site visité le 17 août 2016).
18. Veyrier M, Bachalat N, Guenegou AL, Anne B, Leglise P, Huchon Becel D. Securing the therapy management during the leave permissions for the elderly patients. *Ann Pharm Fr* 2016;74:212-21.
19. Martínez Pérez M, Cabrero-Canosa M, Vizoso Hermida J, Carrajo García L, Llamas Gómez D, Vázquez González G et coll. Application of RFID technology in patient tracking and medication traceability in emergency care. *J Med Syst* 2012;36:3983-93.
20. Martínez Pérez M, Vázquez González G, Dafonte C. Safety and traceability in patient healthcare through the integration of RFID technology for intravenous mixtures in the prescription-validation-elaboration-dispensation-administration circuit to day hospital patients. *Sensors (Basel)* 2016;16:1-23.
21. Méthot J, Brisson D, Gaudet D. On-site management of investigational products and drug delivery systems in conformity with Good Clinical Practices (GCPs). *Clinical Trials* 2012;9:265-71.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Multistate outbreak of fungal meningitis and other infections [en ligne] <http://www.cdc.gov/hai/outbreaks/meningitis.html> (site visité le 31 mars 2016).

Abstract

Objective: To situate the main regulatory and normative requirements concerning traceability in the medication circuit in the United States, Europe and Canada. The secondary objective was to present the traceability measures in place at Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine in Quebec.

Background: The emergence of drug counterfeiting and the updating of clinical research requirements have led to an overhaul of the normative framework for drug traceability.

Results: The United States and Europe have stricter regulatory requirement than Canada. To secure the medication circuit, the United States has adopted dose serialization, whereas Europe requires package serialization. Drug traceability is based on the serialization of each dose or package, where the following are entered into a database: a unique number, the drug's name, the manufacturer's name, the lot number and the expiry date. This serialization can be supported by radiofrequency or 2D barcode identification, which entails significant costs. No serialization is required in Canada, only paper log books. Traceability initiatives have started at the Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine.

Conclusion: The United States and Europe have adopted legislative changes requiring the use of 2D barcodes to ensure drug traceability, including the lot number and expiry date. At this point in time, only 1-D barcodes are required in Canada. Traceability can be provided in a research context, but it is difficult to institute in the context of usual care.

Keywords: Clinical research, distribution, medication circuit, serialization, traceability

Profil de consommation des antimicrobiens en pédiatrie de 2010-2011 à 2014-2015 : l'expérience d'un centre hospitalier universitaire

Camille Cotteret^{1,2}, Hélène Roy³, B.Pharm., M.Sc., Denis Lebel⁴, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Philippe Ovetchkine⁵, MD, Jean-François Bussières^{6,7}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Candidate au D.Pharm. au moment de la rédaction de l'article, Université de Paris Descartes, France;

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

³Pharmacienne, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, Adjoint aux soins pharmaceutiques, à l'enseignement et la recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁵Médecin, Département de pédiatrie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁶Pharmacien, Chef, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁷Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 10 août 2016; Accepté après révision le 15 septembre 2016

Résumé

Objectif : Décrire et commenter l'évolution de la consommation d'antimicrobiens en pédiatrie au sein d'un centre hospitalier universitaire de 2010-2011 à 2014-2015.

Méthode : Il s'agit d'une étude descriptive, transversale et rétrospective. Nous avons calculé les doses définies journalières/1000 jours-présence et le nombre de jours de traitement/1000 jours-présence pour tous les antimicrobiens et pour chaque année financière de l'étude. Le calcul des ratios entre l'année 2010-2011 et l'année 2014-2015 permet de mesurer l'évolution de la consommation.

Résultats : Durant la période de l'étude, on compte 54 093 admissions et 407 481 jours-présence. On note l'augmentation de la consommation de pipéracilline/tazobactam (ratio respectivement de 2,1 et 2 pour les doses définies journalières/1000 jours-présence et le nombre de jours de traitement/1000 jours-présence), des antituberculeux (ratios : 1,2 et 1,5), des antiviraux (ratio : 1,4 pour le nombre de jours de traitement/1000 jours-présence) et du linézolide (ratio : 5,7 pour le nombre de jours de traitement/1000 jours-présence). L'hémo-oncologie, les soins intensifs et la chirurgie sont les unités de soins les plus consommatrices d'antimicrobiens.

Conclusion : Cette étude descriptive transversale conclut à la stabilité du profil de la consommation des antimicrobiens en pédiatrie de 2010-2011 à 2014-2015 avec toutefois des variations de consommation spécifiques à certains antimicrobiens.

Mots-clés : Antibio-gouvernance, antimicrobiens, doses définies journalières, nombre de jours de traitement, pédiatrie

Introduction

Depuis quelques décennies, on s'intéresse à la consommation des antimicrobiens et aux meilleurs indicateurs possible, capables de décrire les variations de cette consommation¹. Au départ, l'intérêt était principalement économique et visait à encadrer l'utilisation de nouveaux antimicrobiens émergents (p. ex. : premiers antibiotiques à large spectre, émergence des antifongiques). Avec le temps, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plusieurs organismes de santé publique, des équipes de recherche et des cliniciens ont noté l'émergence de résistances aux antimicrobiens, et ils ont associé cette résistance notamment à la consommation des antimicrobiens. En 2014, l'OMS a publié un premier rapport

global sur la résistance aux antimicrobiens, en faisant de ce problème l'une de ses priorités d'action².

Plusieurs organismes militent pour la surveillance de l'utilisation des antimicrobiens. De nombreuses sociétés savantes recommandent la mise en place d'un programme de gestion des antimicrobiens³⁻⁷. Au Canada, Agrément Canada a fait de la gestion des antimicrobiens une pratique organisationnelle requise depuis 2013⁸. Tous ces organismes recommandent notamment de se doter d'un outil de surveillance de la consommation des antimicrobiens basé sur le nombre de doses définies journalières par jour-présence et le nombre de jours de traitement par jour-présence⁹. Au Québec, une circulaire administrative exige, depuis 2011, la

mise en œuvre d'un programme de surveillance de l'usage des antibiotiques en établissement de santé¹⁰. Les données recueillies localement, au sein de chaque établissement, ne sont toutefois pas encore recueillies et exploitées par le ministère de la Santé et des Services sociaux à des fins d'analyse et de diffusion. Quelques fabricants de logiciels vendent des solutions facilitant l'extraction des données de consommation d'antimicrobiens au sein des établissements de santé canadiens tandis que d'autres établissements produisent eux-mêmes ces rapports à partir des dossiers pharmacologiques informatisés.

Afin d'optimiser le bon usage des antimicrobiens et d'encourager les analyses comparatives entre établissements et patientèles, nous nous sommes intéressés à l'analyse de la consommation des antimicrobiens en pédiatrie.

Méthode

Il s'agit d'une étude descriptive, transversale et rétrospective. L'objectif principal est de décrire et de commenter l'évolution de la consommation d'antimicrobiens au sein d'un centre hospitalier universitaire (CHU) durant une période de cinq ans de 2010-2011 à 2014-2015.

L'étude a été menée au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, qui compte 500 lits. Toutes les doses d'antimicrobiens systémiques dispensées aux patients hospitalisés en pédiatrie entre le 1^{er} avril 2010 et le 31 mars 2015 ont été incluses. Ont été exclues, les doses d'antirétroviraux, d'antiparasitaires, d'antimicrobiens administrées par nébulisation ou voie topique ainsi que toutes les doses d'antimicrobiens de la patientèle d'obstétrique-gynécologie. Le protocole de recherche a été approuvé par le comité d'éthique de l'Hôpital.

Les données de consommation d'antimicrobiens ont été extraites du dossier pharmacologique informatisé des patients (GesphaRx^{MD}, CGSI TI, Québec, Qc, Canada). Les doses sont dispensées de façon quotidienne. Une dose d'antimicrobiens dispensée n'est pas forcément administrée lorsque le traitement cesse en cours d'hospitalisation.

À partir des données de consommation, nous avons établi le profil du nombre de doses définies journalières et du nombre de jours de traitement par antimicrobien, par unité de soins et globalement¹¹. Nous avons utilisé les doses définies journalières de référence proposées par l'OMS¹². Les données sur les antimicrobiens, dont la dose définie journalière de référence n'était pas disponible pour la voie administrée, n'ont pas été extraites. Nous avons établi des conversions basées sur la littérature médicale pour les antimicrobiens dont la dose définie journalière de référence n'avait pas la même unité de mesure que les formats utilisés à l'hôpital.

Afin d'établir le profil de consommation par antimicrobien, nous avons calculé le nombre de doses définies journalières et le nombre de jours de traitement par 1000 jours-présence. Le nombre de jours-présence a été extrait du profil statistique des admissions de l'établissement. Le profil de consommation a été établi par antimicrobien, par unité de soins et par année. Enfin, pour décrire l'évolution de la consommation, nous avons établi un ratio du nombre de doses définies journalières/1000 jour-présence entre 2014-2015 et 2010-2011 (écart sur une période de cinq ans). Nous avons

procédé de la même manière pour le nombre de jours de traitement/1000 jours-présence. Un ratio inférieur à 0,8 ou supérieur à 1,2 (soit une variation d'au moins 20 %) est considéré comme étant important et nécessitant une évaluation du comité de gestion des antimicrobiens, pour faire en sorte que la variation soit connue et expliquée. Nous avons établi des statistiques descriptives et calculé le coefficient de corrélation.

Résultats

La description du profil de consommation des antimicrobiens portait sur cinq exercices financiers consécutifs de 2010-2011 à 2014-2015 et incluait 53 antibiotiques, 10 antiviraux et huit antifongiques. Le tableau I regroupe le nombre d'admissions, de journées d'hospitalisation, de doses définies journalières et de jours de traitement aux antimicrobiens durant la période de l'étude.

De 2010-2011 à 2014-2015, il n'existe aucune différence importante de consommation en doses définies journalières/1000 jours-présence par classe d'antibiotiques, d'antifongiques et d'antiviraux (tableau II). Toutefois, on a noté des augmentations importantes de consommation de 18 antimicrobiens. L'augmentation la plus importante en valeur absolue s'est produite pour l'association pipéracilline/tazobactam. En termes de ratio (2015/2010), l'augmentation la plus importante a été observée pour le valganciclovir (ratio = 12,5). On a noté des baisses importantes de consommation pour presque autant d'antimicrobiens. La plus importante diminution en valeur absolue concernait la gentamicine et en termes de ratio le céfuroxime et l'itraconazole (ratio = 0,2).

De 2010-2011 à 2014-2015, on n'a pas noté de différence importante de consommation en nombre de jours de traitement/1000 jours-présence par classe d'antibiotiques et d'antifongiques (tableau III). La consommation d'antiviraux a augmenté de façon importante entre 2010-2011 et 2014-2015 (ratio = 1,4). On a noté des hausses importantes de consommation de 20 antimicrobiens, dont 15 communs à ceux observés avec la mesure des doses définies journalières/1000 jours-présence. L'augmentation la plus importante en valeur absolue touchait l'association pipéracilline/tazobactam et en termes de ratio (2015/2010) le valganciclovir (ratio = 17,2). On a noté des baisses importantes de la consommation de presque autant

Tableau I. Profil de consommation des antimicrobiens pour la période à l'étude

	Admissions	Nombre de jours- présence	Doses définies journalières	Nombre de jours de traitement
2010-2011			54 288	90 376
2011-2012			58 146	96 537
2012-2013			53 261	87 360
2013-2014			50 369	80 809
2014-2015			54 555	80 134
Total	54 093	407 481	270 619	435 216
Moyenne/an	10 818	81 496	54 124	87 043

d'antimicrobiens. La plus importante diminution en valeur absolue concernait la gentamicine et en termes de ratio le céfuroxime et l'itraconazole (ratio = 0,2).

Le tableau IV présente le profil de consommation en doses définies journalières/1000 jours-présence par unité de soins de 2010-2011 à 2014-2015. De 2010-2011 à 2014-2015, on n'a pas noté de variations importantes dans les sept unités de soins présentés.

La figure 1 présente le profil des ratios de consommation entre 2014-2015 et 2010-2011 par classe d'antimicrobiens.

Tableau II. Profil de consommation par antimicrobien de 2010-2011 à 2014-2015

Antimicrobiens	Consommation en DDJ/1000JP					Ratios 2015/ 2010
	2010 -2011	2011 -2012	2012 -2013	2013 -2014	2014 -2015	
Antibiotiques						
Amikacine	0,4	2,9	1,8	0,0	0,3	0,8
Amoxicilline	28,5	28,4	30,7	37,6	42,4	1,5
Amoxicilline + acide clavulanique	13,4	19,6	18,2	20,2	21,5	1,6
Ampicilline	62,7	68,6	70,6	62,6	73,8	1,2
Azithromycine	1,6	3,1	10,1	7,8	4,9	3,0
Aztréonam	0,0	2,4	0,3	0,0	0,3	NA
Céfaclor	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
Céfadroxil	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,6
Céfazoline	32,3	33,8	32,5	36,9	40,0	1,2
Céfépime	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	NA
Céfixime	1,3	1,9	1,8	2,2	0,7	0,5
Céfotaxime	22,9	31,1	38,7	43,9	37,7	1,6
Céfoxitine	2,5	2,6	3,1	3,4	2,8	1,1
Cefprozil	1,6	1,1	1,2	1,0	1,2	0,8
Ceftazidime	27,4	26,3	23,2	21,5	19,9	0,7
Ceftriaxone	14,2	15,2	7,0	8,4	8,5	0,6
Céfuroxime	4,0	2,4	0,8	1,1	0,8	0,2
Céphalexine	7,1	8,7	9,0	11,7	10,9	1,5
Ciprofloxacine	25,9	23,2	26,6	14,6	18,9	0,7
Clarithromycine	13,4	14,5	9,7	9,3	8,7	0,6
Clindamycine	13,3	16,9	13,4	14,2	13,0	1,0
Cloxacilline	33,3	45,0	30,9	37,0	38,9	1,2
Colistiméthate	0,0	1,0	1,6	0,0	0,5	NA
Dapsone	0,0	0,3	0,0	0,0	0,5	NA
Daptomycine	0,0	0,6	0,3	0,1	0,0	NA
Doxycycline	3,3	4,0	0,5	1,2	1,0	0,3
Érythromycine	0,2	0,1	0,1	0,2	0,0	0,1
Éthambutol	1,0	1,3	1,6	2,0	0,6	0,6
Gentamicine	21,5	18,4	19,7	16,7	8,5	0,4
Imipénème	0,1	0,1	0,7	0,0	0,0	0,0
Isoniazide	1,4	2,1	3,1	1,2	1,6	1,2

Lévofloxacine	5,0	5,2	7,0	6,0	8,5	1,7
Linézolide	1,8	3,7	14,4	0,9	1,0	0,6
Méropénème	16,4	24,8	21,8	17,3	29,7	1,8
Métronidazole	14,6	12,0	11,9	10,8	12,4	0,8
Moxifloxacine	0,0	0,9	0,8	1,6	0,2	NA
Nitrofurantoïne	1,9	1,4	0,6	0,3	0,5	0,3
Pénicilline G	6,6	7,2	7,4	6,6	6,9	1,0
Pénicilline V	1,8	2,0	1,1	1,0	1,4	0,8
Pipéracilline	2,1	1,4	1,7	1,4	0,4	0,2
Pipéracilline + tazobactam	17,1	18,4	29,9	33,6	36,7	2,1
Pyrazinamide	1,1	1,0	0,5	0,4	1,0	0,9
Rifabutine	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	NA
Rifampicine	2,7	2,3	2,4	2,6	4,3	1,6
Sulfadiazine	0,7	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Sulfasalazine	0,0	0,2	0,2	0,1	0,1	8,1
Tétracycline	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	NA
Ticarcilline + acide clavulanique	30,0	26,1	14,6	6,4	1,2	0,0
Tigécycline	0,1	1,0	2,1	0,0	1,4	12,1
Tobramycine	65,7	58,5	47,6	43,7	47,9	0,7
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	9,8	11,0	8,1	7,8	8,1	0,8
Vancomycine	42,4	47,8	39,3	39,0	36,2	0,9
Total pour les antibiotiques	553,5	601,3	568,5	535,1	555,9	1,0

Antiviraux						
Acyclovir IV	3,5	3,9	3,4	3,8	4,3	1,2
Acyclovir PO	0,2	0,8	1,5	0,9	0,8	4,5
Cidofovir	2,7	0,8	8,4	12,5	1,1	0,4
Famciclovir	19,2	24,4	16,5	12,9	13,7	0,7
Foscarnet	0,3	0,9	0,4	0,5	0,0	0,1
Ganciclovir	1,2	1,4	2,3	1,8	4,2	3,6
Oseltamivir	0,9	0,5	1,2	4,8	3,7	4,3
Ribavirine	0,4	0,1	0,1	0,5	0,0	0,0
Valacyclovir	0,2	0,1	0,3	0,6	0,3	1,8
Valganciclovir	0,4	1,0	0,5	1,1	4,7	12,5
Total pour les antiviraux	28,9	33,9	34,7	39,3	32,8	1,1

Antifongiques						
Fungizone	0,4	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1
Ambisome	5,1	3,5	3,4	3,6	3,9	0,8
Caspofungine	3,5	12,2	14,8	14,3	18,4	5,3
Fluconazole	40,7	29,0	31,5	35,4	36,2	0,9
Itraconazole	1,7	1,8	2,4	1,4	0,7	0,4
Mébendazole	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	2,4
Posaconazole	0,9	0,5	0,3	0,9	0,5	0,6
Voriconazole	7,3	10,6	5,1	6,8	3,5	0,5
Total pour les antifongiques	59,5	57,8	57,6	62,6	63,4	1,1
Total pour tous les antimicrobiens	642	693	660	637	652	1,0

Abréviations : DDJ : doses définies journalières; JP : jours-présence

Tableau III. Profil de consommation par antimicrobien de 2010-2011 à 2014-2015

Antimicrobiens	Consommation en NJT/1000JP					Ratios 2015/2010
	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	
Antibiotiques						
Amikacine	0,8	3,0	1,8	0,1	0,4	0,5
Amoxicilline	34,8	34,4	38,1	45,6	53,4	1,5
Amoxicilline + acide clavulanique	13,4	17,7	15,8	17,5	19,0	1,4
Ampicilline	93,3	96,6	92,7	86,4	87,5	0,9
Azithromycine	2,7	3,8	9,3	6,3	5,0	1,9
Aztréonam	0,0	1,2	0,2	0,0	0,1	NA
Céfaclor	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Céfadroxil	0,1	0,2	0,0	0,2	0,1	1,0
Céfazoline	50,7	51,7	51,2	58,1	60,5	1,2
Céfépime	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	NA
Céfixime	1,9	3,6	3,2	4,9	1,5	0,8
Céfotaxime	38,7	50,9	57,2	61,9	60,1	1,6
Céfoxitine	6,8	6,1	8,1	7,3	7,2	1,1
Cefprozil	3,2	2,2	2,5	2,3	2,4	0,7
Ceftazidime	26,2	24,9	24,7	17,8	18,0	0,7
Ceftriaxone	25,1	26,1	14,9	16,9	16,7	0,7
Céfuroxime	5,4	3,3	1,4	1,4	0,9	0,2
Céphalexine	12,3	13,2	14,1	16,6	18,4	1,5
Ciprofloxacine	21,6	20,2	24,8	14,7	17,2	0,8
Clarithromyine	16,5	18,4	13,3	12,0	11,5	0,7
Clindamycine	23,3	29,9	27,3	30,0	25,3	0,9
Cloxacilline	26,1	29,2	22,6	25,9	26,5	1,0
Colistiméthate	0,0	0,9	1,7	0,0	0,4	0,3
Dapsone	0,0	0,3	0,0	0,0	0,2	NA
Daptomycine	0,0	0,4	0,4	0,1	0,1	NA
Doxycycline	2,2	2,3	0,5	1,5	0,9	0,4
Érythromycine	1,7	0,6	0,3	2,7	0,1	0,1
Éthambutol	1,5	1,4	1,9	2,8	1,8	1,2
Gentamicine	85,0	76,9	76,6	72,9	44,7	0,5
Imipénème	0,0	0,1	1,0	0,0	0,0	0,0
Isoniazide	1,8	2,2	2,4	1,5	2,6	1,5
Lévofloxacine	4,5	5,1	8,7	8,6	11,9	2,6
Linézolide	2,1	4,0	10,3	11,2	12,1	5,7
Méropénem	19,0	25,0	23,1	18,3	29,1	1,5
Métronidazole	23,3	21,2	20,0	18,6	21,3	0,9
Moxifloxacine	0,0	0,9	0,8	1,6	0,2	NA
Nitrofurantoïne	4,9	4,3	2,0	1,2	1,9	0,4
Pénicilline G	5,9	6,3	6,2	7,8	5,4	0,9
Pénicilline V	5,1	6,5	3,9	2,8	4,1	0,8
Pipéracilline	3,8	3,1	2,9	2,1	1,2	0,3
Pipéracilline + tazobactam	38,4	41,8	66,2	79,6	77,8	2,0

Tableau III. Profil de consommation par antimicrobien de 2010-2011 à 2014-2015 (suite)

Pyrazinamide	1,4	0,8	1,0	1,0	1,8	1,3
Rifabutine	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	NA
Rifampicine	4,2	3,5	3,8	5,4	6,7	1,6
Sulfadiazine	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Sulfasalasine	0,1	0,2	0,2	0,1	0,3	5,5
Tétracycline	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	NA
Ticarilline + ac clav	58,3	54,9	31,1	10,8	1,3	0,0
Tigécycline	0,1	1,0	2,4	0,0	1,5	12,2
Tobramycine	82,7	79,4	66,1	57,9	66,7	0,8
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	98,0	111,8	90,0	86,1	81,7	0,8
Vancomycine	80,3	95,2	71,1	63,0	59,0	0,7
Total pour les antibiotiques	927,5	987,3	917,7	867,6	866,2	0,9
Antiviraux						
Acyclovir IV	22,2	25,0	26,9	22,0	25,0	1,1
Acyclovir PO	0,8	3,4	6,3	3,6	3,7	4,8
Cidofovir	0,5	0,5	1,4	3,0	1,3	2,4
Famciclovir	20,6	27,3	19,1	18,6	18,5	0,9
Foscarnet	0,1	1,3	1,8	1,9	0,1	0,4
Ganciclovir	2,5	3,1	5,7	3,6	7,2	2,8
Oseltamivir	1,5	0,8	2,4	8,7	6,3	4,3
Ribavirine	0,9	0,3	0,5	1,7	0,0	0,0
Valacyclovir	0,2	0,2	0,5	1,1	0,7	3,7
Valganciclovir	0,3	1,3	1,7	1,1	5,8	17,2
Total pour les antiviraux	49,8	63,2	66,2	65,5	68,5	1,4
Antifongiques						
Fungizone	1,9	0,4	0,3	0,7	0,6	0,3
Ambisome	10,5	5,6	6,1	5,5	4,6	0,4
Caspofungine	4,8	15,1	20,9	20,5	22,6	4,7
Fluconazole	63,6	66,5	64,5	69,9	64,3	1,0
Itraconazole	1,8	1,6	2,0	1,0	0,4	0,2
Mébendazole	0,1	0,1	0,0	0,0	0,2	1,4
Posaconazole	1,5	1,1	0,4	1,7	1,0	0,7
Voriconazole	6,7	9,4	6,0	5,3	4,0	0,6
Total pour les antifongiques	90,9	99,8	100,1	104,7	97,7	1,1
Total pour tous les antimicrobiens	1068	1150	1084	1039	1033	1,0

Abréviations : NJT : nombre de jours de traitement; JP : jours-présence

Discussion

Cette étude descriptive, transversale et rétrospective a mis en évidence le profil de consommation des antimicrobiens en pédiatrie au sein d'un CHU mère-enfant canadien. Ces données ont été analysées dans le cadre de notre programme d'antibiogouvernance (appelé localement depuis plus de

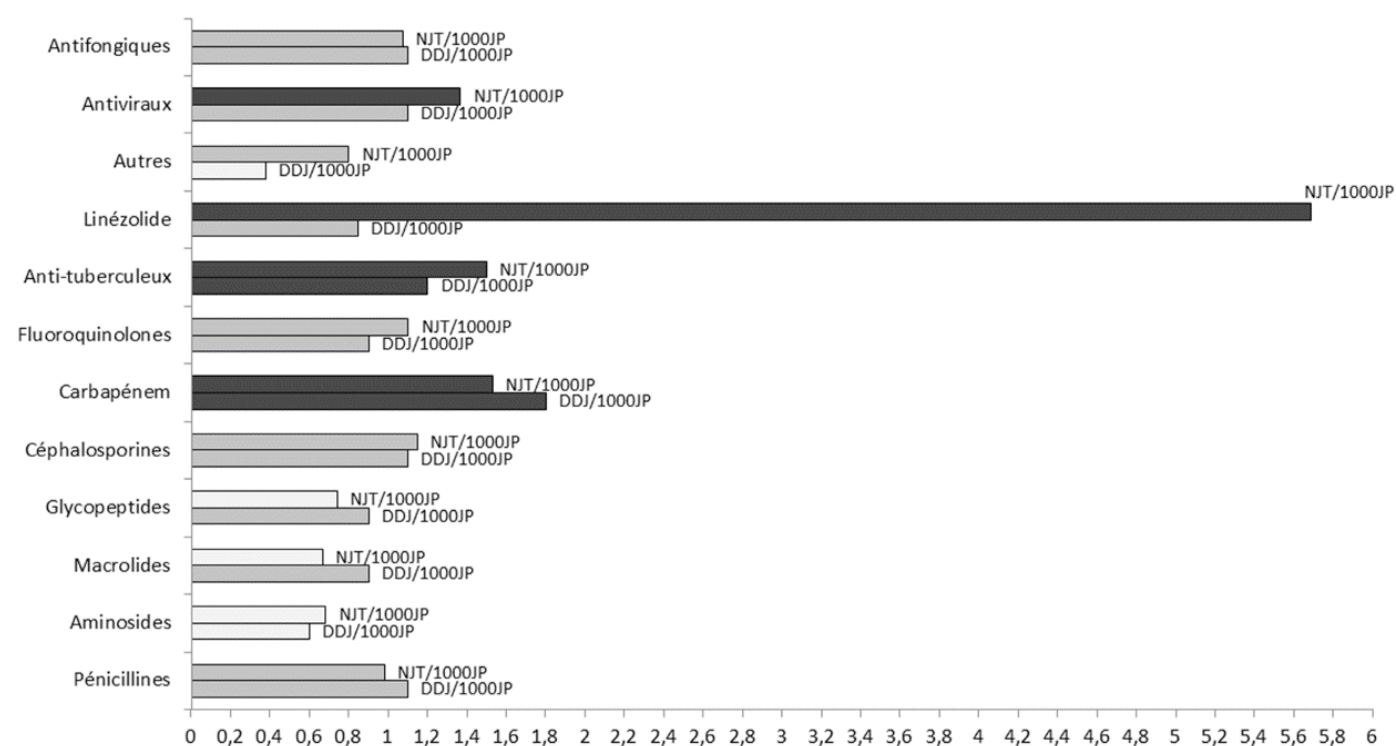
20 ans Comité de revue d'utilisation des antimicrobiens) et d'un rapport annuel dont les caractéristiques ont été décrites précédemment^{13,14}.

Notre étude a mis en évidence un nombre total stable de doses définies journalières/1000 jours-présence et de nombre de jours de traitement/1000 jours-présence pour les

Tableau IV. Profils de consommation d'antimicrobiens par unité de soins de 2010-2011 à 2014-2015

Unités de soins	2010-2011		2011-2012		2012-2013		2013-2014		2014-2015		Ratio NJT/ 1000JP de 2015/2010
	DDJ/ 1000JP	NJT/ 1000JP	DDJ/ 1000JP	NJT/ 1000JP	DDJ/ 1000JP	NJT/ 1000JP	DDJ/ 1000JP	NJT/ 1000JP	DDJ/ 1000JP	NJT/ 1000JP	
Héματο-oncologie	1804	2747	1860	2955	1701	2890	1729	2795	1728	2619	1,0
Maladies infectieuses	1308	1638	1335	1681	1274	1687	1344	1684	1345	1771	1,1
Soins intensifs	776	1518	830	1545	861	1502	987	1653	893	1508	1,0
Chirurgie	813	981	815	972	896	1024	880	988	884	1000	1,0
Néonatalogie	38	537	39	606	33	474	32	434	36	532	1,0
Pédiatrie	589	834	733	973	735	967	522	711	672	867	1,0
Autres	30	52	29	49	23	44	33	51	29	44	0,9
Total	642	1068	693	1150	660	1084	637	1023	652	1033	1,0

Abréviations : DDJ : doses définies journalières; NJT : nombre de jours de traitement; JP : jours-présence

**Figure 1.** Profil des ratios de consommation entre 2014-2015 et 2010-2011 par classe d'antimicrobiens

Abréviations : DDJ : doses définies journalières; NJT : nombre de jours de traitement; JP : jours-présence

cinq années qu'a duré l'étude. Toutefois, en comparant les données de 2014-2015 à celles de la précédente décennie, on a noté des variations importantes^{15,16}. Ces hausses plus importantes étaient avant tout liées à la tertiarisation des soins, telle que la proportion plus élevée de patients en soins tertiaires, l'augmentation du nombre de greffes, etc.

Le profil de consommation (antibiotiques, antiviraux, antifongiques) est resté globalement stable au cours des cinq dernières années. Toutefois, le profil d'une vingtaine d'antimicrobiens comportait des variations importantes (ratio inférieur à 0,8 ou supérieur à 1,2). Chaque variation a

fait l'objet d'une évaluation par les membres du Programme d'antibiogouvernance.

Les causes de ces variations de consommation d'antimicrobiens (en nombre de jours de traitement/1000 jours-présence) peuvent être multiples. Certaines sont associées à des changements du marché : l'augmentation de pipéracilline/tazobactam (ratio de 2,0) a été liée au retrait du marché de l'association ticarcilline/acide clavulanique; la réduction de la gentamicine (0,5) a été liée à une pénurie prolongée. Par ailleurs, d'autres antimicrobiens ont pu être privilégiés pour le traitement des infections à Gram négatif, notamment les

céphalosporines de 3^e génération ou l'association pipéracilline/tazobactam. D'autres variations de consommation peuvent être dues à une augmentation de la prévalence de certaines infections, comme la tuberculose, qui a entraîné des hausses d'isoniazide (1,5), de pyrazinamide (1,3), de rifampicine (1,6) bien que le nombre de jours de traitement/1000 jours-présence demeurerait faible. Des saisons de grippe plus virulente et les nouvelles recommandations des sociétés savantes expliquent en partie le recours accru à l'oseltamivir au cours des dernières années (traitement plus rapide des patients hospitalisés présentant des symptômes grippaux). L'augmentation de l'utilisation de linézolide (5,7) a été liée à l'émergence de résistances à la vancomycine en néonatalogie.

Certaines variations de consommation des antimicrobiens sont liées à des changements de pratique ou de protocoles. La hausse de l'usage de caspofungine (4,7) a été liée à l'utilisation moins systématique du fluconazole, notamment dans l'unité d'hémo-oncologie. La caspofungine présente l'intérêt d'être moins hépatotoxique et d'avoir moins d'interactions médicamenteuses que le fluconazole, notamment lors de chimiothérapies. La hausse de la consommation de plusieurs antiviraux est associée à l'utilisation préventive ou plus énergique d'antiviraux dans différentes indications (p. ex. : prophylaxie pour les patients ayant subi une greffe de moelle osseuse, traitement des cytomégalovirus congénitaux). Le recours accru à la lévofloxacine (2,6) a été lié à une exigence d'un protocole de recherche pour le traitement des leucémies aigües lymphoblastiques.

En ce qui concerne le profil de consommation par secteur de soins, il est également resté stable au cours des cinq dernières années. Sans surprise, les unités d'hémo-oncologie, de maladies infectieuses et de soins intensifs pédiatriques étaient les unités les plus consommatrices d'antimicrobiens en termes de nombre de jours de traitement/1000 jours-présence, compte tenu des patientèles traitées. Les valeurs relativement élevées en chirurgie s'expliquent par l'antibioprophylaxie et les causes infectieuses qui prédominent dans les maladies chirurgicales (p. ex. : ostéite, appendicite, abcès). Cette stabilité peut s'expliquer notamment par la mise en place d'un programme structuré d'antibiogouvernance visant une surveillance périodique d'utilisation, la publication de règles d'utilisation, la revue des pratiques et les activités de formation/d'information¹⁷. De plus, la présence décentralisée des pharmaciens dans toutes les équipes de soins contribue à l'usage optimal des antimicrobiens au sein de l'établissement.

Il existe relativement peu de données sur le profil de consommation des antimicrobiens en pédiatrie. Le profil de consommation des antibiotiques en nombre de jours de traitement/1000 jours-présence a été évalué auprès de 32 hôpitaux pédiatriques américains¹⁸. La consommation globale de ces hôpitaux était de 698 jours de traitement/1000 jours-présence en 2010 contre 928 jours de traitement/1000 jours-présence dans notre établissement pour la même période. Les auteurs ne fournissent pas de données détaillées permettant de vérifier l'étendue des données (p. ex. : écart-type, intervalle) ou la durée de séjour. Il est probable que la durée de séjour dans les hôpitaux américains soit inférieure à notre établissement. Ceci ne signifie pas que le nombre de jours de traitement total (y compris l'hospitalisation et la partie ambulatoire)

soit inférieur. Le profil de consommation des antibiotiques en nombre de jours de traitement/1000 jours-présence a été évalué dans un hôpital pédiatrique américain de 120 lits (Mayo Clinic Children Hospital, Rochester, MN, USA)¹⁹. La consommation globale était de 815 jours de traitement/1000 jours-présence en 2010, une valeur qui se rapproche de celle de notre établissement. La consommation des antibiotiques et antifongiques a été évaluée dans un centre hospitalier pédiatrique canadien (Alberta Children Hospital, Calgary, AB, Canada) de 2010-2011 à 2013-2014²⁰. Les auteurs rapportent une diminution de 19 % du nombre de jours de traitement/100 jours-présence de 2010-2011 à 2013-2014. Après la conversion de leurs données, le ratio du nombre de jours de traitement/1000 jours-présence est plus faible à Calgary qu'au sein de notre établissement (757 c. 972 en 2013-2014).

Enfin, il faut noter que le calcul du ratio de nombre de jours de traitement/jours-présence est préférable à celui des doses définies journalières/jours-présence en pédiatrie, étant donné que les doses varient selon le poids²¹⁻²⁴. Toutefois, nous avons présenté les données selon les deux ratios disponibles pour faciliter les comparaisons, car certains établissements ne sont pas en mesure de générer les deux types de ratios, et parce que le ministère de la Santé et des Services sociaux exige ces deux ratios, peu importe la mission de l'établissement.

Bien que les données recueillies et présentées dans cet article aient été exigées depuis plusieurs années dans le cadre d'une mesure administrative québécoise, elles sont encore relativement peu utilisées à des fins de comparaisons interétablissement. Plusieurs facteurs expliquent ce retard d'implantation. Il existe une variété de logiciels utilisés pour le dossier pharmacologique informatisé, et il n'existe pas de cadre juridique canadien indiquant une façon précise de générer les données. En outre, plusieurs considèrent que ces données sont peu utiles, les données brutes de consommation (p. ex. : nombre de fioles ou de comprimés ou encore nombre de mg dispensés) étant suffisantes pour informer l'équipe d'antibiogouvernance des tendances. Il nous paraît raisonnable d'affirmer que les données de consommation d'antimicrobiens seront pleinement utiles aux cliniciens des établissements de santé lorsqu'elles seront systématiquement exigées et qu'elles seront partagées et discutées entre tous les intervenants sur une base récurrente. Si les comparaisons entre les pays sont intéressantes et peuvent contribuer à enrichir la réflexion entourant le bon usage des antimicrobiens, il faut rappeler que la fréquence de l'usage des agents infectieux et leurs taux de résistance varient en fonction de la géographie et qu'une interprétation utile des données de consommation se fait dans un contexte géographique donné et en fonction des antimicrobiens disponibles sur ce marché.

Il faut aussi noter enfin qu'il serait possible d'explorer les ratios de doses définies journalières/1000 jours-présence en tenant compte des effets indésirables²⁵ ou encore des incidents et accidents liés à la médication²⁶.

Cette étude comporte des limites. Les données recueillies découlaient des doses dispensées et non des doses administrées. Il est possible que les ratios calculés aient surestimé la consommation réelle. Toutefois, le département de pharmacie dispense tous les médicaments en dose unitaire quotidienne,

l'effet de cette surestimation est donc sans doute limité. Les ratios de doses définies journalières/1000 jours-présence et de nombre de jours de traitement/1000 jours-présence ne tiennent pas compte de la posologie et de la fréquence d'administration. De plus, ce type d'analyse ne tient pas compte des indications et des taux de résistance. Toutes ces données méritent d'être prises en considération si l'on veut établir un profil complet de la consommation des antimicrobiens et de la pertinence de leur utilisation.

Conclusion

Cette étude descriptive transversale fait état de la stabilité du profil global de consommation des antimicrobiens en pédiatrie au sein d'un centre hospitalier universitaire mère-enfant de 2010-2011 à 2014-2015 avec toutefois des variations de consommation spécifiques à certains antimicrobiens. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces

variations et l'utilisation d'indicateurs, tels que les doses définies journalières/1000 jours-présence et le nombre de jours de traitement/1000 jours-présence ne peuvent suffire à estimer et à expliquer toutes les tendances de consommation au sein d'une structure. Le Programme d'antibiogouvernance est donc un acteur clé dans le bon usage des antimicrobiens.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Références

- Hekster YA, Vree TB, Goris RJ, Boerema JB. The defined daily dose per 100 bed-days as a unit of comparison and a parameter for studying antimicrobial drug use in a university hospital. A retrospective study of the effects of guidelines and audit on antimicrobial drug use. *J Clin Hosp Pharm* 1982;7:251-60.
- Organisation Mondiale de la Santé. Antimicrobial resistance Global Report on Surveillance 2014 [en ligne] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1 (site visité le 10 août 2016).
- Magsarili HK, Giroto JE, Bennett NJ, Nicolau DP. Making a case for pediatric antimicrobial stewardship programs. *Pharmacotherapy* 2015; 35:1026-36.
- Ibrahim OM, Polk RE. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes: methodology, opportunities, and challenges. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28:195-214.
- Dik JW, Vemer P, Friedrich AW, Hendrix R, Lo-Ten-Foe JR, Sinha B et coll. Financial evaluations of antibiotic stewardship programs: a systematic review. *Front Microbiol* 2015;6:317.
- Disease Control and Prevention. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs; [en ligne] <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html> (site visité le 10 août 2016).
- Agence de la santé publique du Canada. Résistance et recours aux antimicrobiens au Canada cadre d'action fédéral [en ligne] <http://canadiens.ensante.gc.ca/alt/pdf/drugs-products-medicaments-produits/buying-using-achat-utilisation/antibiotic-resistance-antibiotique/antimicrobial-framework-cadre-antimicrobiens-fra.pdf> (site visité le 10 août 2016).
- Agrément Canada. Pratiques organisationnelles requises [en ligne] <http://accreditation.ca/sites/default/files/por-livret-2015-fr.pdf> (site visité le 10 août 2016).
- Organisation Mondiale de la Santé. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2016 [en ligne] http://www.whocc.no/filearchive/publications/2016_guidelines_web.pdf (site visité le 10 août 2016).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Mise en oeuvre d'un programme de surveillance de l'usage des antibiotiques en établissement de santé [en ligne] <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/d1ff67a9711c03238525656b00166b21/64dda98c0e305cc4852578b70065be3c?OpenDocument> (site visité le 10 août 2016).
- Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHO). Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013 [en ligne] http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf (site visité le 10 août 2016).
- World Health Organisation. ATC/DDD Index 2016 [en ligne] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (site visité le 10 août 2016).
- Guillot J, Bérard C, Roy H, Ovetchkine P, Lebel D, Bussièrès JF. Surveillance des antimicrobiens : élaboration d'un rapport type : l'expérience d'un CHU mère-enfant. *Pharmactuel* 2014;47:210-3.
- Bérard C, Froger-Guillot J, Roy H, Ovetchkine P, Lebel D, Bussièrès JF. L'expérience d'un CHU mère-enfant en gérance des antimicrobiens : données sources et traitement de données aux fins d'élaborer un rapport de surveillance. *Annales de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique* 2014; 6 novembre: 1-10. [en ligne] http://www.indicible.ca/urpp/20141106_DDD8a_Anales.pdf (site visité le 10 août 2016).
- Guillot J, Schott A, Lebel D, Roy H, Ovetchkine P, Bussièrès JF. Usefulness of defined daily dose and days of therapy in pediatrics and obstetrics-gynecology: a comparative analysis of antifungal drugs (2000-2001, 2005-2006, and 2010-2011). *J Ped Pharmacol Ther* 2014;19:196-201.
- Guillot J, Schott A, Lebel D, Roy H, Ovetchkine, Bussièrès JF. A comparative analysis of antibiotic and antiviral drug use in pediatrics and obstetrics-gynecology over 12 years (2000-2001, 2005-2006 and 2012-2013) using defined daily doses and days of therapy. *Annales de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique* 2015; 10 septembre : 1-12. [en ligne] http://www.indicible.ca/urpp/20150910_DDD3_Anales.pdf (site visité le 10 août 2016).
- Hersh AL, De Lurgio SA, Thurm C, Lee BR, Weissman SJ, Courter JD et coll. Antimicrobial stewardship programs in freestanding children's hospitals. *Pediatrics* 2015; 135:33-9.
- Gerber JS, Kronman MP, Ross RK, Hersh AL, Newland JG, Metjian TA et coll. Identifying targets for antimicrobial stewardship in children's hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:1252-8.
- Levy ER, Swami S, Dubois SG, Wendt R, Banerjee R. Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic children's hospital, 2007-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:346-53.
- Dalton BR, MacTavish SJ, Bresee LC, Rajapakse N, Vanderkooi O, Vayalunkal J et coll. Antimicrobial use over a four-year period using days of therapy measurement at a Canadian pediatric acute care hospital. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2015; 26:253-8.
- Fortin E, Fontela PS, Manges AR, Platt RW, Buckeridge DL, Quach C. Measuring antimicrobial use in hospitalized patients: a systematic review of available measures applicable to paediatrics. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1447-56.
- Rose L, Coulter MM, Chan S, Hossain J, Di Pentima MC. The quest for the best metric of antibiotic use and its correlation with the emergence of fluoroquinolone resistance in children. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:e158-61.
- Haug JB, Reikvam Å. WHO defined daily doses versus hospital-adjusted defined daily doses: impact on results of antibiotic use surveillance. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2940-7.
- Raastad R, Tvete IF, Abrahamsen TG, Berild D, Leegaard TM, Walberg M et coll. A worrying trend in weight-adjusted paediatric antibiotic use in a Norwegian tertiary care hospital. *Acta Paediatr* 2015;104:687-92.
- Bérard C, Lebel D, Roy H, Bussièrès JF. Antimicrobial medications incidents and accidents and consumption in 2012-2013. *Can J Hosp Pharm* 2015;68:69-70.
- Hamad A, Cavell G, Wade P, Hinton J, Whittlesea C. Risk of medication safety incidents with antibiotic use measured by defined daily doses. *Int J Clin Pharm* 2013;35:772-9.

Abstract

Objective: To describe and comment on changes in antimicrobial consumption in pediatrics at a university hospital from 2010-2011 to 2014-2015.

Method: This was a cross-sectional, retrospective descriptive study. We calculated the number of daily defined doses per 1000 patient-days and the number of treatment days per 1000 patient-days for all the antimicrobials for each fiscal year of the study. Ratios were calculated between the year 2010-2011 and the year 2014-2015 to ascertain changes in consumption.

Results: There were 54,093 admissions and 407,481 patient-days during the study period. There was an increase in the consumption of piperacillin/tazobactam (a ratio of 2.1 and 2 for the daily defined doses per 1000 patient-days and the number of treatment days per 1000 patient-days, respectively), antitubercular drugs (ratios: 1.2 and 1.5), antivirals (ratio: 1.4 for the number of treatment days per 1000 patient-days) and linezolid (ratio: 5.7 for the number of treatment days per 1000 patient-days). Hematology/oncology, intensive care and surgery were the care units with the highest consumption of antimicrobials.

Conclusion: This cross-sectional descriptive study shows a stable profile of antimicrobial consumption in pediatrics from 2010-2011 to 2014-2015, although there were some variations in consumption specific to certain antimicrobials.

Keywords: Antibiotic stewardship, antimicrobials, daily defined doses, number of treatment days, pediatrics

La protection des médicaments contre la lumière

Hélène Cauchon-Lachance^{1,2}, Pharm.D., Jean-Marc Forest³, B.Pharm., D.P.H., M.Sc.

¹Pharmacienne, Pharmacie Julie Robitaille, Sorel-Tracy (Québec) Canada;

²Étudiante au stage STOP au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacien, Secteur fabrication, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 28 septembre 2016; Accepté avec révision le 10 mai 2017

Résumé

Objectif : L'objectif était de déterminer le degré approprié de protection contre la lumière que requièrent les médicaments utilisés au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine en vue d'optimiser les procédures actuelles.

Mise en contexte : Les fabricants mentionnent que beaucoup de médicaments doivent être protégés de la lumière. Ainsi, le personnel traitant doit prendre des précautions pour les conserver adéquatement. Ces précautions requièrent des ressources supplémentaires, notamment en temps et en matériel. Il serait donc intéressant de savoir si elles sont adéquates, insuffisantes ou excessives. Pour cela, 43 compagnies pharmaceutiques ont été interrogées dans le cadre d'un stage en octobre 2012 sur la photosensibilité de leurs molécules.

Résultats : Dans l'ensemble, les réponses des compagnies étaient assez décevantes. La plupart des entreprises se sont contentées de donner une réponse générale. Par contre, quelques renseignements pertinents nous ont permis de cesser de protéger de la lumière certains médicaments.

Conclusion : Dans l'ignorance du degré de photosensibilité de la plupart des médicaments, il faut faire en sorte de toujours garder les fioles et ampoules dans leur boîte d'origine et de garder la lumière des réfrigérateurs éteinte lorsqu'elle n'est pas indispensable. L'article rapporte également le nom des médicaments pour lesquels les précautions actuelles pourraient être revues à la baisse.

Mots-clés : Médicaments, photosensibilité, protection de la lumière

Introduction

Bien des médicaments portent sur leur emballage la mention « protéger de la lumière ». Certaines compagnies écrivent plutôt « craint la lumière » et rares sont celles qui apportent un peu plus de précision comme « ne pas exposer directement aux rayons du soleil ». Au Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, dès qu'un produit à servir doit être protégé de la lumière, il est mis dans un sac ambré opaque ou conservé dans le contenant d'origine en attendant d'être placé dans l'obscurité d'une cassette destinée au patient. Parmi les questions que soulèvent ces pratiques, notons :

1. Utilisons-nous parfois des précautions inutiles pour protéger certains médicaments portant une mention de sensibilité à la lumière?
2. Les précautions sont-elles insuffisantes par exemple pour les produits qui se trouvent déjà dans des fioles ambrées?
3. Qu'en est-il réellement de la stabilité de ces molécules à la lumière et à quel type d'éclairage la mise en garde s'applique-t-elle?

L'objectif de cet article vise à déterminer le degré approprié de protection contre la lumière requis pour les médicaments utilisés au CHU Sainte-Justine en vue d'optimiser les procédures actuelles.

Méthodologie

Une recherche portant sur les dix dernières années a été effectuée en octobre 2012 dans PubMed et Medline pour faire le point sur l'état des connaissances. Dans un premier temps, la recherche a porté sur plusieurs combinaisons de *Medical Subject Headings* (MeSH), comme : *drug storage*, *drug stability*, *light*, *light sensitivity* ou les mots-clefs *drug degradation* et *light protection*. Puis elle s'est poursuivie par la consultation de la liste des médicaments du CHU Sainte-Justine dont la mention « protéger de la lumière » figure sur l'étiquette de la pharmacie pour connaître l'étendue actuelle de cette réalité au centre hospitalier.

Par la suite, une revue exhaustive de tous les contenants originaux et emballages commerciaux de l'ensemble des médicaments utilisés au CHU Sainte-Justine a eu lieu et a permis de repérer les mentions indiquant la nécessité d'une

protection contre la lumière. Ont été exclus les médicaments de la pharmacie d'oncologie et ceux fabriqués directement au CHU Sainte-Justine sous forme magistrale, de même que les narcotiques qui ont été vérifiés et listés, mais non investigués auprès des fabricants. Puis a suivi la consultation de la monographie de tous les produits ne portant sur l'emballage aucune mention sur la manière de les conserver, notamment la section *Storage and Stability*¹.

Enfin, les investigateurs ont relevé le nom de la compagnie fabriquant chaque produit muni d'une demande de protection contre la lumière ainsi que la couleur de la fiole ou de l'ampoule des produits injectables (claire ou ambrée). Ils ont pris contact avec 43 compagnies pharmaceutiques soit par courriel, soit par téléphone². Ces courriels ou appels téléphoniques adressés aux compagnies pharmaceutiques comportaient une brève description de la situation, la liste de leurs médicaments concernés par l'étude et les questions suivantes relatives à chacun d'eux :

- De quel type d'exposition à la lumière s'agit-il exactement?
- L'étude de l'exposition à la lumière concerne-t-elle le produit sous forme de poudre, de comprimés, de liquide ou en dilution?
- L'étude de l'exposition à la lumière s'appliquait-elle à la lumière incandescente, fluorescente, solaire?
- Combien de temps le médicament était-il exposé et quelles modifications subissait-il au cours de cette exposition?
- Dans le cas où le médicament est vendu dans un contenant ambré, ce matériau est-il suffisant pour le protéger de la lumière?

Ces questions concernaient un nombre de médicaments variant entre un et 65 avec une médiane de trois médicaments par compagnie. Quelques compagnies ne fabriquant qu'un seul médicament de la liste des produits répertoriés n'ont pas répondu dans le délai imparti pour l'étude soit les quatre semaines que durait le stage.

Résultats

Parmi les médicaments utilisés au département de pharmacie du CHU Sainte-Justine, 345 sur environ 1800 portaient sur leur emballage la mention « à protéger de la lumière ».

À la suite des questionnaires envoyés par courriel et des échanges téléphoniques, 26 des 43 compagnies ont répondu aux questions, alors que 17 n'avaient pas répondu à la fin de la quatrième et dernière semaine. Parmi les 26 compagnies ayant répondu, six ont été capables d'apporter des précisions intéressantes sur la photosensibilité d'au moins un médicament de la liste qui leur avait été envoyée. Deux compagnies ont mentionné que les informations demandées étaient confidentielles. Six compagnies ont répondu que ces informations étaient trop anciennes et qu'elles avaient été archivées, bref que ce serait trop difficile d'y avoir accès. Sept compagnies ont répondu que, lorsqu'un médicament doit être protégé de la lumière, cela est valable pour tous les types de lumière, et ce, jusqu'au moment où le patient reçoit le médicament. Une compagnie a mentionné qu'elle écrivait cette mention alors qu'aucun test de photosensibilité

n'avait été fait sur leur médicament. Une compagnie de génériques a affirmé qu'elle devait inscrire les mêmes paramètres de conservation que le médicament original. Enfin, deux compagnies ont éludé la question en donnant des renseignements sur la conservation en général sans lien avec la lumière.

Il existe un consensus entre les compagnies contactées sur le fait que les contenants ambrés bloquent une bonne partie des rayons lumineux et offrent beaucoup plus de protection que les contenants transparents. Mais il n'y a pas de consensus quant à savoir si ce matériau est suffisant pour considérer le produit comme protégé adéquatement de la lumière. Par ailleurs, les compagnies vendent certains produits injectables à protéger de la lumière dans des fioles ou des ampoules ambrées et d'autres dans des fioles ou des ampoules transparentes.

Les informations recueillies pour chacun des médicaments à protéger de la lumière se trouvent dans les tableaux I à IV. Le tableau I a été réalisé à l'aide des mentions sur les emballages et dans la monographie ou de l'information médicale qui précisaient que les rayons du soleil étaient le type de lumière problématique pour la stabilité du médicament^{1,2}. Le tableau II est basé sur les recommandations de certaines compagnies de porter une attention particulière à la protection de certains de leurs médicaments très photosensibles². Il ne représente donc absolument pas de manière exhaustive les molécules particulièrement sensibles à la lumière. Le tableau III regroupe toutes les données de photosensibilité plus précises qui ont pu être obtenues auprès des compagnies pharmaceutiques par courriel ou téléphone². Notons que les compagnies ont fourni ces données à titre informatif seulement et ne recommandent en aucun cas des pratiques qui dérogent à leurs monographies. Enfin, le tableau IV (en annexe seulement sur le site du *Pharmactuel*) illustre l'ensemble des autres médicaments dont l'emballage ou la monographie mentionnaient de les protéger de la lumière, mais au sujet desquels les compagnies n'ont fourni aucune information supplémentaire¹. Parmi ces derniers se trouvent des médicaments dont la compagnie a précisé ne pas les avoir testés, des médicaments qui ont été testés, mais pour lesquels aucun détail n'a pu être obtenu, des médicaments pour lesquels la compagnie n'a apporté aucune réponse ou des médicaments au sujet desquels l'information manque de précision, par exemple : « Ne pas exposer de manière excessive à la lumière ». Le terme « excessive » ne pouvant être défini, il faut considérer ces médicaments comme à protéger dans des contenants opaques.

Pour ce qui est de la comparaison entre la liste actuelle des médicaments du CHU Sainte-Justine à protéger de la lumière et la liste obtenue à partir des emballages des compagnies, des divergences importantes ont été observées. En effet, les deux listes donnent un total d'environ 400 médicaments à protéger, mais seulement 10 % d'entre eux se trouvent sur les deux listes. Cinquante médicaments à protéger de la lumière, selon la liste du CHU Sainte-Justine, ne se trouvent pas dans la liste élaborée à partir des emballages. Enfin, il y a quelque 300 médicaments sur cette liste dont l'étiquette de la pharmacie ne porte aucune mention sur la protection contre la lumière.

Discussion

Il existe très peu de documents exhaustifs sur le sujet publié dans PubMed et Medline. Nous n'avons trouvé que deux documents ayant le même objectif primaire que notre projet, soit la protection des médicaments contre la lumière. Ces

Tableau I. Médicaments pour lesquels la monographie, l'emballage ou l'information médicale du fabricant précise qu'une protection contre les rayons du soleil est requise^{1,2}

Nom générique	Nom commercial	Forme	Fabricant
Acide éthacrynique	Edecrin ^{MD}	Comprimés	Valeant
Alfacalcidol	One Alpha ^{MD}	Capsules et gouttes orales	Léo Pharma
Cromoglycate sodique	Opticrom ^{MD}	Gouttes ophtalmiques	Allergan
Cromolyn sodique		Inhalation	Pharmascience
Doxycycline		Injectable	APP Pharmaceuticals
Fluticasone HFA	Flovent ^{MD}	Inhalation	GlaxoSmithKline
Omalizumab	Xolair ^{MD}	Solution reconstituée seulement	Novartis

deux articles présentent uniquement quelques médicaments et mentionnent s'ils sont sensibles à la lumière ou non^{3,4}. Le premier, celui de Langner, ne concerne que des médicaments pour usage topique³. Le second concerne tous les médicaments de l'hôpital Morales Meseguer et fait le point sur le degré de protection requis contre la lumière durant l'entreposage lorsqu'ils ont été reconstitués⁴. Pour trouver leurs données, les auteurs se sont basés sur les caractéristiques de la molécule, les informations des compagnies et la littérature scientifique. Des détails précis sont fournis pour quelques molécules, mais pour la plupart, seule la mention « à protéger de la lumière » figure sans aucune autre précision. Mais même si les documents scientifiques sur la photosensibilité des médicaments sont rares, il est possible de trouver plusieurs articles mentionnant la photosensibilité d'une molécule en particulier.

Aucune corrélation ne peut être établie entre le fait que le médicament soit dans un contenant ambré ou non et s'il doit être protégé ou non. La mention de la protection contre la lumière peut concerner une seule, plusieurs ou toutes les formes pharmaceutiques d'un médicament. La seule compagnie avisée de cette réalité pour l'une de ses molécules n'avait pas de réponse pour expliquer la divergence de mention entre ses capsules et ses comprimés, qui comportaient l'énoncé « à protéger de la lumière », alors que sa poudre pour injection et sa suspension orale

Tableau II. Médicaments pour lesquels le service d'information médicale des compagnies a particulièrement insisté sur leur sensibilité à la lumière²

Nom générique	Nom commercial	Forme	Fabricant	Commentaires du fabricant
Calcitriol	Rocaltrol ^{MD}	Capsules	Roche	Conditionné en plaquettes alvéolées opaques et doit y rester jusqu'à l'administration.
Colchicine	Colchicine ^{MD}	Comprimés	Odan	Après 1 heure d'exposition à la lumière, la stabilité n'est pas assurée.
Dornase alfa recombinant	Pulmozyme ^{MD}	Inhalation	Roche	Les ampoules doivent rester en tout temps dans un sac d'emballage opaque.
Épinéphrine	Adrenalin ^{MD}	Injectable	Erfa	L'ampoule ambrée devrait être protégée dans un autre contenant opaque jusqu'à l'administration.
Vaccin	MMR-II ^{MD}	Injectable	Merck	À protéger en tout temps, car la lumière peut inhiber le vaccin.

Tableau III. Données obtenues du service d'information médicale des compagnies permettant une certaine latitude quant à la protection de la lumière²

Nom générique	Nom commercial	Fabricant	Commentaire du fabricant
Céfuroxime poudre injectable	Céfuroxime	PPC	La poudre lyophilisée demeure stable 2 semaines à la lumière ambiante. N.B : selon le <i>Handbook of Injectable Drugs</i> , même si la poudre devient plus foncée, l'efficacité n'est pas affectée ⁷ .
Ciprofloxacine injectable dans D5 %	Ciprofloxacine	Omega	Sous la lumière fluorescente, le sac est stable 60 jours dans son suremballage d'origine ou 21 jours sans ce dernier. Par contre, ces 2 périodes ne peuvent s'additionner.
Darbépoéline alfa injectable	Aranesp ^{MD}	Amgen	Stable 72 h sous la lumière fluorescente à une température de 25 °C.
Divalproex 125 mg/comprimé	Apo-Divalproex ^{MD}	Apotex	Déclaré photostable.
Lansoprazole capsule	Apo-Lansoprazole ^{MD}	Apotex	Stable sous les rayons ultraviolets puisque la capsule protège suffisamment le médicament.
Losartan comprimé	Cozaar ^{MD}	Merck	Légèrement photosensible lors d'une exposition prolongée à la lumière fluorescente intense. Après 12 semaines, présence de 3 produits de dégradation à des taux allant jusqu'à 0,8 %.
Nitroglycérine injectable	Nitroject ^{MD}	Omega	Stable 6 mois dans sa fiole d'origine sous la lumière fluorescente.
Ondansétron 4 mg		Apotex	Déclaré stable sous la lumière ultraviolette
Romiplostim poudre pour injection	Nplate ^{MD}	Amgen	La poudre demeure stable 5 jours sous la lumière fluorescente entre 23 et 27 °C et 7 jours sous réfrigération. Une fois reconstitué, le produit est resté stable 12 h sous la lumière fluorescente entre 23 et 27 °C et 24 h sous réfrigération. À protéger du soleil, car études inexistantes à ce sujet.

n'en comportaient pas. Il est possible que des excipients empêchent un principe actif de se dégrader à la lumière ou que l'analyse de toutes les formes pharmaceutiques n'ait pas été faite. La consultation du *Handbook of Pharmaceutical Excipients* n'a apporté aucune précision concluante capable de répondre à l'hypothèse concernant les excipients⁵. D'autre part, la compagnie pourrait considérer que le contenant d'un médicament donné bénéficie d'une protection suffisante, ce qui lui vaudrait le retrait de la mention. Or, dans un tel cas, le personnel administrant ou reconditionnant le produit aurait besoin d'être avisé afin d'en tenir compte. Enfin, il y a peut-être des lacunes dans le processus de décision d'inscrire ou non la mention « à protéger de la lumière ».

Il n'est pas rare de retrouver pour une molécule donnée et pour une même forme pharmaceutique des différences entre les compagnies. C'est le cas notamment des comprimés d'ondansétron pour lesquels Pharmascience recommande de les protéger de la lumière alors que ce n'est pas le cas de Sandoz et de GlaxoSmithKline. Même chose pour les comprimés d'atorvastatine, pour lesquels Ratiopharm semble être la seule compagnie à l'indiquer dans sa monographie. Il n'a pas été possible de savoir s'il existe entre eux une réelle différence de sensibilité à la lumière selon les excipients utilisés. Une compagnie peut également décider d'écrire cette mention uniquement pour des raisons de protection légale.

La prudence est de mise si l'on trouve des articles sur la photosensibilité d'une molécule ou si nous faisons nos propres tests de photosensibilité : les résultats trouvés risqueraient de ne s'appliquer qu'à la compagnie fabriquant le produit testé. Le sel utilisé peut également conduire à une différence. Par exemple, le succinate de méthylprednisolone (Solu-Medrol^{MD}) devrait être protégé de la lumière, mais pas l'acétate de méthylprednisolone (Dépo-Medrol^{MD}). Il y a également des incohérences possibles entre ce qui est écrit sur l'emballage et ce qui est écrit dans la monographie. Par exemple, la desmopressine pour injection (Octostim^{MD}) et l'idursulfase pour injection (Elaprase^{MD}) portent sur leur emballage la mention de les protéger de la lumière, mais rien de tel n'est indiqué dans leur monographie. L'inverse se produit pour l'insuline détémir (Levemir^{MD}) : sa monographie indiquant de la protéger de la lumière, mais son emballage ne le mentionne pas.

Il y a aussi des divergences concernant plusieurs médicaments entre les sources d'information que nous avons utilisées. L'inscription dans la monographie provenant du Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques en ligne (e-CPS), celle provenant de la Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) de Santé Canada et celle de la section « *Storage and Stability* » de Micromedex ne sont pas au diapason¹. Il est rarement écrit « ce médicament ne nécessite pas de protection particulière contre la lumière », mais lors d'absence de commentaire exigeant de le protéger, c'est habituellement ce que l'on déduit par défaut. Quant aux vaccins, ils sont tous protégés de la lumière au CHU Sainte-Justine et c'est également ce que recommande le *Protocole d'immunisation du Québec* (PIQ)⁶. Par contre, fait intéressant, un peu moins de la moitié des monographies de ces vaccins mentionnent la nécessité de les protéger de la lumière.

Même avec l'obtention de données intéressantes sur la stabilité, il faudra toujours analyser le circuit de chaque médicament pour savoir si l'on peut retirer la mention de

protection de la lumière. Par exemple, le retrait de la mention « protéger de la lumière » de l'étiquette de la darbépoétine alfa (Aranesp^{MD}) est discutable car, bien qu'elle puisse demeurer stable 72 heures à la lumière ambiante, il y a un risque pour la stabilité du produit si tous les intervenants dans le parcours de ce médicament abaissent leur degré de précautions lors de sa manipulation. Mais comme le produit est conservé au réfrigérateur, son temps réel d'exposition est très limité au départ.

Pour expliquer les divergences entre la liste théorique actuelle des médicaments à protéger de la lumière au CHU Sainte-Justine et celle obtenue par le recensement des mentions sur les emballages de la pharmacie, de nombreuses hypothèses sont possibles. D'une part, l'étiquette de la pharmacie de certains médicaments ne se réfère pas toujours aux emballages commerciaux d'origine. Il peut s'agir de préparations magistrales, non investiguées dans le cadre de cet article, d'un oubli lors du recensement de l'information ou de l'absence des contenants d'origine lors de la collecte de l'information sur certains médicaments. D'autre part, ces divergences pourraient s'expliquer par l'absence de la mention « à protéger de la lumière » sur le contenant, soit parce que la compagnie ne l'a pas écrite, soit parce que le médicament ne nécessite tout simplement pas de protection. Puis, pour expliquer le fait qu'il y a des médicaments qui doivent être protégés selon les mentions inscrites sur les emballages et non selon les étiquettes de la pharmacie, on peut penser qu'il y a eu un suivi non optimal de la mention « à protéger de la lumière » sur les étiquettes de la pharmacie ou qu'il y a quelques mentions superflues sur certains des emballages. Le passage d'un original vers un générique au fil des années peut aussi expliquer nombre de divergences. De plus, les très nombreux changements de fournisseurs de génériques peuvent expliquer certaines discordances rencontrées. Il faudrait donc valider l'information avec les monographies des produits concernés et mettre à jour toutes les étiquettes, ce qui n'est pas une mince affaire.

Somme toute, la précision des réponses obtenues auprès des compagnies pharmaceutiques était étonnamment pauvre. Il est donc décevant de devoir continuer à prendre de nombreuses précautions sans savoir si elles sont réellement justifiées ou non pour maintenir la pleine efficacité d'un médicament donné. Cela dit, l'information ne peut provenir que des compagnies elles-mêmes, ce qui peut constituer un biais dans cette étude. Par ailleurs, il est légitime de penser qu'aucune organisation n'octroiera les moyens nécessaires pour faire des tests indépendants sur tous les médicaments existant sur le marché.

Conclusion

Il y a beaucoup d'éléments inconnus et de divergences sur la protection des médicaments de la lumière, notamment des divergences d'une compagnie à l'autre ou d'une forme pharmaceutique à l'autre, entre une monographie et l'emballage, et aussi entre les sources d'information. Quelques compagnies ont apporté des données intéressantes, mais la plupart n'ont pas été d'une très grande aide sur ce sujet. Il est néanmoins possible d'émettre quelques recommandations :

- Étant donné que des fioles de médicaments dits sensibles à la lumière se trouvent parfois à l'extérieur de leur

boîte d'origine, il faudrait toujours prendre l'habitude de laisser aussi longtemps que possible toute fiole ou ampoule, tous médicaments confondus, dans sa boîte d'origine fermée.

- Le point précédent s'applique aussi aux médicaments conservés au réfrigérateur. De plus, il serait indiqué de ne pas laisser une lumière constamment allumée à l'intérieur des réfrigérateurs ou d'une chambre froide, mais plutôt de faire en sorte qu'elle s'allume et s'éteigne avec l'ouverture et la fermeture de la porte afin de limiter le temps d'exposition à la lumière.
- On pourrait éliminer la mention « protéger de la lumière » sur les médicaments du tableau I ou la modifier pour « Ce médicament peut tolérer la lumière intérieure, mais pas la lumière du soleil ».
- On pourrait éliminer la mention « protéger de la lumière » sur les médicaments du tableau III.

Il reste énormément de recherche et de travail à faire sur ce sujet. S'adresser à nouveau aux compagnies pour l'obtention de détails sur la photosensibilité semble peine perdue, bien qu'il ne soit pas exclu que les compagnies n'ayant pas répondu aux questions puissent être interrogées à nouveau. En revanche, il serait possible de comparer les monographies aux emballages correspondants pour relever les incohérences. La réalisation d'une recherche plus approfondie sur le processus qui justifie la mention « protéger de la lumière » à appliquer ou non à un médicament serait profitable. Enfin, il serait utile d'investiguer les vaccins et

les raisons de les protéger systématiquement de la lumière. Bref, il faudrait faire la lumière sur de nombreux points qui restent encore obscurs au sujet de la mention de protection des médicaments contre la lumière.

Annexe

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

Financement

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

Conflit d'intérêts

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

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier M. Grégoire Leclair, professeur à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, pour ses explications et ses judicieux conseils. Ils ont obtenu une autorisation écrite de sa part.

Références

1. Association des pharmaciens du Canada. Service RxTx : plusieurs médicaments. [en ligne] <https://www.pharmacists.ca/products-services/rxtx-fr/> (site visité en octobre 2012).
2. Service d'information médicale de différentes compagnies pharmaceutiques. Communications personnelles obtenues en octobre 2012.
3. Langner MD, Maibach HI. Many common drugs in dermatology are light, temperature, or moisture-sensitive. [en ligne] <http://www.skintherapyletter.com/2009/14.1/2.html> (site visité le 2 octobre 2012).
4. Sánchez-Quiles I, Nájera-Pérez MD, Espuny-Miró A, Titos-Arcos JC. Review of the stability of photosensitive medications. [en ligne] <http://www.elsevier.es/en/revistas/farmacia-hospitalaria-121/review-of-the-stability-of-photosensitive-medications-90036075-revision-2011> (site visité le 2 octobre 2012).
5. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6^e éd.: Pharmaceutical Press; 2009. 888 pages.
6. Gouvernement du Québec. Protocole d'immunisation du Québec (PIQ), 6^e éd., avril 2016. 514 pages. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000105/> (site visité en octobre 2012).
7. ASHP. Handbook on injectable drugs. 18^e éd. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2015. 1254 p.

Abstract

Objective: The objective of this project was to determine the appropriate level of light protection required for the drugs used at the Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, in order to optimize the current procedures.

Background: Manufacturers instruct, for many drugs, that they should be protected from light. Therefore, medical personnel should take precautions to store them properly. These precautions require additional resources, mainly in terms of time and equipment. It would be useful to know if they are adequate, insufficient or excessive. To this end, in October 2012, as part of a work term, 43 pharmaceutical companies were asked about the photosensitivity of their drugs.

Results: On the whole, the companies' responses were rather disappointing. Most of them only gave a general answer. Nevertheless, some relevant information was obtained, on the basis of which the protection of certain drugs from light could be discontinued.

Conclusion: Not knowing the degree of photosensitivity of most drugs, one should always store vials and ampuls in their original box and keep refrigerator lights off when they are not needed. The article also mentions the drugs for which the current precautions could be revised downward.

Keywords: Drugs, light protection, photosensitivity

Gestion d'un programme d'assurance de la qualité des services pharmaceutiques à l'Hôtel-Dieu de Lévis

Magali Laprise-Lachance^{1,2,3}, B.Pharm., M.Sc., Laurie T Sylvain^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc.,

Mathieu Roy^{1,2,5,6}, Pharm.D., M.Sc., Dominique Rousseau³, B.Pharm., M.Sc.

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

²Résident en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre intégré de santé et des services sociaux de Chaudière-Appalaches, site Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré de santé et des services sociaux de Chaudière-Appalaches, site Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale, site Hôpital régional de Portneuf, Saint-Raymond-de-Portneuf (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Uniprix Guy Desjardins pharmaciens inc., Lévis (Québec) Canada;

⁶Pharmacien, Uniprix Marc-André Lemieux pharmaciens inc., Lévis (Québec) Canada

Reçu le 22 mai 2017; Accepté après révision le 28 juin 2017

Résumé

Objectif : Développer un programme global de suivi de la qualité, qui comporte un « tableau de bord » et des outils de suivi des paramètres de qualité des services pharmaceutiques en lien avec la délégation de la vérification contenant-contenu et le projet de systèmes automatisés et robotisés de distribution des médicaments.

Description de la situation : À l'Hôtel-Dieu de Lévis, il n'y a actuellement aucun « tableau de bord » qui permette le suivi de la gestion globale de la qualité des tâches de la délégation de la vérification contenant-contenu aux assistants techniques en pharmacie. L'objectif principal du projet est donc de développer un programme global de suivi de la qualité, comprenant un « tableau de bord » qui permette d'analyser les données de certaines tâches déléguées aux assistants techniques en pharmacie.

Résolution de la situation : Les besoins de l'Hôtel-Dieu de Lévis en gestion de la qualité des tâches de la délégation de la vérification contenant-contenu ont été révisés dans le cadre d'un projet de gestion à la Maîtrise en pharmacothérapie avancée. Ce projet a débouché sur la conception d'un « tableau de bord » facile à utiliser avec un système de points standardisé.

Conclusion : Cet article met en relief différents problèmes liés à la gestion de la qualité des tâches déléguées en pharmacie à l'Hôtel-Dieu de Lévis. Les solutions proposées sont actuellement en cours d'implantation. L'établissement de toutes ces mesures permettra à l'HDL d'être plus proactif dans la gestion de la qualité.

Mots-clés : Cabinet automatisé décentralisé, contrôle de qualité, délégation de la vérification contenant-contenu, « tableau de bord ».

Introduction

Depuis les deux dernières décennies, la pratique pharmaceutique est en perpétuelle évolution, particulièrement pour le pharmacien qui exerce en établissement de santé¹. Traditionnellement, celui-ci s'occupait de la préparation et de la distribution des médicaments, alors qu'aujourd'hui, sa pratique s'oriente de plus en plus vers une approche clinique centrée sur le patient¹. Cette réalité vise à intégrer l'expertise du pharmacien au sein d'une équipe de professionnels de la santé et donc à le faire participer davantage aux soins des patients pour en améliorer la qualité.

Les tâches traditionnelles du pharmacien demeurent par contre fondamentales pour le circuit du médicament et pour

permettre la distribution sécuritaire des médicaments aux patients. Comme certaines de ces tâches sont techniques, elles peuvent être déléguées à l'assistant technique en pharmacie (ATP) selon les conditions établies par l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) en janvier 2000¹. Parmi ces tâches, on trouve la délégation de la vérification contenant-contenu (DVCC), qui consiste à vérifier si le médicament préparé correspond à l'étiquette de son contenant ou de son emballage¹. L'ATP autorisé à réaliser la vérification contenant-contenu porte le nom de délégué¹. L'objectif de la DVCC est d'optimiser l'utilisation des ressources professionnelles pour améliorer la qualité des soins prodigués aux patients¹. En effet, cela permet aux pharmaciens d'accorder davantage de temps à leurs tâches cliniques auprès des patients¹.

Pour toute correspondance : Magali Laprise-Lachance, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, site Hôtel-Dieu de Lévis, 143, rue Wolfe, Lévis (Québec) G6V 3Z1 CANADA; Téléphone : 418 835-7121; Télécopieur : 418 835-7178; Courriel : Magali_Laprise-Lachance@ssss.gouv.qc.ca

Par ailleurs, la DVCC doit être bien encadrée pour assurer la qualité du circuit du médicament et donc, la sécurité des patients¹. Ainsi, des contrôles de la qualité des tâches de la DVCC doivent être régulièrement effectués¹. Ils consistent à prélever et à vérifier un échantillon de chacune des tâches réalisées, dans le but de détecter la présence d'erreurs et de les quantifier s'il y a lieu. Dans une optique d'amélioration, des mesures de remédiation, telles qu'une révision des processus ou une rencontre personnelle avec l'ATP concerné, peuvent être exigées selon la quantité ou la gravité des erreurs relevées lors des contrôles¹. Un pharmacien ou toute autre personne habilitée à le faire réalise cette supervision^{1,2}. En effet, il n'existe actuellement aucun titre d'emploi propre aux rôles et responsabilités de la gestion de la qualité et de la sécurité en pharmacie². Par ailleurs, l'implantation, l'application et la gestion d'un système de contrôle de qualité peuvent représenter un véritable défi pour le département de pharmacie d'un établissement de santé².

De plus, le suivi de la qualité de l'utilisation de certains outils mis en place dans le cadre du projet de systèmes automatisés et robotisés de distribution des médicaments (SARDM) peut représenter une embûche supplémentaire pour les établissements de santé. En effet, le suivi de la qualité de l'utilisation des cabinets automatisés décentralisés (CAD) peut s'avérer complexe, notamment sur le plan de la résolution des divergences.

Description de la situation

L'Hôtel-Dieu de Lévis (HDL), un centre hospitalier de courte durée du Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches (CISSS de Chaudière-Appalaches), contient 343 lits. Plus de 20 pharmaciens et 20 ATP exercent dans cet établissement, qui regroupe la pratique de plusieurs spécialités de la médecine³, dont l'hémo-oncologie, la cardiologie, la néphrologie, la psychiatrie, la gériatrie, la gynécologie-obstétrique et la pédiatrie. Durant l'année 2014-2015, plus de 600 000 ordonnances ont été validées, près de 60 000 préparations parentérales ont été réalisées, plus de 30 000 retraits de médicaments au commun et plus de 20 000 retraits de médicaments aux CAD ont été effectués³.

Afin de pouvoir mieux cibler les enjeux concernant la gestion de la qualité des services pharmaceutiques à l'HDL, nous commencerons par décrire le cadre législatif et normatif s'y rapportant. Ensuite, une brève revue des normes émises par Agrément Canada et par les standards de pratique de l'OPQ, de même qu'une revue des recommandations de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) nous ont servi de guides de pour l'élaboration d'orientations sur la conduite à tenir dans l'établissement^{1,4,5}.

L'encadrement de la qualité en pharmacie est complexe et repose sur plusieurs lois, règlements et normes⁶. Bien qu'Agrément Canada propose un cadre normatif décrivant les bonnes pratiques à développer, l'encadrement législatif concernant la gestion de la qualité en pharmacie est de niveau provincial et balisé par la *Loi sur les services de santé et des services sociaux*, qui en décrit les principes généraux⁶. Le cadre normatif et législatif fournit peu d'information sur la gestion de la qualité en pharmacie². Par ailleurs, Agrément Canada propose des normes sur la gestion des médicaments

pour en assurer la qualité, notamment la planification d'un mécanisme de gestion des médicaments, la formation et l'évaluation des compétences et l'évaluation du mécanisme de gestion des médicaments⁴. Dans les standards de pratique de l'OPQ, on dit que le pharmacien doit faire en sorte que l'organisation du travail et des ressources disponibles reflète une distribution des médicaments sécuritaire et efficace, soit à titre d'exemple, par l'implantation d'un programme de formation du personnel technique⁵. Il est également mentionné qu'il doit mettre en place les mesures nécessaires pour assurer la qualité des services pharmaceutiques, notamment en instaurant un programme d'assurance de la qualité⁵. Cela peut notamment prendre la forme d'un registre qui comptabilise toutes les erreurs relatives aux tâches de la DVCC⁵. Ainsi, en cas d'incident ou d'accident, il est possible d'intervenir rapidement pour prévenir la récurrence de l'erreur⁵. De son côté, l'A.P.E.S. propose pour chaque tâche de la DVCC des exemples de protocoles de contrôle de qualité que les établissements peuvent appliquer¹. L'A.P.E.S. recommande également la tenue d'un « tableau de bord » qui regroupe tous les éléments nécessaires à l'évaluation du processus global de gestion de la qualité pour les tâches de la DVCC¹. Le « tableau de bord » devrait également permettre de fournir, au besoin, des renseignements pour évaluer le rendement des ATP¹. Son utilisation devrait être simplifiée au maximum pour assurer sa pérennité dans l'établissement. Cependant, malgré sa facilité d'utilisation, la saisie et l'analyse des informations dans ce tableau requièrent du temps, ce qui soulève la pertinence de créer un titre d'emploi propre à cette gestion ou d'y allouer des ressources spécifiques.

La principale difficulté à l'HDL est qu'il n'y a actuellement aucun « tableau de bord », tel que le recommande l'A.P.E.S. pour assurer la gestion globale de la qualité des tâches de la DVCC¹. En effet, des contrôles de qualité de certaines tâches de la DVCC sont réalisés périodiquement, notamment les tâches 5, 13, 15, 16 et 17 (Annexe 1), mais les erreurs ne sont pas comptabilisées à long terme dans un « tableau de bord ». La tâche 5 concerne le remplissage des compte-pilules ou des appareils de conditionnement automatisés, la tâche 13 consiste en la production automatisée d'un emballage unitaire, individualisé selon les ordonnances validées par un pharmacien, la tâche 15 a trait au remplissage manuel de plateaux universels d'un appareil d'emballage automatisé (unitaire ou multidose), individualisés selon les ordonnances validées par un pharmacien, la tâche 16 porte sur le renouvellement de service des médicaments en unidose, individualisés selon les ordonnances validées par un pharmacien et la tâche 17 a pour objet la distribution des médicaments en doses unitaires, individualisés selon les ordonnances validées par un pharmacien (premières doses). De plus, comme certains de ces contrôles de qualité sont réalisés par un autre ATP, le nombre d'erreurs rapportées pourrait être sous-estimé, étant donné l'absence de hiérarchie entre l'ATP qui effectue le contrôle et l'ATP évalué. Un tel « tableau de bord » a déjà été implanté dans le passé, mais a été abandonné compte tenu de sa complexité, notamment en matière de système de points d'inaptitude et du fait qu'il n'y avait aucun responsable nommé pour saisir et analyser les informations qu'il contenait. Sans un tel système, il est difficile d'évaluer si le processus global de gestion de la qualité est adéquat et comparable aux autres établissements. De plus, comme le nombre et les types d'erreurs relatifs à chaque tâche de la DVCC sont inconnus, il est difficile d'implanter

des mesures d'amélioration en cas d'erreurs fréquentes. Les rapports d'erreurs deviennent alors les principaux éléments déclencheurs du processus d'amélioration.

Une autre difficulté que rencontre l'HDL concerne certains éléments inclus dans le projet SARDM, notamment le suivi de la qualité de l'utilisation des CAD. Cette nouvelle technologie a pour objectif d'accroître la performance et la sécurité du circuit du médicament dans les centres hospitaliers⁷. Lorsque le stock du cabinet ne correspond pas à ce qu'il devrait contenir, il y a divergence. Cette dernière reste active jusqu'à ce qu'une justification soit donnée pour expliquer la différence du contenu du cabinet. L'utilisateur peut choisir une justification parmi une liste ou encore inscrire manuellement une justification. Il est possible d'obtenir un rapport des divergences sur une période donnée avec leur justification. L'exercice de vérification des justifications des divergences concernant les stupéfiants et les substances contrôlées a eu lieu pendant une semaine. Les résultats sont mitigés. Sur les 47 divergences relevées, seulement 14 (30 %) étaient bien justifiées. Parmi les autres, le motif de la divergence de 19 (40 %) médicaments était erroné et les 14 (30 %) divergences restantes n'étaient pas résolues après plus d'une semaine. Il y a sans aucun doute place à amélioration.

À la lumière de ces difficultés de gestion de la qualité en pharmacie à l'HDL, nous avons élaboré un projet dont l'objectif principal consiste à développer un programme global de suivi de la qualité, comprenant un « tableau de bord » qui permette d'analyser les données de certaines tâches déléguées aux ATP. Nous avons également proposé des moyens pour mieux arrimer l'utilisation des CAD au projet SARDM.

Résolution de la situation

L'élaboration d'un « tableau de bord » global permettant un meilleur suivi de la qualité des tâches de la DVCC nécessite plusieurs étapes. Selon l'A.P.E.S., ce tableau devrait inclure le titre de la tâche visée, la fréquence du contrôle et la taille de l'échantillon à vérifier pendant une période donnée¹. Il devrait également inclure les éléments spécifiques à l'exécution et à la vérification de la tâche par le délégataire ainsi que le nom de la personne autorisée à effectuer le contrôle de qualité¹. Cependant, il peut être adapté aux besoins de l'établissement¹. Il faut noter que les tâches qui ne sont pas réalisées à l'HDL et les tâches relatives aux préparations magistrales stériles et non stériles ont été exclues du projet.

Comme ce « tableau de bord » global ne devait inclure que les tâches de la DVCC pour lesquelles l'établissement souhaitait instaurer un contrôle de qualité, il a fallu commencer par une révision de la pertinence d'ajouter ou de maintenir le contrôle de qualité de chacune des tâches. Un exemple de révision d'ajout de contrôle de qualité d'une tâche est disponible à la figure 1.

Cette révision a nécessité plusieurs étapes. Premièrement, un sondage a été distribué aux chefs ou aux chefs adjoints des départements de pharmacie des installations du CISSS de Chaudière-Appalaches et à quelques autres établissements de santé du Québec pour vérifier ce qui se réalise ailleurs par rapport à ce qui se fait à l'HDL. Parmi les 11 établissements sondés, les deux qui n'ont pas répondu

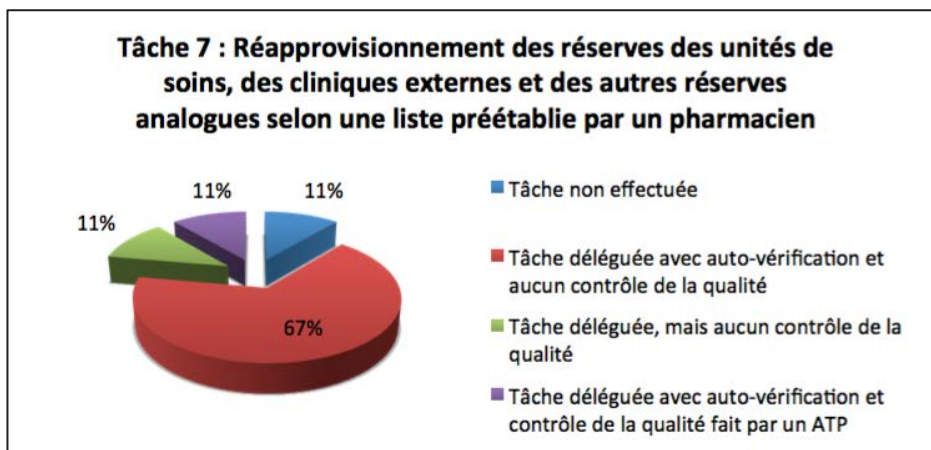
ne faisaient pas partie du CISSS de Chaudière-Appalaches. Parmi les établissements sondés, on trouve deux centres hospitaliers de soins de longue durée (CHSLD) et les neuf autres sont des centres hospitaliers prodiguant des soins de courte durée. Ce sondage visait à savoir si chaque tâche de la DVCC était déléguée dans leur établissement, si elle faisait l'objet d'un contrôle de qualité et, le cas échéant, si celui-ci était effectué par un pharmacien ou un ATP. Ce même sondage a également été rempli par l'HDL dans le but de comparer les résultats. Deuxièmement, nous avons examiné les niveaux de vérification, de compétence et de complexité proposés par l'A.P.E.S. pour chaque tâche. Troisièmement, pour tenir compte des besoins locaux de l'HDL, une rencontre avec la pharmacienne adjointe au chef du département de pharmacie a eu lieu. Un contrôle de qualité a donc été ajouté à quatre autres tâches de la DVCC, soit les tâches 4, 6, 7 et 8. Les contrôles de qualité des autres tâches qui faisaient déjà l'objet d'une vérification à l'HDL ont été maintenus.

Enfin, les protocoles de l'A.P.E.S. ont permis de déterminer la fréquence des contrôles des neuf tâches de la DVCC sélectionnées ainsi que la taille de l'échantillon à vérifier, les éléments spécifiques à inclure lors de l'exécution et de la vérification de la tâche ainsi que la gestion des erreurs, tout ceci en tenant compte des besoins locaux de l'HDL¹. Ces protocoles seront utilisés pour effectuer les contrôles de qualité des tâches choisies, mais ils seront adaptés aux besoins de l'HDL. Les erreurs recueillies dans ces protocoles de contrôle de qualité seront compilées dans le « tableau de bord » global. Les rapports d'incidents et d'accidents concernant ces neuf tâches y seront également intégrés et quantifiés. Finalement, la révision des autres tâches de la DVCC, auxquelles l'ajout d'un contrôle de qualité ne semblait pas nécessaire, a tout de même eu lieu pour examiner l'ajout éventuel d'un registre de signature d'ATP pour chacune d'elles afin de recueillir de l'information sur la réalisation des tâches et de pouvoir retrouver facilement les erreurs, le cas échéant.

Afin de simplifier l'utilisation du « tableau de bord » et pour en assurer la pérennité à l'HDL, le système de points d'inaptitude relatif à toutes les tâches a été standardisé selon l'échelle de gravité de l'erreur proposée par l'A.P.E.S.¹. Une erreur mineure engendrera donc la perte d'un point, alors que trois points seront retranchés pour une erreur majeure¹. Pour chacune des tâches évaluées, un maximum d'une erreur majeure et de cinq points d'inaptitude par ATP sera toléré sur une période de quatre semaines. Par ailleurs, le « tableau de bord » permettra d'évaluer si les erreurs commises sont distribuées uniformément entre les tâches ou concernent une tâche en particulier, auquel cas une révision du processus ou de la formation pourra être requise.

Aucun nouveau poste ne sera consacré à la gestion de la qualité des tâches de la DVCC en raison de contraintes financières. Les contrôles de la qualité seront intégrés à même les activités actuelles, et des fonctions seront ciblées pour la réalisation de chacune des neuf tâches. À la fin de chaque période, la technicienne en administration saisira les données dans le « tableau de bord » global. Une fois ce tableau rempli, il sera analysé par la pharmacienne adjointe au chef du département de pharmacie. Celle-ci se chargera de rencontrer l'ATP qui aura commis trop d'erreurs ou de mettre en place des mesures de remédiation du processus d'exécution d'une tâche souvent mal exécutée.

Tâche 7 : Réapprovisionnement des réserves des unités de soins, des cliniques externes et autres réserves analogues selon une liste préétablie par un pharmacien.



1A. Répartition des réponses des établissements sondés pour la tâche 7

Niveau de vérification : 1
Niveau de compétence : A
Niveau de complexité : I

1B. Niveaux proposés par l'APES pour la tâche 7

Décision : Ajouter un contrôle de qualité à l'HDL.

Raison : Bien qu'elle soit considérée comme étant relativement simple selon l'A.P.E.S. (niveau de vérification I, niveau de compétence A et niveau de complexité I), cette tâche consiste à réapprovisionner les réserves de certains départements de soins critiques où une erreur de médicament peut être potentiellement importante pour un patient, notamment le bloc opératoire et la salle de stabilisation à l'urgence.

1C. Décision d'ajout du contrôle de qualité de la tâche 7 pour la raison mentionnée par l'A.P.E.S., mais également en raison des besoins locaux de l'HDL.

Figure 1. Exemple de révision de la pertinence d'ajouter un contrôle de la qualité de la tâche 7 de la délégation de la vérification contenant-contenu
Abréviations : A.P.E.S. : Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec; HDL : Hôtel-Dieu de Lévis

Le programme Microsoft Excel^{MD} a servi à l'élaboration du « tableau de bord ». Il contient 131 feuilles Excel^{MD}, soit une feuille par tâche et par période de quatre semaines, une feuille de totaux par période et une feuille de totaux pour l'année entière, cette dernière regroupant donc les données des 13 périodes d'une année. Les données sont stratifiées par ATP et par type d'erreur (mineure ou majeure avec le numéro de l'erreur selon l'A.P.E.S.). Les totaux et les points d'inaptitude perdus sont programmés de manière à ce qu'ils

soient calculés automatiquement pour simplifier le travail de la technicienne en administration, ce qui diminue le temps requis pour saisir les données et réduit le risque d'erreurs de calcul.

Cette programmation facilitera également le travail de la pharmacienne qui assure le suivi du programme, compte tenu du fait qu'elle pourra suivre l'évolution globale des données dans le « tableau de bord » tout au long de l'année.

Enfin, la facilité d'utilisation de ce tableau en assurera sa pérennité à l'HDL. Un modèle de ce « tableau de bord » est disponible à la figure 2.

Afin de remédier aux difficultés liées à certains outils mis en place dans le cadre du projet SARDM, une formation supplémentaire sera offerte au personnel pour améliorer

les justifications lors de la résolution des divergences des CAD. De plus, des propositions de phrases seront ajoutées ultérieurement à la liste actuelle pour faciliter le travail du personnel infirmier, selon ce qui a été relevé dans le rapport sur les divergences. Des vérifications périodiques d'une semaine devraient avoir lieu au moins deux fois par année pour vérifier la conformité de l'ensemble.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														
51														
52														
53														
54														
55														
56														
57														
58														
59														
60														
61														
62														
63														
64														
65														
66														
67														
68														
69														
70														
71														
72														
73														
74														
75														
76														
77														
78														
79														
80														
81														
82														
83														
84														
85														
86														
87														
88														
89														
90														
91														
92														
93														
94														
95														
96														
97														
98														
99														
100														

Figure 2. Modèle du nouveau « tableau de bord » créé pour le suivi de la qualité des tâches de la DVCC

Une autorisation de la pharmacienne-chef du CISSS de Chaudière-Appalaches a été obtenue pour sa publication.

Discussion

L'utilisation du « tableau de bord » global sert à assurer le suivi de la qualité des services pharmaceutiques liée aux tâches de la DVCC dans le but d'améliorer le rendement et d'assurer la sécurité des patients, sans intention punitive envers les ATP. Les résultats du sondage ont pu introduire un biais dans l'analyse des tâches à inclure dans ce tableau. En effet, les établissements sondés n'étaient pas tous comparables à l'HDL en termes d'importance des effectifs et des activités réalisées, ce qui a pu altérer la comparaison.

En outre, deux des établissements étaient des CHSLD, et un peu plus de la moitié des établissements sondés comptent moins de lits de soins aigus en comparaison avec l'HDL. La différence de pratique entre les établissements sondés peut également justifier un contrôle de la qualité de l'exécution d'une tâche de la DVCC dans un établissement, mais pas dans un autre. Par exemple, un CHSLD n'assurera pas nécessairement la qualité des tâches de la DVCC de la même manière qu'un établissement de soins de courte durée comme l'HDL. Par conséquent, les résultats du sondage ont surtout servi à comparer les activités de gestion de la qualité réalisées à l'HDL comparativement aux autres établissements sondés. Aucun des établissements sondés ne possède de « tableau de bord » global de gestion de la qualité des tâches de la DVCC.

L'évaluation de l'ajout de contrôles de qualité s'est donc basée davantage sur les niveaux de vérification, de compétence et de complexité de chaque tâche proposée par l'A.P.E.S. et sur les besoins locaux de l'HDL. Une fois ce « tableau de bord » conçu, il a été testé pendant une semaine afin d'en évaluer l'exhaustivité et la facilité d'utilisation dans le but d'apporter les correctifs nécessaires. Ce « tableau de bord » présente toutefois certaines limites. En effet, comme tous les ATP ne passent pas le même temps à exécuter les neuf tâches sélectionnées et que le système de points d'inaptitude ne tient pas compte du temps passé à chacune des tâches, un ATP perdra plus facilement des points en réalisant des tâches qui se situent parmi celles ciblées dans ce tableau. Cependant, un système de points qui tient compte du temps d'exposition de l'ATP à chaque tâche ciblée est complexe à mettre en place, à calculer et à analyser et contribue donc à la lourdeur de l'utilisation du « tableau de bord ». Puisque l'HDL avait déjà abandonné l'utilisation d'un « tableau de bord », notamment en raison de la complexité du système de points d'inaptitude, il était nécessaire de proposer un système de points plus simple pour en assurer la longévité. Au besoin, le département de pharmacie rappellera périodiquement aux ATP les objectifs de ce « tableau de bord ». En effet, l'analyse des données de ce tableau vise, dans un premier temps, l'évaluation du processus des tâches puis, dans un deuxième temps, l'évaluation du rendement de l'ATP. Enfin, l'idéal aurait été de créer un titre d'emploi propre à l'ensemble de la gestion de la qualité des tâches de la DVCC à l'HDL. Cependant, le contexte actuel de restrictions budgétaires dans les établissements de santé au Québec ne le permet pas. Par

conséquent, d'autres mesures ont dû être prises pour contourner ce problème et arriver aux mêmes fins.

Maintenant que ce « tableau de bord » est conçu et réalisé, le projet ne s'arrête pas là. En effet, les protocoles de contrôle de la qualité des neuf tâches sélectionnées doivent être actualisés. De plus, les personnes chargées de faire les contrôles de qualité doivent recevoir une formation.

Pour contribuer à l'amélioration de la qualité du travail effectué, le diplôme d'études en assistance technique en pharmacie mériterait d'être rehaussé et l'affiliation des ATP à l'OPQ devrait être réalisée, comme c'est le cas dans d'autres provinces canadiennes. Ceci permettrait d'augmenter le sens des responsabilités des ATP et d'accroître leur imputabilité. Enfin, l'extension de la vérification par code à barres des tâches de la DVCC pourrait réduire le fardeau de la gestion de la qualité de ces tâches.

Conclusion

L'HDL ne possédait pas de programme global de gestion de la qualité des tâches de la DVCC. Pour remédier à cette situation, nous avons étudié les besoins de l'établissement. Il en est ressorti que certaines tâches nécessitaient l'ajout d'un contrôle de qualité, ce qui a entraîné la création d'un « tableau de bord » du suivi de la qualité de ces tâches. Celui-ci est entré en fonction au printemps 2017. De plus, une formation supplémentaire du personnel infirmier portant sur les CAD aura lieu d'ici la fin de l'année 2017. L'implantation de toutes ces mesures permettra à l'HDL d'être plus proactif dans la gestion de la qualité du circuit du médicament.

Annexe

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

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier sincèrement M^{me} Garance Bérubé, ATP responsable au département de pharmacie de l'Hôtel-Dieu de Lévis, pour le soutien dans la réalisation de ce projet. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

Références

1. A.P.E.S. Guide de délégation de la vérification contenant-contenu des médicaments en pharmacie d'établissement. [en ligne] <http://apes-quebec.org/page?a=829&lang=fr-CA> (site visité le 8 août 2016).
2. Ballandras C, Atkinson S, Guérin A, Lebel D, Bussières JF. Gestion de la qualité et des risques au sein d'un département de pharmacie. *Pharmactuel* 2015;48:45-50.
3. Centre intégré de santé et de services sociaux. Rapport annuel 2014-2015. Département de pharmacie, site Hôtel-Dieu de Lévis, Centre hospitalier affilié universitaire; 7.
4. Agrément Canada. Les normes. [en ligne] <https://accreditation.ca/fr/gestion-des-medicaments> (site visité le 8 août 2016).
5. Ordre des pharmaciens du Québec. Standards de pratique. [en ligne] http://www.opq.org/fr/media/docs/2982_standards-pratique_opq_web.pdf (site visité le 8 août 2016).
6. Ballandras C, Lebel D, Atkinson S, Simard M, Bussières JF. Qualité et risques en santé :   qui en confier la gestion au sein des unités fonctionnelles? *Annales de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique* 2014;1-27.
7. Brisseau L, Bussières J-F, Lebel D, Atkinson S, Robinette L, Fortin S et coll. Utilisation de lignes directrices dans le cadre de l'implantation de cabinets automatisés décentralisés en établissement de santé. *J Can Pharm Hosp* 2011;64:104-15.

Abstract

Objective: To develop a comprehensive quality monitoring program that includes a scoreboard and tools for monitoring pharmaceutical service quality parameters relating to the delegation of container-contents verification and the project concerning automated, robotic medication distribution systems.

Problem description: At the Hôtel-Dieu de L vis, there is presently no scoreboard for monitoring the overall quality of container-contents verification tasks delegated to the pharmacy technical assistants. The primary objective of the project was therefore to develop a comprehensive quality monitoring program with a scoreboard that would make it possible to analyze data on certain tasks delegated to the pharmacy technical assistants.

Problem resolution: The Hôtel-Dieu de L vis's needs in terms of managing the quality of delegated container-contents verification tasks was reviewed as part of a management project in the Master's in Advanced Pharmacotherapy program. A scoreboard that is easy to use with a standardized point system was created.

Conclusion: This article highlights different problems involved in managing the quality of delegated pharmacy tasks at the Hôtel-Dieu de L vis. The proposed solutions are presently being implemented. The implementation of all these measures will enable the HDL to be more proactive in managing quality.

Keywords: Decentralized automated cabinet, delegation of container-contents verification, quality control, scoreboard

Quel est le rôle des inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase dans la prévention et sur l'apparition du délirium pour les patients hospitalisés aux soins intensifs?

Christine Hamel¹⁻⁴, 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;

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

³Chargée d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁴Rédactrice adjointe, *Pharmactuel*, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 21 février 2017; Accepté après révision le 12 juillet 2017

Exposé de la question

Le délirium se définit comme un désordre de l'attention, de l'orientation et de la cognition, qui se développe sur une courte période et se caractérise par une évolution fluctuante¹. L'incidence de délirium aux soins intensifs (SI) est très élevée et peut atteindre jusqu'à 82 %²⁻⁵. Les conséquences du délirium sont nombreuses et entraînent une prolongation du séjour hospitalier et à l'unité de SI, une augmentation des coûts en santé, une augmentation des complications liées à l'hospitalisation (infections nosocomiales, augmentation de la durée de la ventilation mécanique) ainsi qu'une augmentation du risque de réadmission⁶⁻⁸. Le délirium pourrait par ailleurs entraîner une augmentation du risque de mortalité à court et à long terme⁶⁻⁸. Finalement, plusieurs auteurs rapportent des déficits cognitifs résiduels entravant le fonctionnement normal, qui peuvent perdurer plusieurs mois après la survenue du délirium^{4,7-9}. Bien que des études démontrent l'efficacité de l'approche non pharmacologique pour la prévention et le traitement du délirium, il existe actuellement peu de données probantes démontrant l'utilité de mesures pharmacologiques dans ce contexte aux SI^{3,10-12}. Des études récentes présentent des résultats contradictoires sur le lien possible entre les inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase (statines) et le délirium^{2-4,6,13,14}. Les statines permettent-elles de diminuer le risque de délirium pour les patients aux SI ou ont-elles plutôt un effet délétère sur celui-ci?

Réponse à la question

Bien que plusieurs mécanismes d'action aient été proposés, la pathogenèse exacte du délirium demeure inconnue. Des données récentes semblent indiquer que les statines auraient plusieurs propriétés autres que l'abaissement du cholestérol. Le tableau I présente différentes causes possibles de délirium et les propriétés pléiotropiques des statines pouvant expliquer leurs bénéfices possibles^{3,5,12,15}. Les chercheurs s'intéressent particulièrement à la population de patients des SI étant donné que ceux-ci présentent souvent plusieurs causes et marqueurs associés au délirium sur lesquels les statines pourraient avoir des effets bénéfiques.

La première étude publiée concernant le lien entre le délirium et les statines de manière générale a été effectuée auprès de patients âgés subissant une chirurgie élective. Celle-ci démontrait une augmentation du risque de délirium chez les utilisateurs de statines en comparaison des patients n'en recevant pas⁶. Cette étude a par la suite été fortement critiquée pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le caractère rétrospectif de l'étude aurait pu créer un biais de confusion si un ou des facteurs confondants inconnus n'ont pas été détectés dans l'analyse multivariée⁶. De plus, l'*International Classification of Diseases* (ICD), outil utilisé pour l'identification des patients ayant subi un délirium, est un indicateur peu sensible, et le taux de délirium a donc été probablement fortement sous-estimé dans la cohorte générale (1,1 % pour cette étude en comparaison de 15 à 25 % rapporté dans la littérature pour les patients ayant subi une chirurgie élective)^{6,16}. Finalement, les patients atteints de maladie vasculaire majeure, soit ceux pouvant bénéficier davantage de l'utilisation des statines, étaient exclus de la cohorte^{6,16}.

Par la suite, Morandi et coll. ont mené une étude de cohorte prospective multicentrique¹³. Elle incluait 763 patients admis à une unité de SI médicale ou chirurgicale de deux centres hospitaliers tertiaires aux États-Unis et qui présentaient un choc ou une insuffisance respiratoire aiguë¹³. Les principaux critères d'exclusion étaient une admission récente aux SI (dans les 30 jours précédant l'admission), une démence sévère, l'utilisation de substances psychoactives ou un désordre psychiatrique comme cause d'admission ou un pronostic inférieur à 2 heures¹³. L'exposition aux statines était séparée en deux catégories, soit l'utilisation avant l'hospitalisation et celle durant le séjour aux SI¹³. L'objectif primaire de l'étude était la survenue de délirium évalué deux fois par jour à l'aide de l'échelle *Confusion Assessment Method for the ICU* (CAM-ICU), une échelle validée pour les patients intubés aux SI¹³. Une régression multivariée a été effectuée pour apporter des ajustements en fonction de plusieurs facteurs confondants¹³. Les auteurs ont démontré une diminution de la survenue de délirium chez les utilisateurs de statines en comparaison des patients qui n'en recevaient pas¹³. Cette

Tableau I. Hypothèses concernant la pathogenèse du délirium et les effets thérapeutiques et pléiotropiques possibles des statines^{2,13, 14,15,18,19}

Causes possibles (marqueurs associés)	Effets possibles des statines
Apoptose neuronale	Propriétés antiapoptotiques
Désordres de la coagulation (accidents thromboemboliques)	Effets anticoagulants/antithrombotiques (activité plaquettaire)
Désordres électrolytiques	NA
Désordres métaboliques	NA
Dysfonctions endothéliales	Protection endothéliale (interférence directe dans les interactions leucocytes-endothélium, augmentation de l'expression de la NOS)
Facteurs génétiques	NA
Hypoperfusion cérébrale	NA
Inflammation	Diminution de l'inflammation systémique (diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1, IL-6), activation directe de l'hème oxygénase, inhibition directe du MHC II)
Neurotransmetteurs	NA
Stress physiologique et oxydatif	Effets antioxydants

Abréviations : IL : interleukine; MHC II : complexe majeur d'histocompatibilité II; NA : non applicable; NOS : nitric oxide synthase; TNF : tumor necrosis factor

association était significativement modifiée par la présence de sepsis¹³. De fait, les auteurs ont observé une diminution de 78 % du risque de délirium chez les patients présentant un sepsis (rapport de risque [RR]:0,22; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,10-0,49), mais pas chez les patients qui n'en étaient pas atteints (RR:0,92; IC 95 %:0,46-1,84)¹³. L'utilisation de statines avant l'hospitalisation n'était pas associée à la survenue de délirium (RR:0,86; IC 95 %:0,44-1,66), tandis qu'une suspension prolongée de ces molécules était associée à un risque plus élevé de le développer ($p < 0,001$)¹³. Les critères d'inclusion et d'exclusion stricts sont la principale faiblesse de cette étude. De fait, bien que 5256 patients aient été évalués, seuls 763 ont été inclus dans l'étude, ce qui limite la validité externe de l'étude. La population étudiée diffère donc grandement de celle observée en pratique clinique. Par ailleurs, il est possible qu'un biais de classification ait eu lieu, étant donné que les auteurs n'ont pas évalué l'observance des patients pendant la période précédant l'hospitalisation. Finalement, il n'est pas possible d'éliminer complètement le biais de confusion inhérent au protocole de recherche de l'étude même si les auteurs ont effectué une régression multivariée.

Page et coll. ont également conduit une étude de cohorte prospective dans un seul hôpital du Royaume-Uni, auprès de tous les patients admis dans des unités de SI médicales ou chirurgicales¹⁴. Les patients étaient séparés en deux groupes : ceux n'utilisant pas de statines aux SI et ceux ayant reçu leur dose quotidienne le jour de l'évaluation¹⁴. L'objectif primaire de l'étude était la présence de délirium, déterminée à l'aide de l'échelle CAM-ICU¹⁴. Une analyse par appariement de coefficients de propension a été effectuée pour apporter des ajustements en fonction de plusieurs variables cliniques et démographiques potentiellement confondantes¹⁴. Au total, 470 patients ont participé à l'étude¹⁴. Les auteurs ont démontré une augmentation de la proportion de patients exempts de délirium lors de la prise d'une statine la soirée précédant l'évaluation (RR:2,28; IC 95 %:1,01-5,13, $p < 0,05$)¹⁴. Cependant, ces résultats devenaient non statistiquement significatifs lorsque la protéine C réactive (CRP) était prise en compte (RR:1,56; IC 95 %:0,64-3,79, $p = 0,32$), ce qui pourrait indiquer un lien entre délirium et inflammation¹⁴. Puisque cette étude n'avait défini aucun critère d'exclusion,

la population pouvait ressembler davantage à celle retrouvée dans la pratique clinique que celle de l'étude de Morandi et coll. Par contre, l'inclusion de tous les types de patients amène une hétérogénéité importante de la population. Il est donc difficile de déterminer les patients bénéficiant le plus d'une thérapie avec une statine. De plus, une limite majeure de l'étude provient du fait qu'elle a été menée dans un seul centre hospitalier. Par ailleurs, l'exposition aux statines pouvait être un facteur confondant, car les patients les plus malades étaient ceux qui étaient incapables de prendre ces molécules. Finalement, à l'instar de l'étude de Morandi et coll., la nature du protocole de recherche de l'étude ne permet pas d'éliminer complètement le risque de biais de confusion.

Needham et coll. ont quant à eux évalué les effets de la rosuvastatine comparativement à un placebo en ce qui a trait au développement de délirium aux SI⁴. L'analyse a été effectuée à partir des résultats de l'étude SAILS, une étude à répartition aléatoire qui évaluait à l'origine l'effet de la rosuvastatine sur la mortalité et les jours sans ventilateur des patients atteints d'insuffisance respiratoire aiguë secondaire à un sepsis⁴. Les patients du groupe traitement recevaient la rosuvastatine à une dose de charge de 40 mg puis 20 mg une fois par jour⁴. La rosuvastatine ou le placebo étaient administrés jusqu'à trois jours après le congé des SI, mais jusqu'à un maximum de 28 jours⁴. La présence de délirium était évaluée à l'aide de l'échelle CAM-ICU⁴. Cette étude comptait 272 patients, mais n'a pas permis de démontrer de différence statistiquement significative entre les deux groupes de la proportion moyenne de jours de délirium (RR:1,14; IC 95 %:0,92-1,14, $p = 0,22$)⁴. Au cours de cette étude, les auteurs ont également évalué les troubles cognitifs persistant à long terme à la suite d'un délirium, mais n'ont encore une fois pu démontrer aucun avantage de la rosuvastatine à cet égard (troubles cognitifs persistant à six mois (RR:0,93; IC 95 %:0,39-2,22; $p = 0,87$) et 12 mois (RR:1,10; IC 95 %:0,50-2,60; $p = 0,82$))⁴. Les principales forces de cette étude sont le type de protocole de recherche ainsi que le fait que l'étude portait sur une seule molécule et sur une population bien définie. Par contre, l'étude de Needham et coll. ne possédait pas la puissance suffisante pour détecter la supériorité de la rosuvastatine.

Une seule méta-analyse a évalué le lien entre les statines et le délirium². Celle-ci n'a pas permis de démontrer d'avantages des statines pour la prévention du délirium après une chirurgie cardiaque ou aux soins intensifs (RR:1,05; IC 95 %:0,85-1,29, $p = 0,56$)². Il faut noter qu'une diminution du risque de délirium n'a pu être mise en évidence lorsque les patients ayant subi une chirurgie cardiaque étaient analysés séparément de ceux aux SI (RR:1,03; IC 95 %:0,68-1,56, $p = 0,89$)². Malheureusement, les auteurs n'ont pas évalué séparément les patients aux SI, mais on peut supposer que les résultats n'auraient pas non plus été significatifs. Une des principales limites de cette méta-analyse tient au faible nombre d'études qui étaient de qualité suffisante pour être prises en compte, soit six sur 57. De plus, les populations étudiées différaient grandement d'une étude à l'autre, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions spécifiques pour la population de patients hospitalisés aux SI.

Diverses raisons ont été invoquées pour expliquer la disparité des résultats observés : l'hétérogénéité des populations étudiées, des molécules et des doses utilisées, les différences concernant les moments d'arrêt et de reprise des statines après l'opération, la complexité de la pathogenèse du délirium, la difficulté de bien définir et d'identifier cette pathologie, ainsi que les différents outils utilisés pour le diagnostic et le suivi^{2,17}.

Bien que les résultats obtenus dans les différentes études soient contradictoires, la majorité de celles-ci n'ont pas démontré d'effet délétère des statines sur le délirium aux soins intensifs. Il est important de noter que plusieurs études récentes ont démontré des avantages cliniques des statines pour les patients hospitalisés aux soins intensifs, particulièrement pour les patients atteints d'infections graves ou de sepsis. Ainsi, une étude de cohorte menée par Al Harbi et coll. a démontré que la simvastatine avait diminué la mortalité à l'hôpital des patients aux soins intensifs (RR:0,37;

IC 95 %:0,17-0,81, $p = 0,01$)¹⁸. Par ailleurs, la méta-analyse de Janta et coll. a également démontré une diminution de la mortalité à l'hôpital (RR:0,38; IC 95 %:0,13-0,64) de patients atteints d'infections graves ou de sepsis sous l'effet de statines¹⁹.

Conclusion

Le délirium est une pathologie multifactorielle complexe. Peu de traitements pharmacologiques se sont montrés efficaces jusqu'à maintenant pour le prévenir ou le traiter^{10,11}. Les données probantes actuelles n'appuient pas l'instauration d'un traitement à base de statine pour les patients hospitalisés aux soins intensifs qui n'en utilisaient pas auparavant pour prévenir ou traiter le délirium^{10,11}. Étant donné les avantages possibles des statines sur plusieurs variables, certains auteurs considèrent qu'il est raisonnable de poursuivre l'administration de statines aux patients admis aux soins intensifs quand la voie entérale est possible et qu'il n'y a pas de contre-indication^{16,18,19}. Des études à répartition aléatoire sont présentement en cours pour évaluer de manière plus rigoureuse l'effet des statines pour la prévention et le traitement du délirium aux soins intensifs³.

Financement

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

Conflit d'intérêts

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

Références

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5e éd. Washington: American Psychiatric Association;2013. 1200 p.
2. Vallabhajosyula S, Kanmanthareddy A, Erwin PJ, Esterbrooks DJ, Morrow LE. Role of statins in delirium prevention in critical ill and cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2017;37:189-96.
3. Casarin A, McAuley DF, Alce TM, Zhao X, Ely EW, Jackson JC et coll. Evaluating early administration of the hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor simvastatin in the prevention and treatment of delirium in critically ill ventilated patients (MoDUS trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:218.
4. Needham DM, Colantuoni E, Dinglas VD, Hough CL, Wozniak AW, Jackson JC et coll. Rosuvastatin versus placebo for delirium in intensive care and subsequent cognitive impairment in patients with sepsis associated acute respiratory distress syndrome: an ancillary study to a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:203-12.
5. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383:911-22.
6. Redelmeier DA, Thiruchelvam D, Daneman N. Delirium after elective surgery among elderly patients taking statins. *CMAJ* 2008;179:645-52.
7. Salluh JI, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A et coll. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h2538.
8. Mariscalco G, Cottini M, Zanobini M, Salis S, Dominici C, Banach M et coll. Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of delirium after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1439-48.
9. Morandi A, Hughes CG, Girard TD, McAuley DF, Ely EW, Pandharipande PP. Statins and brain dysfunction: a hypothesis to reduce the burden of cognitive impairment in patients who are critically ill. *CHEST* 2011;140:580-5.
10. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF. Clinical practice guidelines for management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41:263-306.
11. Serafim RB, Bozza FA, Soares M, do Brasil PE, Tura BR, Ely EW et coll. Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: a systematic review. *J Crit Care* 2015;799-807.
12. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Approche adaptée à la personne âgée- cadre de référence. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2010/10-830-03.pdf> (site visité le 5 juillet 2017).
13. Morandi A, Hughes CG, Thompson JL, Pandharipande PP, Shintani AK, Vasilevskis EE et coll. Statins and delirium during critical illness: a multicenter, prospective cohort study. *Crit Care Med* 2014;42:1899-1909.
14. Page VJ, Davis D, Zhao XB, Norton S, Casarin A, Brown T et coll. Statin use and risk of delirium in the critically ill. *Am J Resp Crit Care Med* 2014;189:666-73.
15. Hughes CG, Morandi A, Girard TD, Riedel B, Thompson JL, Shintani AK et coll. Association between endothelial dysfunction and acute brain dysfunction during critical illness. *Anesthesiology* 2013;118:631-9.
16. Marcantonio A. Statins and postoperative delirium. *CMAJ* 2008;179:626-8.
17. Trogrlic Z, van der Jagt M, Bakker J, Balas MC, Ely EW, van der Voort PH et coll. A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Crit Care* 2015;19:157.
18. Al Harbi SA, Tamim HM, Arabi YM. Association between statin therapy and outcomes in critically ill patients: a nested cohort study. *Clin Pharmacol* 2011;11:12.
19. Janda S, Young A, FitzGerald JM, Etminan M, Swiston J. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2010;25:656.e7-22.

SERVICE INTERNET DE TÉLÉCONSEILS PAR DES PHARMACIENS COMMUNAUTAIRES : UNE ANALYSE PRÉLIMINAIRE DES IMPACTS SUR LA QUÊTE DE SOINS PAR LES PATIENTS QUÉBÉCOIS

Alexandre Chagnon¹, B.Pharm., Audrey Vandesrasier², M.Sc., M.A.

¹CIUSSS de l'Estrie – Hôpital de Granby, Granby (Québec) Canada;

²Chercheure indépendante, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Neuf adultes canadiens sur 10 consultent Internet pour s'informer sur leur santé. Un site Internet permettant aux Québécois de plus de 13 ans de poser des questions de façon confidentielle est en ligne depuis octobre 2015. Celui-ci agit à titre de réseau social gratuit et sécurisé en mettant en relation les patients et des pharmaciens bénévoles situés à proximité du lieu de résidence du patient. Tous les patients y reçoivent une réponse en moins de 24 heures.

Objectif : Mesurer les impacts préliminaires d'un service Internet de téléconsultation avec un pharmacien sur l'utilisation des ressources en santé par les patients.

Méthodologie : Une analyse quantitative a été réalisée. Les données ont été collectées par un sondage systématiquement envoyé par courriel aux patients (n = 116) ayant reçu une réponse par l'entremise du site Internet entre le 3 mars et le 21 avril 2017.

Résultats : 54 (47 %) patients ont répondu au sondage. Le service aurait permis d'éviter des consultations à l'urgence (2 %), à la clinique sans rendez-vous (19 %), au service 811 (32 %) et avec le médecin de famille (37 %). Il a aussi permis de mettre en relation avec un pharmacien des patients qui n'auraient autrement pas appelé (91 %) ni consulté en personne (48 %) ce professionnel. Aucun patient ne s'est servi de l'outil comme alternative au 911 (urgence).

Conclusion : Un service Internet de téléconseils par des pharmaciens communautaires semble favoriser une meilleure utilisation des services de santé par les patients tout en augmentant l'utilisation des services offerts par les pharmaciens.

ÉTUDE PHIRST - PRIORISATION DES CONSULTATIONS PHARMACOTHÉRAPEUTIQUES EN CONTEXTE DE CLINIQUE AMBULATOIRE DE VIH

Catherine Awad^{1,2*}, B.Pharm., Arnaud Canneva^{1,2*}, Pharm.D., Charles-Olivier Chiasson^{1,2*}, Pharm.D., Annie Galarneau^{1,2*}, Pharm.D., Mireille E. Schnitzer³, Ph.D., Nancy Sheehan^{3,4}, B.Pharm., M.Sc., and Alison YJ Wong⁵, B.Pharm., M.Sc.

* Les auteurs ont contribué également au projet de recherche. ¹Résident(e) en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada; ²Candidat(e) à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ³Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ⁴Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Compte tenu des ressources limitées du système de santé et du rôle important joué par les pharmaciens en clinique ambulatoire de VIH, la priorisation adéquate des consultations permettrait d'optimiser le processus de consultation.

Objectif : Établir un score de priorisation des consultations pharmacothérapeutiques chez les personnes vivant avec le VIH.

Méthodologie : Une collecte de données rétrospective a été effectuée chez 200 patients vivant avec le VIH suivis en clinique ambulatoire. Un panel de 4 pharmaciens experts a déterminé par consensus le délai optimal pour une consultation pour ces 200 patients en utilisant 4 catégories de priorisation (< 48 heures, < 1 mois, < 3 mois, consultation non nécessaire). Deux méthodes (Delphi et statistique) ont été utilisées pour établir l'importance relative des caractéristiques de patients sélectionnées a priori sur la priorisation finale. Une troisième méthode (attribuant un poids égal pour chacune des caractéristiques) a aussi été évaluée. Les scores de chaque patient, déterminés par les 3 méthodes, ont été comparés à la priorisation déterminée par le panel afin de déterminer les seuils de catégorisation.

Résultats : Aucune des trois méthodes n'a réussi à établir des seuils limites cliniquement valides pour les 4 catégories de priorisation. La présence d'interactions entre les caractéristiques et la faible prévalence de certaines caractéristiques pourraient expliquer ces résultats.

Conclusion : La création d'un outil de priorisation pour les consultations pharmacothérapeutiques est une tâche complexe. Le développement d'un algorithme qui tient compte des caractéristiques de patient pourrait aider à la catégorisation des consultations pharmacothérapeutiques.

Projet de résidence réalisé au Centre universitaire de santé McGill

ÉLABORATION D'UNE PROCÉDURE STANTARDISÉE DE CERTIFICATION INTERÉTABLISSEMENTS DES PHARMACIENS DÉSIGNÉS AU SOUTIEN

Anabelle Tellier¹, candidate au Pharm.D., François E. Lalonde², B.Pharm., M.Sc., Hélène Boyer³, B.Pharm., M.Sc., Stéphanie Guénette⁴, B.Pharm., M.Sc., Denis Pelletier⁵, B.Pharm., M.Sc., Mélanie Richer⁶, B.Pharm., M.Sc., Josée Robillard⁷, B.Pharm., M.Sc., Jean-Marc Forest⁸, B.Pharm., DPH, M.Sc.

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Adjoint professionnel, A.P.E.S., Montréal (Québec) Canada; ³CISSS-MO,

Châteauguay (Québec) Canada; ⁴CHUM, Montréal (Québec) Canada;

⁵CUSM, Montréal (Québec) Canada; ⁶CISSS de Laval, Laval (Québec) Canada;

⁷CISSS-ME, Longueuil (Québec) Canada; ⁸CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Objectifs : Uniformiser la procédure de certification des pharmaciens désignés au soutien devant être certifiés minimalement tous les 3 ans par un pair extérieur à son milieu, et ce, dans le but de répondre aux normes 2014.01 et 2014.02 de l'OPQ. Avec le soutien de l'A.P.E.S., créer un réseau de certification interétablissements standardisé dans lequel un pharmacien récemment certifié pourra en certifier un autre, et ainsi de suite.

Méthodologie : Sondage acheminé aux coordonnateurs des produits stériles des établissements de santé du Québec visant à connaître leur intérêt à propos du projet. Questionnaire acheminé aux membres du Groupe de travail sur les préparations stériles de l'A.P.E.S. concernant la disponibilité de matériel dans leurs milieux. À la suite des réponses obtenues, élaboration de P&P uniformisées et d'un guide sur la certification interétablissements détaillant les différentes procédures et évaluations.

Résultats : Le taux de réponse au sondage a été de 75,9 %. 95 % des répondants se disent intéressés à collaborer au projet, et 100 % d'entre eux sont prêts à libérer leurs pharmaciens désignés au soutien afin qu'ils puissent aller certifier un autre pharmacien. 95 % des répondants sont en accord avec la structure actuelle de certification, et la majorité (68,2 %) est en faveur de l'ajout d'un test d'analyse critique des techniques de manipulation d'un assistant technique en pharmacie.

Conclusion : En raison des résultats du sondage favorables au projet, l'intérêt concernant l'élaboration d'un processus standardisé de certification interétablissements est réel au sein des coordonnateurs de produits stériles.

ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'UTILISATION DES ANTIFONGIQUES CHEZ LES PATIENTS PÉDIATRIQUES DANS LES CHU DU QUÉBEC

Marie-Claude Michel¹, B.Pharm., M.Sc., France Varin², B.Pharm., M.Sc., Éline Pelletier^{3,6}, B.Pharm., M.Sc., Philippe Ovetchkine³, MD, Ghislain Bérard⁴, B.Pharm., M.Sc., Louise Deschênes¹, MD, Paul Farand⁴, MD, Daniel Froment⁵, MD, Chantal Guévremont⁵, B.Pharm., M.Sc., Raghu Rajan⁵, MD, Jean-François Bussières^{3,6,7}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹CHU de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada; ²Centre hospitalier

de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ³CHU Sainte-Justine,

Montréal (Québec) Canada; ⁴Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

(CIUSSS de l'Estrie), Sherbrooke (Québec) Canada; ⁵Centre universitaire de santé

Mc Gill, Montréal (Québec) Canada; ⁶Programme de gestion thérapeutique

des médicaments (PGTM); ⁷Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique,

Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁷Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Les antifongiques sont des médicaments fréquemment utilisés dans les centres hospitaliers universitaires du Québec (CHU). Les coûts associés sont élevés, d'où l'importance d'un usage optimal.

Objectif : Déterminer les indications des antifongiques sélectionnés prescrits dans les CHU.

Méthodologie : Analyse descriptive rétrospective des antifongiques suivants : amphotéricine B liposomale, caspofongine, micafungine, posaconazole et voriconazole. La période à l'étude s'est échelonnée du 1er avril 2014 au 31 mars 2015.

Résultats : Deux cent soixante-treize antifongiques seuls ou combinés ont été prescrits à 128 patients pour de la prophylaxie ou un traitement. La caspofongine (n=83) est l'agent le plus utilisé pour débiter un antifongique et 67 % (56/83) des prescriptions visaient un traitement. En présence de diagnostics confirmés ou soupçonnés, le voriconazole (48%) (11/15) est l'agent le plus prescrit pour l'aspergillose et la caspofongine est celui le plus prescrit pour la candidose (83 %), la neutropénie fébrile (70 %) ou en prophylaxie (82 %). En prophylaxie, 61 % des patients ont reçu un antifongique en première intention pour la candidose, sans avoir reçu au préalable de fluconazole ou amphotéricine B. Tous les traitements curatifs choisis ont été conformes aux lignes directrices. Lors de traitements empiriques, il n'a pas été possible de retrouver une information basée sur les lignes directrices expliquant le choix de l'antifongique dans 26 % des cas pour la caspofongine et dans 39 % des cas pour l'amphotéricine B.

Conclusion : Cette étude descriptive comporte plusieurs recommandations incluant la nécessité d'élaborer et de diffuser des critères d'utilisation des antifongiques.

ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'UTILISATION DU SACUBITRIL/VALSARTAN À LA CLINIQUE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE DE L'IUCPQ

Audrey Vachon^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Julie-A. Boisvert^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

¹Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada; ²Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Introduction : Actuellement, les données cliniques concernant l'efficacité et l'innocuité du sacubitril/valsartan proviennent des études PARADIGM-HF et TITRATION. Aucune publication n'a été réalisée sur son utilisation dans un contexte de pratique clinique au quotidien.

Objectif : Décrire les caractéristiques des 200 premiers patients qui ont reçu le sacubitril/valsartan à la clinique d'insuffisance cardiaque (CLIC) de l'IUCPQ (nombre de patients ayant atteint la dose cible, dose finale moyenne, survenue d'effets indésirables).

Méthodologie : Une revue descriptive rétrospective des 200 premiers patients ayant reçu le sacubitril/valsartan via la CLIC de l'IUCPQ a été réalisée.

Résultats : L'âge moyen des patients était de 63,4 ans et 75 % étaient des hommes. La créatinine sérique moyenne s'élevait à 104 µmol/L et la fraction d'éjection moyenne était 25,3 %. 77 % des patients étaient sous furosémide, 96 % prenaient un bêta-bloquant et 70,5 % utilisaient un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes. Au préalable, 47,5 % des patients prenaient une dose d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine supérieure à 50% de la dose cible suggérée. Au total, 43,5 % des patients ont atteint la dose cible de sacubitril/valsartan à un moment ou un autre. La dose quotidienne moyenne finale était 261,8 mg/jour. L'hypotension, la détérioration de la fonction rénale et l'hyperkaliémie ont limité la titration du médicament chez 7 %, 1 % et 0,5 % des patients respectivement alors que ces effets indésirables ont mené à l'arrêt du traitement chez 2,5 %, 1 % et 0,5 % d'entre eux.

Conclusion : L'utilisation de cette nouvelle molécule dans la pratique quotidienne est réaliste et sécuritaire.

ÉVALUATION DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE CHIRURGICALE EN PÉDIATRIE

Juliana Lombardi^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Philippe Nguy^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Antoine Robichaud Ducharme^{1,3}, Pharm.D., M.Sc., Félix Thompson-Desormeaux^{1,4}, Pharm.D., M.Sc., Ni Nora Ruo^{1,5}, B.Pharm., M.Sc., Gabrielle Girard^{1,5}, B.Pharm., M.Sc., Mireille E Schnitzer¹, Ph.D., Daniel J.G. Thirion^{1,5}, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D., FCSHP, Jesse Papenburg^{2,6}, MD, M.Sc.; Audrey-Anne Longpré^{1,5}, Pharm.D., M.Sc.

¹Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada; ³Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Drummondville (Québec) Canada; ⁴Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ⁵Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada; ⁶Université McGill, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Peu d'études ont évalué l'antibioprophylaxie chirurgicale en pédiatrie et, parmi celles-ci, les méthodes d'évaluation diffèrent. Notre étude est la première à évaluer rigoureusement le moment d'administration de l'antibiotique et l'impact des interventions dans le temps.

Objectif : Évaluer l'impact d'une série d'interventions multidisciplinaires sur la conformité de l'antibioprophylaxie aux lignes directrices internes d'un hôpital pédiatrique sans programme d'antibiogouvernance.

Méthodologie : Une étude rétrospective pré et post-intervention a été menée en 2016. La population à l'étude est tout patient âgé de moins de 18 ans, ayant eu une chirurgie entre avril et septembre 2013 (pré-intervention) et avril et septembre 2016 (post-intervention). Les résultats ont été recueillis suite à une période de sevrage de 10 semaines. La prophylaxie était qualifiée soit de non-conforme, partiellement conforme si l'agent et le moment d'administration étaient adéquats, ou totalement conforme si l'agent, la dose, le moment d'administration, la réadministration et la durée étaient adéquats.

Résultats : 982 sujets ont été inclus dans l'analyse primaire. Le score de conformité combiné (conformité partielle et totale) a augmenté de 51,4 % à 55,8 % (ORa 1,3; IC95 %, 1,0-1,8). Malgré une amélioration significative de la conformité pour la dose et la réadministration, aucune amélioration du moment d'administration n'a été observée. La conformité de l'agent et la durée était déjà élevée au départ.

Conclusion : La conformité aux lignes directrices ne s'est pas significativement améliorée après une série d'interventions. Ceci illustre la difficulté à surmonter la résistance au changement avec de simples interventions ponctuelles, démontrant l'importance d'une stratégie complète, telle qu'un programme d'antibiogouvernance continu.

Projet de résidence réalisé au Centre universitaire de santé McGill

BIOSIMILAIRES : ÉTAT DES CONNAISSANCES ET RECOMMANDATIONS

Élaine Pelletier^{1,6}, B.Pharm., M.Sc., Apolline Adé⁶, assistante de recherche en pharmacie, Ghislain Bérard², B.Pharm., M.Sc., Chantal Guévremont³, B.Pharm., M.Sc., Marie-Claude Michel⁴, B.Pharm., M.Sc., France Varin⁵, B.Pharm., M.Sc., Louise Deschênes⁴, MD, Paul Farand⁵, MD, Daniel Froment⁵, MD, Philippe Ovetchkin¹, MD, Raghu Rajan³, MD, Jean-François Bussièrres^{1,6,7}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie), Sherbrooke (Québec) Canada; ³Centre universitaire de Santé McGill, Montréal (Québec) Canada; ⁴CHU de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁵Centre hospitalier de l'Université de Montréal, ¹⁻⁵Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM); ⁶Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ⁷Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Les agences réglementaires ou d'évaluation canadiennes ou québécoises n'ont pas publié de prise de position sur la substitution des biosimilaires aux produits biologiques de référence ou leur interchangeabilité.

Objectif : Résumer l'état des connaissances nécessaires à la compréhension des enjeux des biosimilaires et émettre des recommandations pour déterminer leur place et leurs principales modalités d'utilisation au sein des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec.

Méthodologie : Revue documentaire. Consultation des sites web des organismes réglementaires et d'évaluation québécois, canadiens, américains et européens. Recherche de littérature (enjeux cliniques, études de similarité, études de substitution). Identification des éléments à considérer pour établir une prise de position.

Résultats : Quatre recommandations sont proposées : 1) Le comité de pharmacologie doit soumettre chaque biosimilaire à une évaluation individuelle de l'opportunité de son inscription aux listes de médicaments, de sa substitution et de son interchangeabilité. 2) Il est possible d'envisager la substitution selon les critères suivants : patients vierges de tout traitement, biosimilaire dont l'interchangeabilité est reconnue par une agence réglementaire, biosimilaire au profil immunogène faible, biosimilaire pour lequel il existe une mesure d'efficacité objective. 3) Un plan de réduction des risques liés à l'alternance doit être mis en place. Les CHU doivent évaluer les situations potentielles d'alternance entre un PBR et son biosimilaire lors de la sélection des produits inscrits pour les différentes clientèles. 4) Les CHU devraient prendre des décisions concertées.

Conclusion : Le programme de gestion thérapeutique des médicaments a pris position en adoptant quatre recommandations pour l'utilisation des biosimilaires dans les CHU.

COMPARAISON DE LA PRÉFÉRENCE DE DIFFÉRENTS SCÉNARIOS DE RÉSUMÉS VISUELS ET PERCEPTIONS D'UN PANEL D'EXPERTS EN PHARMACIE

Apolline Adé¹, candidate au Pharm.D., Denis Lebel¹, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Jean-François Bussièrres^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Il existe différents modes de dissémination des résultats de travaux scientifiques mais aucun mode optimal n'a été identifié.

Objectif : Établir des règles de conception et de rédaction de résumés visuels et comparer la préférence de différents scénarios et les perceptions d'un panel d'experts en pharmacie.

Méthode : Étude descriptive transversale. Une revue documentaire a été réalisée pour identifier les règles de conception/rédaction de résumés visuels. À partir de ces règles, des scénarios ont été établis pour deux projets de recherche complétés. Des étudiants et résidents en pharmacie et pharmaciens ont été invités à répondre à un questionnaire en ligne anonyme pour indiquer leur préférence et leur niveau d'accord à treize propositions sur les résumés visuels.

Résultats : Dix règles de conception et rédaction de résumés visuels ont été créées. Trois résumés visuels par projet de recherche ont été proposés. Le taux de participation est 100 % (n=40/40). 78 % des panélistes savent ce qu'est un résumé visuel mais 53 % n'en ont jamais consulté et 72 % n'en ont jamais réalisé. Les panélistes sont très en accord avec le fait que l'utilisation de résumés visuels facilite la diffusion et le partage via les médias sociaux (79 %), réduit le temps de lecture (83 %), facilite l'accès à des résultats de recherche à un public plus connecté (60 %).

Conclusion : Cette étude a permis d'établir un processus de conception et rédaction de résumés visuels pour une unité de recherche en pratique pharmaceutique et les résumés visuels sont très appréciés d'un panel d'experts.

COMPARAISON DU TEMPS NÉCESSAIRE ENTRE LA VÉRIFICATION CONTENANT-CONTENU TRADITIONNELLE ET LA VÉRIFICATION CONTENANT-CONTENU PAR LECTEUR CODE-BARRES AU RESERVICE QUOTIDIEN DES MÉDICAMENTS

Roxane Therrien¹, B.Pharm., M.Sc., Maricia Sarkis², candidate au Pharm.D.

¹CISSS de Laval, Laval (Québec) Canada; ²Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Le département de pharmacie du CISSS de Laval souhaite implanter la vérification contenant-contenu (VCC) par code-barres pour les services unidoses unitaires, communément appelés «cassettes». À la suite des résultats d'un sondage québécois et de discussions avec des établissements ayant implanté ce processus, il est apparu que le temps requis pour la VCC par code-barres par rapport à la méthode traditionnelle était un enjeu majeur.

Objectif : Comparer le temps nécessaire entre l'utilisation du code-barres par rapport à la méthode traditionnelle pour la VCC des services unidoses unitaires.

Méthodologie : Les étapes des deux méthodes (traditionnelles vs code-barres) ont été chronométrées par une étudiante en pharmacie pour trois assistantes-techniques en pharmacie (ATP) sur un chariot représentatif des unités de l'établissement. Le nombre de cassettes et de doses remplies ont été collectées ainsi que le nombre et le type d'erreur.

Résultats : Le nombre total de doses évaluées était de 614 pour la méthode traditionnelle et de 471 pour la méthode par code-barres. Le temps moyen par dose pour la méthode traditionnelle était de 8,2 secondes et de 14,3 secondes pour la méthode par code-barres. Cela représente donc une augmentation de temps de 74 %. Moins d'erreurs ont été observées et certains types d'erreurs (ex : mauvais médicament) ont été complètement éliminés.

Conclusion : Les résultats obtenus ont montré une augmentation considérable du temps nécessaire avec la méthode par code-barres mais une plus grande sécurité. Certaines sources d'augmentation du temps pourraient être minimisées en perfectionnant la méthode et par la pratique.

CONCEPTION ET ÉVALUATION D'UNE NOUVELLE STRATÉGIE DE DISSÉMINATION DES COMMUNICATIONS DU DÉPARTEMENT DE PHARMACIE SOUS FORME DE COURTES VIDÉOS : ÉTUDE PILOTE

Apolline Adé¹, candidate au Pharm.D., Denis Lebel¹, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Jean-François Bussi  res^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Unit   de Recherche en Pratique Pharmac  utique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Facult   de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Les professionnels de santé sont confrontés à une surcharge d'information (p.ex. courriels, publications scientifiques, médias sociaux). Ils n'ont pas le temps d'intégrer toutes les informations et les transformer en connaissances utiles à leur pratique. Nous nous sommes intéressés à l'optimisation de la communication des informations de la pharmacie aux professionnels de santé d'un centre hospitalier universitaire (CHU).

Objectif : Concevoir et évaluer une nouvelle stratégie de dissémination de l'envoi pharmacie sous forme de courte vidéo au sein du CHU.

Méthode :   tude pilote prospective de type pré-post intervention. L'envoi pharmacie a d'abord été envoyé aux professionnels de santé par courriel puis sous forme de courtes vidéos. Un hyperlien vers un questionnaire en ligne anonyme était associé à chaque envoi. Le premier questionnaire visait à évaluer les perceptions des professionnels de santé sur l'envoi pharmacie et leur niveau d'accord avec le fait de le recevoir sous forme de courte vidéo. Le second questionnaire visait à déterminer le degré d'appréciation de la vidéo.

Résultats : Le taux global de participation est de 5% (pré) et 12% (post). 85% des répondants en pré et post considèrent le contenu des envois pharmacie utiles ou très utiles pour leur pratique. 61% étaient intéressés de recevoir l'envoi pharmacie sous forme de vidéo. 87% des professionnels de santé ayant visionné la courte vidéo la considèrent très intéressante et envisagent de visionner les futures vidéos du département de pharmacie.

Conclusion : La communication des informations de la pharmacie sous forme de courte vidéo est une stratégie de dissémination adaptée aux attentes des professionnels de santé.

ÉVALUATION DE LA CONFORMITÉ POSOLOGIQUE DES ORDONNANCES DE DALTEPARINE ET D'ÉNOXAPARINE    L'IUCPQ-UL POUR LES PATIENTS OBÈSES ET LES PATIENTS INSUFFISANTS RÉNAUX

Laurence Guay¹, candidate au Pharm.D., Julie M  thot^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.

¹Facult   de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ²Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada

Introduction : Les doses standards d'héparine de faible poids moléculaire sont potentiellement inappropriées chez les patients obèses et insuffisants rénaux.

Objectif :   valuer la conformité posologique des ordonnances de dalt  parine et d'énoxaparine à l'IUCPQ-UL chez les obèses et les insuffisants rénaux selon les recommandations du Guide disponible sur le site de l'A.P.E.S.

Méthodologie :   tude observationnelle rétrospective chez les patients avec un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 35 kg/m² ou une clairance de la créatinine (ClCr) < 60 ml/min recevant dalt  parine ou énoxaparine à dose thérapeutique à l'IUCPQ-UL du 1^{er} septembre au 31 décembre 2016, avant la diffusion du guide.

Résultats : Au total, 103 patients (n = 114, 76 $\pm$ 12 ans) ont été inclus, 84 ordonnances de dalt  parine et 30 ordonnances d'énoxaparine ont été analysées. Le taux de conformité posologique global est de 69,3 %. Chez la population obèse (n = 45, IMC = 40 $\pm$ 7 kg/m², 67 $\pm$ 12 ans), le taux de conformité est de 71,1 % (dalt  parine : 64,7 % vs énoxaparine : 91 %). Chez ceux avec une ClCr < 60 ml/min (n = 69, ClCr = 37 $\pm$ 12 ml/min, 81 $\pm$ 8 ans), 50 ordonnances de dalt  parine et 19 d'énoxaparine ont été analysées. Le taux de conformité est de 68,1 %. Chez ceux avec une ClCr entre 31 - 60 ml/min, (n = 43, 78 $\pm$ 7 ans), le taux de conformité est de 95,4 %. Parmi ceux avec une ClCr entre 20 - 30 ml/min, (n = 23, 85 $\pm$ 9 ans), le taux de conformité est de 26,1 % (dalt  parine : 14,3 % et énoxaparine : 44,4 %). Ceux avec une ClCr < 20 ml/min, (n = 2, 93 $\pm$ 3 ans), le taux de conformité est de 0 % (n = 3).

Conclusion : Pour 114 ordonnances analysées, le taux de conformité global est de 69,3 %. Le plus haut taux de conformité est chez le groupe ClCr entre 31 - 60 ml/min.

Projet de recherche réalisé à l'Institut universitaire en cardiologie et pneumologie de Québec-Université Laval

ÉLABORATION D'OUTILS POUR SOUTENIR LES DÉPARTEMENTS DE PHARMACIE DU QUÉBEC EN MATIÈRE DE PRÉPARATIONS MAGISTRALES NON STÉRILES

Moses Boachie¹, candidat au Pharm.D., François E. Lalonde², B.Pharm., M.Sc., Nathalie Chenel³, B.Pharm., M.Sc., Élise Mass  ⁴, B.Pharm., M.Sc., Fannie Th  riault⁵, B.Pharm., M.Sc., Patrice Hildgen¹, Ph.D., professeur retraité, Hélène Boyer⁶, B.Pharm., M.Sc., Denis Pelletier⁷, B.Pharm., M.Sc., Mélanie Richer⁸, B.Pharm., M.Sc., Josée Robillard⁹, B.Pharm., M.Sc., Jean-Marc Forest⁹, B.Pharm., DPH, M.Sc.

¹Facult   de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²A.P.E.S., Montréal (Québec) Canada; ³CISSS-BLS, Rimouski (Québec) Canada; ⁴CISSS-AT, Amos (Québec) Canada; ⁵CISSS de Laval, Laval (Québec) Canada; ⁶CISSS-MO, Château‐guay (Québec) Canada; ⁷CUSM, Montréal (Québec) Canada; ⁸CISSS-ME, Longueuil (Québec) Canada; ⁹CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Objectifs :   laborer une foire aux questions (FAQ)    partir de questions fréquemment posées sur les préparations magistrales non stériles (PMNS). Rassembler les éléments utiles à retrouver dans la boîte à outils sur les PMNS et la publier sur le site Web de l'A.P.E.S., et ce, dans le but de mieux répondre à la norme 2012.01 de l'OPQ.

Méthodologie : Colliger les questions posées sur la Liste-A.P.E.S. au cours de la dernière année et celles recueillies auprès des membres du sous-groupe de travail ad hoc sur les PMNS. Proposer des réponses aux questions de la FAQ. Visiter quelques établissements de santé et photographier les fournitures utilisées pour les PMNS.

Résultats : Une FAQ sera créée sur le site Web de l'A.P.E.S. ainsi qu'une boîte à outils avec une liste de photos de fournitures utilisées pour les PMNS. Chacune des photos sera identifiée de la façon suivante : catégorie de fourniture, fabricant, nom du produit, caractéristique, # du produit et date. Des vidéos ainsi que des références pertinentes sur les PMNS seront disponibles dans la boîte à outils.

Conclusion : Ce projet réalisé dans le cadre d'un stage à thématique optionnelle (STOP) a permis de créer une FAQ sur les PMNS en proposant des réponses validées par le sous-groupe de travail ad hoc, de développer une boîte à outils en y proposant de nombreuses photos de fournitures utilisées pour les PMNS et d'offrir aux membres de l'A.P.E.S. des outils pour mieux répondre aux obligations de la norme 2012.01.

ÉTAT DE LA RECHERCHE EN PHARMACIE HOSPITALIÈRE AU QUÉBEC

Nathalie Marceau^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Charlie Li Lamoureux³, Jean-François Cabot³, Viviane Vo³, Jean-Philippe Adam^{4,5}, B.Pharm., M.Sc., BCPS, BCOP

¹A.P.E.S., Montréal (Québec) Canada; ²Centre intégré de santé et services sociaux de Laval, Laval (Québec) Canada; ³Candidat au Pharm.D., Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ⁴Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ⁵Centre de Recherche du CHUM, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Très peu de données sont disponibles sur l'implication des pharmaciens d'hôpitaux dans la recherche clinique, évaluative et au service pharmaceutique de soutien à la recherche.

Objectif : Le but de cet article est de décrire l'état actuel de la recherche en pharmacie hospitalière au Québec.

Méthodologie : Un questionnaire en ligne comportant 41 questions a été envoyé aux chefs de 30 départements de pharmacie du Québec en octobre 2016. Trois mois après l'envoi initial par courriel, les réponses ont été compilées.

Résultats : Au total, 22 départements de pharmacie ont rempli le questionnaire ce qui correspond à un taux de participation de 73 %. Parmi ceux-ci, 68 % (15/22) participent à au moins un des types de participation de la recherche. Les secteurs de soins où la recherche en pharmacie prédomine sont l'oncologie (73 %), la cardiologie/dyslipidémie (60 %), le diabète (60 %) et l'infectiologie (60 %). Les sources de financements sont variables selon le type de recherche et proviennent de l'industrie pharmaceutique, des établissements de santé, des universités et des contributions personnelles du pharmacien impliqué. Parmi les centres impliqués en recherche, un pharmacien est membre du comité d'éthique de la recherche dans 80 % des cas (12/15). Pour un département désirant prendre part à la recherche, les principaux obstacles rencontrés sont le manque de fonds (41 %), le manque d'effectif (36 %), la charge clinique élevée (32 %) et le manque de soutien (27 %).

Conclusion : Cette étude a permis de dresser un premier portrait de l'état actuel de la recherche en pharmacie hospitalière au Québec.

ENQUÊTE SUR LES ASSISTANTS-TECHNIQUES EN PHARMACIE HOSPITALIÈRE AU QUÉBEC ET EN FRANCE

Christel Roland¹, candidate au Pharm. D, Aurélie Guérin², D.Pharm., Pascal Vaconsin³, chargé d'évaluation des préparations hospitalières, Jean-François Bussièrès³, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹CHRU de Lille, Lille, France; ²Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France; ³Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé, France; ⁴Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine et Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Les assistants-techniques en pharmacie (ATP) (appelés préparateurs en pharmacie en France) jouent un rôle essentiel dans le circuit du médicament.

Objectifs : Décrire et comparer le profil des ATP en pharmacie hospitalière en France et au Québec en ce qui concerne leur formation et leur pratique et leurs perceptions en ce qui concerne les nouvelles activités.

Méthodologie : Enquête descriptive transversale. Élaboration d'un questionnaire de 17 questions en deux parties soit leur formation et pratique actuelle ainsi que leurs perceptions vis-à-vis de nouvelles tâches. Enquête réalisée en ligne (SurveyMonkey, Palo Alto, CA, ÉUA). Seules des statistiques descriptives ont été effectuées.

Résultats : Respectivement 224 et 101 participants ont répondu à l'enquête. Une majorité d'ATP au Québec et en France sont satisfaits de leur formation théorique, pratique et des tâches qui leur sont confiées mais pensent que l'accès à la formation continue est insuffisant. De plus, une majorité affirme que le rôle de l'ATP est bien reconnu des pharmaciens mais pas suffisamment dans le reste de l'hôpital. Concernant les nouvelles activités, ils sont intéressés à soutenir le pharmacien dans les diverses activités cliniques (p.ex. conciliation, éducation des patients) mais sont moins intéressés à effectuer l'administration de doses ou le relevé de données de laboratoire (p.ex. glycémie, pression artérielle) auprès des patients. Une majorité affirme également que leur profession doit faire partie d'un ordre professionnel.

Conclusion : Cette enquête met en évidence une homogénéité des réponses entre le Québec et la France compte tenu d'une pratique similaire.

ÉTUDE DE CHRONOMÉTRAGE DES ACTIVITÉS DU PHARMACIEN À LA CLINIQUE EXTERNE D'ONCOLOGIE DE L'HÔPITAL NOTRE-DAME (HND) DU CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL (CHUM)

Lysanne Besse^{1,2}, B.Pharm., DPH, Anne-Marie Bégin^{1,3}, Pharm.D., Emmie Lavallée^{1,3}, Pharm.D., Jean-Philippe Adam^{1,4}, B.Pharm., M.Sc., BCPS, BCOP

¹Département de pharmacie, CHUM, Montréal (Québec) Canada; ²Coordonnatrice des soins et services pharmaceutiques en oncologie, CHUM, Montréal (Québec) Canada; ³Candidate à la Maîtrise en pratique avancée, option établissement de santé, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ⁴Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal (Québec) Canada

Introduction : En 2016, le Ministère de la Santé et des Services sociaux publiait un guide afin d'encadrer la pratique pharmaceutique en oncologie et recommandait un ratio de 10,8 patients/jour/pharmacien, extrapolé à partir de diverses données.

Objectif : Mesurer le temps nécessaire aux pharmaciens d'oncologie pour accomplir leurs activités et valider un ratio optimal, dans un contexte québécois.

Méthodologie : Pendant 8 jours, en mai 2016, cinq observateurs ont chronométré les activités des pharmaciens à la clinique externe d'oncologie.

Résultats : 2694 activités ont été chronométrées. La proportion du temps mesuré représentant des activités non planifiables (ex : réponses aux appels et questions, interventions clinico-administratives) est de 31,3 %. La proportion du temps mesuré directement dédié à la prise en charge des patients planifiés (histoires, conseils, validation) correspond à 58,5 %, soit 4,68 heures/pharmacien/jour. À 23,65 minutes en moyenne par patient planifié, un ratio optimal de 11,9 patients/jour/pharmacien a été calculé. Le ratio obtenu est plus élevé que celui du MSSS. En plus de la vocation supra-régionale du CHUM, plusieurs facteurs peuvent l'expliquer, comme la délégation de la vérification des préparations et la prise en charge des effets indésirables effectuée en collaboration.

Conclusion : Notre étude est la première à mesurer la durée de chaque activité exécutée par un pharmacien dans une clinique externe d'oncologie. Bien que la pratique puisse varier selon les établissements, le ratio optimal de patients/jour/pharmacien est un élément important pour justifier un nombre adéquat de pharmaciens afin d'assurer aux patients des soins de qualité dans un cadre sécuritaire.

ÉTUDE OBSERVATIONNELLE PILOTE SUR LA VALIDATION CLINIQUE DES ORDONNANCES PAR LES PHARMACIENS SUR LES UNITÉS DE SOINS PAR RAPPORT À LA DISTRIBUTION

Mireille Bourbonnais¹, Maxime Thibault², B.Pharm., M.Sc.

¹Candidate au Pharm.D., Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Pharmacien, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction: Il existe peu de données concernant les répercussions du travail du pharmacien présent sur une unité de soins sur la validation d'ordonnance à la distribution. Au CHU Sainte-Justine, la majorité des unités sont couvertes par un pharmacien. Dans cette optique, une étude pilote a été développée.

Objectif : Évaluer l'impact du travail des pharmaciens présents sur une unité de soins sur les ordonnances reçues à la distribution.

Méthodologie : Deux unités ont été évaluées durant une journée chacune, l'une avec une tournée médicale à laquelle assiste le pharmacien et l'autre sans tournée médicale. Une collecte de données prospective par observation directe du pharmacien a été réalisée, suivie d'une collecte rétrospective des ordonnances reçues durant la journée avec les logiciels informatiques GespharX et NumerX. Les ordonnances ont été appariées selon 4 catégories puis analysées.

Résultats : 53 patients étaient présents et 69 ordonnances ont été écrites pour ceux-ci durant la journée de travail des pharmaciens. 75 % des ordonnances de l'unité avec tournée médicale ont été préalablement évaluées par le pharmacien clinicien contre 8 % pour l'unité sans tournée médicale. 16 interventions ont été réalisées par le pharmacien sur l'unité avec tournée médicale, contre trois interventions sur l'unité sans tournée médicale.

Conclusion : La présence d'une tournée médicale à laquelle participe un pharmacien semble influencer positivement la quantité d'interventions effectuées et d'ordonnances évaluées par celui-ci avant leur validation à la distribution. Cette étude pilote démontre que la méthode est faisable et pourrait être employée pour une étude de plus grande envergure.

ÉVOLUTION DU RÔLE DU PHARMACIEN, DE L'APOTHAICAIRE AU PHARMACIEN CLINICIEN : UNE REVUE SYSTÉMATIQUE

Patrick Viet-Quoc Nguyen^{1,2,3}, B.Pharm., M.Sc., Alina Floca⁴,
étudiante en pharmacie

¹Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) Montréal (Québec) Canada; ²Centre de recherche du CHUM, Montréal (Québec) Canada; ³Réseau Québécois de Recherche sur le Vieillessement, Montréal (Québec) Canada; ⁴Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Avant 1945, le pharmacien utilisait la majeure partie de son temps à fabriquer des médicaments. Avec l'industrialisation, cette fabrication fut rapidement confiée à l'industrie. Voyant son rôle social menacé, le pharmacien a dû rapidement redéfinir ses fonctions.

Objectifs : Décrire les soins du pharmacien tels que proposés par les leaders de la profession entre 1945 et 2002.

Méthodologie : Une recherche bibliographique dans les bases de données Medline et Embase a été effectuée. Un dépouillement manuel systématique a été fait dans quatre revues pharmaceutiques. Les résultats furent évalués par deux chercheurs indépendants. Pour être retenu, l'article devrait traiter du concept de soins prodigués par les pharmaciens et être généralisable à un collectif de la profession.

Résultats : Parmi les 7746 références trouvées, 121 articles ont été retenus. Trois articles ont été publiés dans les années 40 et 50, 17 dans les années 60, 35 dans les années 70, 19 dans les années 80 et 47 dans les années 90 et 2000. Trente et un soins du pharmacien ont été identifiés sous forme de mots-clés : fabrication, conseils aux patients, administration, distribution, pharmacien expert, conseils aux professionnels, usage rationnel, effets indésirables, validation, automédication, histoire, pharmacothérapie individualisée, suivi, allergie, première ligne, promotion de la santé, choix, observance, planification, prescription, triage, urgence, gestion médicamenteuse, interaction, pharmacocinétique, problème médicamenteux, conditions mineures, toxicologie, cibles thérapeutiques, réanimation cardiorespiratoire et soins collaboratifs.

Conclusion : La menace à la survie de la profession a permis une expansion sans précédent du rôle du pharmacien.

EXAMEN RADIOLOGIQUE CHEZ LA FEMME QUI ALLAITE : PROCÉDURE ET DOCUMENT D'INFORMATION

Nathalie Gagnon¹, B.Pharm., M.Sc., Caroline Proulx¹, t.i.m.

¹Centre Intégré de Santé et de Services sociaux (CISSS) de l'Outaouais, Hôpital de Gatineau, Gatineau (Québec) Canada

Introduction : Durant l'allaitement, des examens et interventions nécessitant produits de contraste et médicaments peuvent être prescrits. La tendance est encore trop souvent de dire aux femmes qu'elles devront tirer et jeter leur lait alors que ceci est rarement nécessaire. Également, les informations transmises d'un département ou d'un professionnel de la santé à l'autre diffèrent souvent.

Objectifs : Revoir la littérature sur les produits de contraste et médicaments disponibles en radiologie. Élaborer une procédure régionale qui encadre les praticiens en radiologie lors de la prestation de soins. Assurer un relais écrit personnalisé, contenant l'information complète et objective, tant à la femme allaitante qu'aux prestataires de soins qu'elle côtoiera ensuite.

Méthodologie : Une recherche internet d'un tel outil, sans succès, a été effectuée. Trois livres de références, sept révisions de littérature, quatre bases de données spécialisées, ainsi qu'une compagnie pharmaceutique ont été consultés.

Résultats : La procédure adoptée le 19 janvier dernier, est appliquée depuis février. Moins de 0,01 % de la dose administrée de produit de contraste serait susceptible d'être absorbée par l'enfant. Le risque de sensibilisation/réaction allergique et de toxicité directe demeure théorique, puisque jamais rapporté. Une quantité minime des médicaments, administrés en dose unique de surcroît, pourrait se retrouver dans le lait maternel. L'allaitement n'a pas à être suspendu.

Conclusion : L'utilisation des produits de contraste et médicaments disponibles en radiologie sur les différents sites du CISSS sont compatibles avec l'allaitement. La fréquence d'utilisation du document personnalisé sera comptabilisée au cours des prochains mois.

ÉVALUATION DE LA FIABILITÉ DU DOSSIER SANTÉ QUÉBEC (DSQ) ET DU PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE LA PHARMACIE COMMUNAUTAIRE COMPARATIVEMENT À L'HISTOIRE PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE POUR LA PRESCRIPTION DES MÉDICAMENTS À L'URGENCE

Mireille Brisson^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Annick Dufour^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.,
Johanne Poudrette^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Djamal Berbiche³, Ph.D.,
Geneviève Cayer^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA

¹Pharmacienne, CISSS Montérégie-Centre, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park (Québec) Canada; ²Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ³Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke - Campus de Longueuil, Longueuil (Québec) Canada

Introduction : Le profil des médicaments imprimé du DSQ est de plus en plus utilisé comme outil de prescription pour les patients observés ou admis à l'urgence de l'Hôpital Charles-Le Moyne.

Objectif : Le but de cette étude est de vérifier s'il est fiable pour la prescription de la médication des patients à l'urgence.

Méthode : Cette étude a été menée chez 250 patients chez qui une histoire pharmacothérapeutique a été effectuée. Le profil provenant de la pharmacie communautaire ainsi que le profil imprimé du DSQ ont été obtenus pour chaque patient et comparés à l'histoire. Les divergences entre chaque document ont été notées puis analysées afin d'en déterminer le nombre et la sévérité.

Résultats : Au total, 1010 divergences ont été notées au DSQ par rapport à 714 au profil de la pharmacie communautaire. Un nombre important de divergences concerne les duplications de médicaments ou de classe pharmacologique, principalement au niveau du DSQ. Il n'y a pas de différence statistiquement significative quant aux divergences ayant un potentiel de sévérité significative entre le DSQ et le profil. Trois divergences de sévérité sérieuse (majeure) ont été notées au DSQ, et aucune au profil.

Conclusion : Malgré le nombre important de divergences notées, peu d'entre elles ont démontré un potentiel de sévérité significatif ou sévère au DSQ par rapport au profil, si on compare ces documents à l'histoire effectuée auprès du patient. L'histoire pharmacothérapeutique demeure encore le meilleur moyen de déterminer avec précision la médication prise par un patient.

IMPACT D'UNE SÉANCE DE FORMATION SUR LES CONNAISSANCES ET LES PERCEPTIONS DES PHARMACIENS, RÉSIDENTS ET ÉTUDIANTS EN PHARMACIE DES BIOSIMILAIRES

Apolline Adé¹, candidate au Pharm.D., Elaine Pelletier¹, B.Pharm. M.Sc.,
Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Les pharmaciens jouent un rôle essentiel pour assurer l'utilisation optimale et sécuritaire des biosimilaires.

Objectif : Évaluer l'impact d'une séance de formation sur les connaissances et les perceptions des pharmaciens en ce qui concerne les enjeux réglementaires et cliniques associés à la mise en marché des biosimilaires.

Méthodes : Étude descriptive et prospective de type pré-post intervention. Une séance de formation destinée aux pharmaciens, résidents et étudiants en pharmacie d'un département de pharmacie a été réalisée sur les caractéristiques et les enjeux cliniques des biosimilaires et la réglementation de la substitution au Québec. L'évolution des connaissances et des perceptions des participants a été mesurée en comparant les réponses à deux questionnaires anonymes en ligne, avant et après la formation.

Résultats : Le taux de participation au questionnaire pré formation, à la formation et au questionnaire post formation est respectivement : 52 % (n=30/58), 52 % (n=30/58) et 41 % (n=24/58). Le niveau de connaissances des participants a progressé pour deux des trois thématiques, soit les enjeux réglementaires (64 % c. 85 %, $p<0,001$) et les enjeux cliniques (73 % c. 87 %, $p=0,011$). Après la formation, ils ont exprimé qu'ils étaient plus à l'aise d'expliquer à un professionnel de santé ou un patient ce qu'est un biosimilaire (43 % c. 100 %, $p<0,001$) et d'expliquer à un médecin les règles de substitution des produits biologiques au Québec (20 % c. 80 % $p=0,001$).

Conclusion : La séance de formation sur les connaissances sur les biosimilaires a permis d'améliorer le niveau de connaissance des pharmaciens et est perçue positivement.

INDICATEURS DE NOTORIÉTÉ APPLIQUÉS AUX REVUES SCIENTIFIQUES, AUX ARTICLES SCIENTIFIQUES ET À LEURS AUTEURS : REVUE DE LITTÉRATURE

Éléonore Ferrand¹, candidate au Pharm.D., Denis Lebel¹, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Aurélie Guérin², Pharm.D., Jean-François Bussièrès^{1,3,4}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Hôpital pour enfant malade Necker, Paris, France; ³Chef du département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ⁴Professeur titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : La littérature scientifique dispose d'indicateurs permettant d'évaluer la notoriété scientifique.

Objectif : Identifier et définir les principaux indicateurs de notoriété d'une revue scientifique, d'un chercheur et d'un article scientifique.

Méthodologie : Il s'agit d'une revue documentaire menée sur internet et PubMed à partir des termes suivants : bibliométrie/bibliometrics, facteur d'impact/impact factor, impact de citations/citation impact, revue/journal, chercheur/researcher, article, indicateur/indicator, score, nous avons établi une liste de tous les indicateurs disponibles incluant un tracé historique. Des tableaux comparatifs ont été réalisés incluant les variables suivantes : nom de l'indicateur, méthode de calcul, fenêtre temporelle considérée pour le calcul, sources de données considérées, conditions d'accès, autocitations, avantages et inconvénients.

Résultats : Nous avons retenu 12 indicateurs : six indicateurs de revues, quatre de chercheurs et deux d'articles. Le premier indicateur est le facteur d'impact développé en 1961. Notons également : Eigenfactor, Scimago Journal Rank, Impact per publication, Index-H, Relative citation Ratio, Altmetric. La méthode de calcul considère le nombre de citations pour 75 % (9/12) des indicateurs. Le corpus analysé concerne quatre bases de données (Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar) et le web. La fenêtre temporelle lorsque connue varie de 2-5 ans. L'accès aux scores dépendamment des sources de données est payant pour 16 % des indicateurs (2/12). Nous avons identifié des avantages [2-5] et des inconvénients [1-8] pour les indicateurs.

Conclusion : Notre revue documentaire a permis d'identifier et retenir 12 indicateurs de notoriété différents. Les pharmaciens hospitaliers devraient s'intéresser à ces indicateurs de notoriété dans le cadre de leur pratique.

INTERVENTIONS DU PHARMACIEN DE GARDE DANS UN CENTRE HOSPITALIER TERTIAIRE MÈRE-ENFANT

Maxime Thibault¹, B.Pharm., M.Sc., Denis Lebel¹, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Suzanne Atkinson¹, B.Pharm., M.Sc.

¹Département de Pharmacie et Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : La plupart des hôpitaux canadiens et québécois ont recours à un pharmacien de garde pour assurer un service la nuit. Il y a peu de données publiées décrivant leurs interventions.

Méthode : Entre août 2012 et décembre 2016, toutes les interventions des pharmaciens de garde du CHU Sainte-Justine ont été documentées prospectivement dans un formulaire standardisé, incluant les questions téléphoniques et les déplacements.

Résultats : 500 questions téléphoniques et 107 déplacements ont été documentés, soit en moyenne 9,4 questions et 2,0 déplacements par mois. Les questions étaient de nature clinique (dose, compatibilité...) dans 64,2 % des cas. La proportion de questions cliniques ne variait pas par année ($p=0,574$). 360 appels provenaient des unités de soins, dont 20,6 % des soins intensifs pédiatriques, 20,0 % des soins intensifs néonataux, et 17,8 % de l'urgence. Parmi les 386 questions portant sur un médicament précis, les plus fréquentes étaient l'acyclovir (9,3 %), la nutrition parentérale (2,8 %), et la vancomycine (2,3 %) et l'epoprostenol (1,8 %). Les médicaments les plus fréquemment préparés étaient les solutions de remplacement rénal continu avec électrolytes ajoutés (7,5 %), les épidurales (4,7 %), l'amphotéricine B (2,8 %) et l'artésunate (2,8 %).

Conclusion : Les interventions téléphoniques des pharmaciens de garde étaient principalement de nature clinique, à propos de patients critiques et de médicaments complexes. Les préparations les plus fréquentes étaient pour des médicaments complexes ou à haut risque. Ces données suggèrent que les interventions du pharmacien de garde contribuent à la sécurité des patients en offrant de l'information clinique et en diminuant les préparations de médicaments à haut risque la nuit.

INNOCUITÉ ŒSOGASTRIQUE DES BISPHOSPHONATES CHEZ LES PATIENTS HOSPITALISÉS, UNE ÉTUDE PILOTE

Patrick Viet-Quoc Nguyen^{1,2,3}, B.Pharm., M.Sc., Mickael Bouin^{1,2}, MD, Louis-George Sainte-Marie^{1,2}, MD

¹Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal (Québec) Canada; ²Centre de recherche du CHUM, Montréal (Québec) Canada; ³Réseau Québécois de Recherche sur le Vieillessement, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Les bisphosphonates oraux ont des effets indésirables œsogastriques pouvant être augmentés s'ils ne sont pas pris selon des règles codifiées : en position verticale et suivi d'un verre d'eau. L'hospitalisation favorise l'alitement et pourrait limiter le respect de ces règles.

Objectifs : Évaluer l'incidence de symptômes œsogastriques en milieu hospitalier lors de la prise de bisphosphonates.

Méthodologie : Étude de cohorte prospective chez des patients hospitalisés au CHUM. Les patients étaient sélectionnés s'ils avaient une ordonnance active de bisphosphonate. Étaient exclus les patients incapables de répondre au questionnaire, aux soins intensifs ou palliatifs ou avec une contre-indication à l'administration d'un bisphosphonate.

Résultats : Parmi les 381 patients évalués, 60 ont été inclus (âge moyen 60 ans, 68 % de femmes). L'alendronate était administré à 33 patients. La prise de bisphosphonate fut observée à 103 reprises. Le calcium et la vitamine D furent prescrits dans respectivement 85 % et 97 % des patients. Les effets indésirables suivants ont été rapportés : douleur rétrosternale ($n = 1$), régurgitation ($n = 1$) et ulcère œsophagien ($n = 1$). Seul l'ulcère œsophagien a été possiblement relié aux bisphosphonates. La prise en position verticale a été respectée chez tous les patients. L'ingestion d'eau (250 ml) et le maintien de la position verticale (pendant 30 minutes) ont été respectés dans respectivement 98 % et 61 % des cas. De la nourriture a été donnée moins de 60 minutes après la prise de bisphosphonate dans 2,9 % des cas.

Conclusion : Le maintien de la position verticale est sous optimal. Malgré cela, l'incidence de symptômes œsogastriques demeure faible.

LE CEPSP, UN MODÈLE DE RÉSEAUTAGE EN ONCOLOGIE : L'IMPLICATION DES PHARMACIENS EXPERTS EN ONCOLOGIE DU QUÉBEC

Annick Dufour¹, B.Pharm., M.Sc., Lysanne Besse², B.Pharm., DPH, Johann-François Frère³, Pharm.D., M.Sc., Louise Paquet⁴, M.Sc., Visal Ugon⁵, B.Pharm., M.Sc., au nom des membres du CEPSP et de ses sous-comités

¹CISSS de la Montérégie-Centre, hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park (Québec) Canada; ²Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal (Québec) Canada; ³CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ⁴Direction générale de cancérologie (DGC), Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS); ⁵CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Le Comité d'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques (CEPSP) de la DGC est une communauté de pratique regroupant des pharmaciens experts en oncologie de tous les établissements du Québec ainsi que des représentants de l'Ordre des Pharmaciens du Québec, de l'Association des pharmaciens en établissements de santé et du MSSS. Le CEPSP est actif depuis l'automne 2013.

Objectifs : Faire connaître les mandats, la composition, le fonctionnement et les réalisations du CEPSP.

Méthodologie : Suite à un sondage effectué auprès des pharmaciens experts en oncologie du Québec, le CEPSP s'est établi des priorités et des mandats spécifiques.

Résultats : Plusieurs travaux ont été réalisés par le CEPSP au cours des dernières années. Différents outils ont été élaborés et sont disponibles en ligne : les guides d'administration, feuillets de conseils au patient et modèles d'ordonnances pré-imprimées visent une utilisation adéquate et sécuritaire des médicaments antinéoplasiques; les plans de transfert destinés aux pharmaciens communautaires renforcent la coordination et la communication entre l'équipe de soins en oncologie et les intervenants de première ligne. En novembre 2016, le CEPSP a publié un guide qui présente des recommandations quant aux soins pharmaceutiques qui sont nécessaires pour répondre aux besoins des patients atteints de cancer. La seconde partie du guide présente les effectifs nécessaires à l'application concrète de ces recommandations. Une activité de formation continue des pharmaciens et assistant-techniques sur la sécurité en oncologie a aussi été organisée en 2016.

Conclusion : Divers exemples de réalisations du CEPSP sont présentés.

LOI 41 : IMPLANTATION AU CISSS MONTÉREGIE-CENTRE

Geneviève Cayer^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Carole Delorme², B.Pharm., M.Sc.,
Annick Dufour^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Mikael Dumoulin^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.,
François Giguère¹, B.Pharm., M.Sc.

¹Hôpital Charles-Le Moyne CISSS Montérégie-Centre, Greenfield Park (Québec) Canada; ²Hôpital Haut Richelieu CISSS Montérégie-Centre, St-Jean-sur-Richelieu (Québec) Canada

Introduction : La loi 41, en vigueur au Québec depuis juin 2015, permet de réaliser de nouvelles activités. Une implantation de la loi 41 a débutée en juin 2016.

Objectif : Les objectifs étaient de 1) Décrire les étapes d'implantation de la loi 41 au CISSS Montérégie-Centre, 2) Identifier les difficultés rencontrées lors de l'implantation ainsi que 3) Décrire les interventions réalisées.

Méthodologie : Les pharmaciens du CISSS Montérégie Centre appelés à appliquer la Loi 41 devaient avoir obtenu leur attestation de réussite de la formation obligatoire de l'OPQ. Un document de référence a été élaboré à partir des documents de l'OPQ et de l'A.P.E.S. En mai 2016, quatre unités pilotes ont été choisies. Les pharmaciens dédiés à ces unités, après avoir assisté à une présentation sur la loi 41, ont rencontré les équipes médicales et les infirmières de ces unités. Les premières interventions ont été réalisées en juin 2016. Chaque intervention a été revue et discutée par un groupe de travail. Une première compilation a été présentée 4 mois après l'implantation lors d'une réunion de département de pharmacie. Quatre autres unités ont, par la suite, été sélectionnées. Un comité de veille a été mis en place.

Résultats : Une implantation par étapes a permis d'exposer de façon graduelle les différents intervenants impliqués et d'en faciliter l'extension à d'autres unités. Des ajustements dans l'approche de certains intervenants ont été nécessaires afin d'obtenir leur collaboration au projet.

Conclusion : La compilation des interventions a permis d'exposer concrètement les possibilités offertes par la loi-41 aux pharmaciens d'établissement.

OPTIMISATION DU PROCESSUS DU CIRCUIT DU MÉDICAMENT À L'IUCPQ-UL PAR LE LEAN

Julie Racicot^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

¹Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval, Québec (Québec) Canada; ²Professeure de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Introduction : Un sondage fait par la pharmacie auprès du personnel infirmier démontrait que le délai pour avoir accès à la médication constituait un irritant important. Cette insatisfaction est attribuable à plusieurs facteurs, notamment à l'augmentation du nombre d'ordonnances de 56 % depuis 2009, au trop grand nombre d'ordonnances transmises en « STAT » à la pharmacie, à la non-conformité de plusieurs ordonnances ou encore à une inadéquation du nombre de ressources selon les heures de pointe.

Objectif : Respecter les délais de validation des ordonnances souhaitées par les unités de soins pour chacune des priorités de numérisation établies.

Méthodologie : Kaizen d'une durée de 5 jours, suivi de 3 jours d'atelier spécifique aux approvisionnements et à la gestion de l'inventaire, auxquels ont participé le personnel de la pharmacie et le personnel infirmier.

Résultats : Les délais moyens souhaités par les unités de soins pour chaque priorité d'ordonnances sont respectés, avec une amélioration de 30 % du délai moyen global de validation des ordonnances. Le nombre d'ordonnances numérisées avec la priorité « STAT » a diminué de 44 %. Un sondage démontre une amélioration significative du climat de travail après le LEAN. On remarque une diminution de l'inventaire de médicaments et un meilleur contrôle de ce dernier.

Conclusion : Une formation en amont en gestion du changement et sur le LEAN est un facteur clé de succès. La séquence de déploiement des solutions, la gestion de projet et l'implication des joueurs ont un impact majeur sur l'appropriation des changements par l'équipe.

PRESCRIPTION D'OPIOÏDES PAR LES MÉDECINS : EXPÉRIENCES ET PERSPECTIVES DES PHARMACIENS COMMUNAUTAIRES

Pierre-André Dubé^{1,2,3}, B.Pharm., M.Sc., Julien Vachon¹, M.Sc.,
Caroline Sirois^{1,4}, B.Pharm., Ph.D., Élise Roy^{1,5}, MD, M.Sc.

¹Institut national de santé publique du Québec, Québec (Québec) Canada; ²Département de santé publique, CHU de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada; ³Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁴Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁵Faculté de médecine et des sciences de la santé, Campus de Longueuil, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada

Introduction : Le Canada fait partie des pays où l'on observe une forte consommation d'opioïdes sur ordonnance. Cette consommation accroît le risque de morbidité et de mortalité.

Objectif : Documenter les perspectives et les expériences des pharmaciens relativement 1) aux ordonnances d'opioïdes délivrées par les médecins, 2) à la distribution d'opioïdes par les pharmaciens et 3) à la relation pharmacien-médecin.

Méthodologie : Tous les pharmaciens communautaires ont été invités par courriel à remplir un questionnaire en ligne. Cette invitation a été transmise par l'Ordre des pharmaciens du Québec.

Résultats : En tout, 542 pharmaciens (taux de participation ~ 8 %) ont rempli le questionnaire. Le quart (26 %) des pharmaciens indique que les ordonnances ne respectent « fréquemment » pas les normes de délivrance établies. Dans plus de la moitié des ordonnances d'opioïdes présentant une irrégularité, les pharmaciens contactent le prescripteur pour proposer un changement (18 %) ou mentionnent verbalement au patient de modifier la posologie initialement prescrite (44 %). Une forte majorité de pharmaciens considèrent que les opioïdes sont trop facilement accessibles (85 %) et que la mention du diagnostic sur l'ordonnance serait utile à leur évaluation (98 % : **en accord/fortement en accord*). Enfin, une proportion importante de pharmaciens trouvent qu'il est difficile de joindre les médecins par téléphone (72 %) ou considèrent que ces professionnels ne les rappellent pas dans des délais raisonnables (58 % : **souvent/très souvent*).

Conclusion : Les pharmaciens soulignent de nombreux problèmes reliés à la prescription d'opioïdes. Une meilleure communication médecin-pharmacien semble nécessaire.

PERSPECTIVE SUR L'ÉVOLUTION DE SCORES DE NOTORIÉTÉ DE HUIT REVUES PHARMACEUTIQUES

Éléonore Ferrand¹, candidate au Pharm.D., Denis Lebel¹, B.Pharm., M.Sc.,
FCSHP, Aurélie Guérin², Pharm.D., Jean-François Bussiès^{1,3}, B.Pharm.,
M.Sc., MBA, FCSHP

¹Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France; ³Chef du département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, professeur titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Il existe de nombreux scores de notoriété permettant de comparer les revues scientifiques.

Objectif : Décrire l'évolution des scores des notoriétés de revues pharmaceutiques et calculer la corrélation entre l'impact factor (IF) et les autres scores.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude descriptive longitudinale. Ont été inclus les journaux comportant, de 2010 à 2014, un IF et cinq autres scores : l'Eigenfactor (EF) et l'Article Influence (AI) disponibles sur WOS et le Source Normalized Impact per Paper (SNIP), le SCImago Journal Rank (SJR) et Impact per Publication (IPP) disponibles sur Scopus. Nous avons décrit l'évolution de l'IF et exploré s'il existe une corrélation entre l'IF et chacun des autres scores.

Résultats : Huit journaux ont été inclus. Pour 2014 et en ordre décroissant, l'IF est respectivement de 9,723 (PharmacolTherB), de 4,842 (BrJPharmacol), de 2,662 (Pharmacotherapy), de 2,532 (EurJPharmacol), de 2,059 (AnnPharmacother), de 1,882 (AmJHealthSystPharm), de 1,668 (JClinPharmTher) et de 1,238 (JAmPharmAssoc). Seule une revue a connu une progression importante PharmTher (↑ de 1,12x), PharmacolTherB a connu une faible progression (↑ de 1,01x), et les autres ont perdu de 16 % à 2 %. Un total de 240 scores de huit journaux a été utilisé pour calculer la corrélation. L'IF est fortement corrélé avec le SNIP (0,940), le SJR (0,968), l'AI (0,984) et l'IPP (0,987) mais peu corrélé avec l'EF (0,478).

Conclusion : Les scores de notoriété par revue pharmaceutique ont peu évolué de 2010 à 2014. Quatre des cinq scores de notoriété choisis (SNIP, SJR, AI et IPP) sont fortement corrélés avec l'IF.

PHARMACOVIGILANCE EN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ ET LOI DE VANESSA

Marine Aussedat¹, D.Pharm., Jennifer Jean-Louis¹, Candidate B.Sc., Denis Lebel¹, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Jean-François Bussi res^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Unit  de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Facult  de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Avec l'adoption de la Loi de Vanessa, les établissements de santé doivent revoir les modalités entourant la détection/déclaration des effets indésirables médicamenteux (EIM).

Objectif : Décrire l'organisation et les activités de pharmacovigilance au sein d'un établissement de santé et identifier les opportunités d'amélioration afin de satisfaire les changements législatifs.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective pour l'exercice financier 2016-2017. Une revue documentaire a été effectuée afin d'identifier les enjeux et les étapes afin d'optimiser les activités de pharmacovigilance. Seules des statistiques descriptives ont été effectuées.

Résultats :   partir de la revue documentaire, 19 étapes ont été identifiées afin d'optimiser la pharmacovigilance. Un bilan mensuel a été développé afin de mieux informer les cliniciens. Du 1 r avril 2016 au 31 mars 2017, une assistante de recherche a coordonné les activités de pharmacovigilance et 174 signalements d'EIM suspects ont été déclarés à Santé Canada. En ordre décroissant d'importance, les trois catégories d'EIM observées incluent la cardiotoxicité (18 %), les neuropathies (14 %) et l'ototoxicité (10 %) et la majorité de ces EIM sont associés à l'utilisation d'anticancéreux (71 %). Trois rapports de cas ont été soumis pour publication. En participant au réseau pancanadien de pharmacogénomique (Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety), les patients présentant des EIM peuvent être recrutés afin d'explorer leurs polymorphismes potentiellement associés à la survenue de ces EIM.

Conclusion : Les établissements de santé canadiens doivent revoir leur processus de gestion de la pharmacovigilance afin de se conformer aux obligations législatives découlant de la Loi de Vanessa.

PHARMACTUEL : 50 ANS D'HISTOIRE

Christine Hamel¹⁻⁴, B.Pharm., M.Sc., Julie M thot^{1,5,6}, B.Pharm., Ph.D., Louise Mallet^{2,3,7}, B.Sc.Pharm., Pharm.D., Jean-François Bussi res^{1,2,8,9}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, Vincent Leclerc^{1,5,9}, B.Pharm., M.Sc., Jean-Philippe Boucher^{1,9,10}, B.Pharm., M.Sc., Christian Rochefort^{9,11}, Inf., Ph.D., Nushin Sadeghi^{2,7,9}, Pharm.D., M.Sc.

¹Facult  de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ²Facult  de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ³R dactrice adjointe, *Pharmactuel*, Montréal (Québec) Canada; ⁴Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-CHUS, Installation Hôpital BMP, Cowansville (Québec) Canada; ⁵Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ), Québec (Québec) Canada; ⁶R dactrice en chef, *Pharmactuel*, Montréal (Québec) Canada; ⁷Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada; ⁸Pharmacien, Chef du département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ⁹R dacteur(trice) associé, *Pharmactuel*, Montréal (Québec) Canada; ¹⁰Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Installation Hôpital Sainte-Croix, Drummondville (Québec) Canada; ¹¹Infirmier, Ph.D., Ecoles des sciences infirmières de l'Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada

Introduction : La revue *Pharmactuel*, soutenue par l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec était à sa création, il y a 50 ans, un bulletin d'information. La revue a rapidement évolué pour devenir en 2017 une revue à contenu scientifique de calibre international avec un processus rigoureux de révision par les pairs.

Objectif : Décrire les changements qui se sont inscrits au sein de *Pharmactuel* au cours de ses cinquante ans d'existence.

Méthodologie : Une consultation des anciens membres, une révision des rapports annuels et des procès-verbaux des 50 dernières années de *Pharmactuel* ont été faits.

Résultats : Lors de sa création, le bulletin d'information était un outil de communication entre l'Association et ses membres incluant également des reproductions d'articles parus dans des revues étrangères. La revue a conservé une double vocation syndicale et scientifique jusqu'aux années 1990. Pour s'adapter aux besoins des pharmaciens davantage impliqués dans des activités cliniques, le contenu de la revue est complètement remanié en 1995 et devient   visée scientifique plutôt qu'administratif. Au cours des années 2000, les priorités du comité de rédaction sont le dossier d'indexation, la mise en application d'un processus de révision par les pairs, la création d'un Comité de rédaction international ainsi que l'automatisation du processus de soumission des manuscrits à l'aide d'un logiciel de soumission en ligne.

Conclusion : La revue *Pharmactuel* a évolué considérablement depuis sa création il y a 50 ans. De bulletin d'information, elle s'est continuellement adaptée aux besoins et améliorée pour devenir une revue de calibre international. Pour que la revue continue d'exister, une relève devra être formée et le comité de rédaction devra s'adapter aux tendances en termes de publication scientifique.

PLATE-FORME DE PARTAGE D'INFORMATION SUR LES MÉDICAMENTS DU PROGRAMME D'ACCÈS SPÉCIAL POUR LES CHU DU QUÉBEC

 laine Pelletier^{1,6}, B.Pharm., M.Sc., Apolline Ad e, assistante de recherche, candidate D.Pharm., Ghislain B rard², B.Pharm., M.Sc., Chantal Gu vremont³, B.Pharm., M.Sc., Marie-Claude Michel⁴, B.Pharm., M.Sc., France Varin⁵, B.Pharm., M.Sc., Jean-François Bussi res^{1,6,7}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie), Sherbrooke (Québec) Canada; ³Centre universitaire de Santé McGill, Montréal (Québec) Canada; ⁴CHU de Québec - Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁵Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ⁶⁻⁷Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM); ⁶Unit  de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ⁷Facult  de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : La gestion des demandes de médicaments importés via le programme d'accès spécial de Santé Canada (PAS) est chronophage.

Objectif : Développer une plate-forme de partage d'information sur les médicaments du programme d'accès spécial de Santé Canada pour les cinq CHU du Québec.

Méthodologie : Preuve de concept.   partir des types de documents utilisés des CHU, nous avons établi la structure de la plate-forme, sélectionné une plate-forme technologique et son lieu d'hébergement, identifié les modalités d'édition, d'accès et de mise à jour. Deux phases ont été planifiées : conception et activation de la plate-forme.

Résultats : La phase I a été menée de 2015 à 2017. La plate-forme Microsoft   Sharepoint   hébergée au CHU de Québec a été retenue. La structure inclut diverses zones dont : répertoire des médicaments, information générales, outils de travail, approvisionnement et actualités. Des modèles de demandes, monographies, articles, et conseils aux patients ont été partagés pour chaque médicament. Plusieurs liens internet de ressources documentaires ont été inclus. Des politiques et procédures de gestion des accès et d'édition, et un guide de préparation des documents ont été élaborés. Un webm tre a été identifié. Au 15 mars 2017, 135 médicaments ont été saisis (plus de 1800 documents). La phase II prévue jusqu'en 2018 va permettre d'étendre l'accessibilité et déterminer les modalités d'utilisation dans chaque CHU. Une observation de l'achalandage est également prévue.

Conclusion : Il est possible de développer une plate-forme de partage d'information sur les médicaments du programme d'accès spécial en établissements de santé.

PREUVE DE CONCEPT D'UN LOGICIEL IDENTIFIANT LES COMBINAISONS DE MÉDICAMENTS INHABITUELLES PAR ANALYSE STATISTIQUE

Maxime Bergeron^{1,2} Pharm.D., Denis Lebel¹, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Jean-François Bussi res^{1,2} B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Unit  de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Facult  de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : La validation des ordonnances par le pharmacien se base habituellement sur le système informatique de la pharmacie comportant un système d'aide à la décision.

Objectif : Nous avons exploré l'utilisation de l'historique des ordonnances pour développer un logiciel qui identifie proactivement les combinaisons inhabituelles de médicaments dans un dossier pharmacologique.

Méthodologie : Preuve de concept. Par essais et erreurs, nous avons développé des scripts de type « Active Server Pages » générant des matrices de probabilités de combinaisons de médicaments par patient ainsi que des valeurs de variances attendues dans les probabilités de combinaisons à partir des données historiques. Différentes simulations de valeurs seuils ont été effectuées par différentes approches statistiques. Nous avons fait un test de valeurs seuils sur une sélection de 20 patients chez lesquels nous avons ajouté des combinaisons de médicaments inhabituelles.

Résultats : Le script développé peut générer des probabilités de vraisemblance pour toutes les combinaisons de médicaments à partir d'un dossier patient historique et il génère une matrice de probabilités. Il peut aussi générer des indicateurs statistiques tels que la variance et le ratio de probabilité d'une association de deux médicaments. Deux tests statistiques ont été jugés pertinents (valeur attendue et variance). Des alertes de couleurs peuvent être programm es pour cibler des combinaisons inhabituelles à l'analyse.

Conclusion : Nous avons démontré qu'il est possible de développer un script identifiant les combinaisons inhabituelles de médicaments d'un dossier pharmacologique à partir de données historiques. Des simulations supplémentaires seront menées pour améliorer la précision des seuils.

PROFIL COMPARÉ DE L'UTILISATION DES AIGUILLES FILTRANTES AU QUÉBEC ET EN FRANCE EN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ

Lucie Painchart¹, candidate au D.Pharm., Pascal Odou², Ph.D., Pharm.D., Jean-François Bussièrès^{1,3}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Université de Lille, CHU Lille, EA 7365 - GRITA - Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000 Lille, France; ³Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Il est reconnu que la manipulation de médicaments conditionnés en ampoules de verre peut générer des particules lors de l'ouverture de l'ampoule. Cependant, les risques associés à la contamination particulière chez l'humain n'ont pas encore été clairement établis. L'utilisation d'aiguilles filtrantes lors du prélèvement de médicaments conditionnés en ampoules de verre est recommandée par plusieurs auteurs pour diminuer la contamination particulière.

Objectif : Établir un état des lieux entourant l'utilisation des aiguilles filtrantes et la perception des pharmaciens au Québec et en France.

Méthodologie : Étude descriptive transversale. Un questionnaire a été envoyé à 30 établissements de santé québécois et 100 hôpitaux français pour identifier la présence de politiques et procédures sur l'utilisation des aiguilles filtrantes à la pharmacie et dans les services et le recours aux aiguilles filtrantes à la pharmacie et dans les services et les modalités d'utilisation.

Résultats : Au total, 27 répondants québécois (taux de réponse: 90 %) et 41 répondants français (taux de réponse: 41 %) ont participé à notre enquête. Au Québec, tous les répondants sauf un (42/43) rapportent un recours aux aiguilles filtrantes de cinq microns à la pharmacie contre 28 % dans les unités de soins. En France, cette pratique est quasiment ignorée.

Conclusion : Des actions doivent être envisagées pour statuer sur l'utilisation des aiguilles filtrantes notamment des études pour confirmer les conséquences de la présence de ces particules sur modèle animal, des discussions avec les autorités réglementaires afin de clarifier la situation encourager les fabricants à utiliser le conditionnement en fioles.

QUELS SONT LES RÔLES ET LES RETOMBÉES DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ANTICOAGULÉS ?

Anaïs Barbier¹, candidate au Pharm.D., Éléonore Ferrand¹, candidate au Pharm.D., Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction: Les thérapies anticoagulantes figurent parmi les médicaments de niveau d'alerte élevé. Un suivi rapproché est indispensable afin de garantir un bon niveau de coagulation et éviter la survenue d'hémorragies ou de thromboses.

Objectif : Identifier les rôles et les retombées du pharmacien dans la prise en charge des patients anticoagulés.

Méthodologie : Revue documentaire menée sur PubMed à partir des mots clés suivants : pharmacist OR clinical pharmacy OR pharmaceutical care AND anticoagulation du 1^{er} janvier 1990 au 10 mars 2016 associée à une recherche manuelle. Ont été extraits pour chaque article, le type et la description des interventions pharmaceutiques, des indicateurs descriptifs et/ou de résultats. Seules des analyses descriptives ont été réalisées.

Résultats : Au total, 76 articles ont été inclus. Les interventions pharmaceutiques décrites comprenaient l'évaluation de la pharmacothérapie (n=60), le transfert de connaissances (38), le suivi des patients (32), le travail interdisciplinaire (22), la conciliation médicamenteuse (11), l'évaluation des besoins des patients (8), la relation patient-pharmacien (3), la gestion et la préparation des médicaments (3), le maintien des compétences (2). L'impact des interventions a été étudié avec un total de 497 indicateurs dont 288 (58 %) indicateurs de résultats. Parmi eux, 171 (59 %) étaient positifs, 114 (40 %) neutres et 3 (1 %) négatifs. Le pharmacien permet notamment d'améliorer le nombre de patient ayant un ratio normalisé international compris dans l'intervalle thérapeutique et la qualité des ordonnances.

Conclusion : Les indicateurs de résultats utilisés dans ces études montrent un impact positif des pharmaciens dans la prise en charge des patients anticoagulés.

PROFIL DES MÉDICAMENTS FAISANT L'OBJET D'UNE PRÉPARATION CENTRALISÉE EN PHARMACIE HOSPITALIÈRE AU QUÉBEC : UNE ENQUÊTE DESCRIPTIVE

Lucie Painchart¹, candidate au D.Pharm., Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Depuis plusieurs décennies au Québec, la centralisation des préparations de médicaments à la pharmacie a été développée pour réduire les risques de contamination microbienne/particulaire et d'incidents/accidents médicamenteux. Cependant, les pratiques ne sont pas harmonisées, il n'existe pas de recommandations standardisées des médicaments à centraliser.

Objectif : Établir un profil des médicaments faisant l'objet d'une préparation centralisée en pharmacie au Québec et encourager une uniformisation des pratiques.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude descriptive transversale. Un questionnaire a été envoyé à 30 établissements de santé québécois. Afin d'établir un profil détaillé des pratiques, les répondants ont indiqué par nom générique chaque produit faisant l'objet d'une centralisation.

Résultats : Un total de 27 chefs de départements a répondu à l'enquête pour un taux de réponse de 90 %. Un total de 13 classes médicamenteuses et 255 noms génériques sont représentés. Les critères de choix principalement utilisés afin de déterminer les médicaments préparés de façon centralisée à la pharmacie sont : complexité de la préparation, fréquence d'utilisation dans les services de soins et diminution des coûts liés à la préparation. Les facteurs empêchant les établissements de santé de centraliser à la pharmacie davantage de doses de médicaments injectables sont : personnel insuffisant, dates limites d'utilisation et espaces insuffisants.

Conclusion : Le profil des médicaments dont la préparation est centralisée est très hétérogène entre les différents établissements. Une standardisation des pratiques est espérée pour permettre une identification facilitée des ressources nécessaires lors de la centralisation de médicaments à la pharmacie.

QUELS SONT LES RÔLES ET LES RETOMBÉES DU PHARMACIEN DANS LA PRÉVENTION ET LA PRISE EN CHARGE DE LA GRIPPE ?

Kim Dan Nguyen¹, candidate au Pharm.D., Anaïs Barbier¹, candidate au Pharm.D., Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction: Le pharmacien est un acteur clé pour la promotion du bénéfice associé à la vaccination. Des données montrent un impact positif sur la couverture vaccinale lorsque le pharmacien est autorisé à vacciner.

Objectif : Identifier les rôles et les retombées du pharmacien dans la prévention et la prise en charge de la grippe.

Méthodologie : Revue documentaire menée sur PubMed à partir des mots clés suivants : pharmacists, clinical pharmacy, pharmaceutical services, pharmaceutical care, pharmacy, flu AND influenza du 1^{er} janvier 1990 au 14 juin 2016 associée à une recherche manuelle. Ont été extraits pour chaque article, le type et la description des interventions pharmaceutiques, des indicateurs descriptifs et/ou de résultats et les résultats associés. Seules des analyses descriptives ont été réalisées.

Résultats : Au total, 22 articles ont été inclus. Les interventions pharmaceutiques décrites comprenaient le suivi des patients (n=16), l'établissement d'un lien patient-pharmacien (11), le transfert de connaissances (10), l'évaluation de la pharmacothérapie (8), un travail interdisciplinaire (8), l'évaluation des besoins des patients (3) et la gestion et la préparation des médicaments (3). Les retombées des interventions des pharmaciens ont été étudiées à partir de 94 indicateurs identifiés dont 16 (17 %) indicateurs de résultats. Parmi eux, 14 (88 %) étaient positifs, 1 (6 %) neutre et 1 négatif (6 %).

Conclusion : Le rôle et les retombées des pharmaciens dans la prévention et la prise en charge de la grippe ont été évalués positivement. Ces données soutiennent un rôle accru du pharmacien en immunisation.

QUELS SONT LES RÔLES ET LES RETOMBÉES DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DE PATIENTS SOUS NUTRITION PARENTÉRALE ?

Anaïs Barbier¹, candidate au Pharm.D., Sophie Girard¹, candidate au Pharm.D., Jean-François Bussi  res^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Unit   de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²D  partement de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction: Le recours à la nutrition parentérale requière un suivi étroit lors d'une hospitalisation.

Objectif : Identifier les rôles et les retombées du pharmacien dans le domaine de la nutrition parentérale.

Méthodologie : Revue documentaire menée sur PubMed à partir des mots clés suivants : pharmacist OR clinical pharmacy OR pharmaceutical care AND parenteral nutrition du 1  r janvier 1990 au 1  r juillet 2016 associée à une recherche manuelle. Ont été extraits pour chaque article, le type et la description des interventions pharmaceutiques, des indicateurs descriptifs et/ou de résultats. Seules des analyses descriptives ont été réalisées.

Résultats : Au total, 14 articles ont été inclus. Les interventions pharmaceutiques incluaient: l'évaluation des besoins des patients (n=9), évaluation de la thérapie (6), la gestion et la préparation des médicaments (3), le suivi des patients (5), le travail en interdisciplinarité (7), le transfert des connaissances (3), la mise à jour des connaissances et la formation continue (1). Cent indicateurs ont été retenus dont 38 avaient des indicateurs de résultats ; de ces indicateurs de résultats, 20 (53 %)   taient positives, 17 (44 %) neutres et 1 (3 %) négatives. Le pharmacien permet, entre autres, de diminuer l'incidence des désordres électrolytiques, d'éviter des erreurs de prescriptions, de diminuer la durée d'hospitalisation et le nombre de jours sous nutrition parentérale.

Conclusion : Il existe relativement peu de données sur les rôles et retombées du pharmacien dans la prise en charge de patients sous nutrition parentérale. Toutefois, plus de la moitié des articles publiés démontrent des retombées positives.

QUELS SONT LES RÔLES ET LES RETOMBÉES DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU VIH ?

Roxane Lessard-Hurtubise¹, candidate au Pharm.D., Anaïs Barbier¹, candidate au Pharm.D., Éléonore Ferrand², candidate au Pharm.D., Jean-François Bussi  res^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Unit   de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²D  partement de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : La thérapie antirétrovirale réduit la mortalité et la morbidité des patients atteints par le VIH. Toutefois, les thérapies sont sujettes aux interactions médicamenteuses ainsi qu'au développement de résistances en cas de défaut d'adhérence.

Objectif : Identifier les rôles et les retombées du pharmacien dans la prise en charge du VIH.

Méthodologie : Revue documentaire menée sur PubMed à partir des mots clés suivants: pharmacist OR clinical pharmacy OR pharmaceutical care AND HIV OR AIDS du 1  r janvier 1990 au 28 septembre 2016 associée à une recherche manuelle. Ont été extraits pour chaque article, le type et la description des interventions pharmaceutiques, des indicateurs descriptifs et/ou de résultats. Seules des analyses descriptives ont été réalisées.

Résultats : Au total, 80 articles ont été inclus. Les interventions pharmaceutiques décrites comprenaient l'évaluation de la pharmacothérapie (n=53), le transfert de connaissances (31), le suivi des patients (32), le travail interdisciplinaire (22), la conciliation médicamenteuse (13), l'évaluation des besoins des patients (30), la relation patient-pharmacien (19), la gestion et la préparation de médicaments (23), le maintien des compétences (9). Ont été identifiés, 639 indicateurs dont 199 (31 %) avec résultats. Parmi eux, 119 (59,8 %)   taient positifs, 79 (39,7 %)   taient neutres et 1 (0,5 %) négatif. Le pharmacien a contribué à réduire le nombre d'erreurs médicamenteuses,    améliorer l'adhérence aux médicaments, à diminuer la charge virale et à augmenter la réponse des lymphocytes T CD4+.

Conclusion : La littérature met en évidence des retombées positives du pharmacien dans la prise en charge du VIH.

QUELS SONT LES RÔLES ET LES RETOMBÉES DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN SOINS PALLIATIFS ?

Sophie Girard¹, candidate au Pharm.D., Anaïs Barbier¹, candidate au Pharm.D., Jean-François Bussi  res^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Unit   de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²D  partement de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Les soins palliatifs nécessitent un recours à une pharmacothérapie variée et une approche concertée de soignants incluant le pharmacien.

Objectif : Identifier les rôles et les retombées du pharmacien dans la prise en charge des patients en soins palliatifs.

Méthodologie : Revue documentaire menée sur PubMed à partir des mots clés suivants: pharmacist OR clinical pharmacy OR pharmaceutical care AND palliative care OR terminal care du 1  r janvier 1990 au 12 juillet 2016 associée à une recherche manuelle. Ont été extraits pour chaque article, le type et la description des interventions pharmaceutiques, des indicateurs descriptifs et/ou de résultats. Seules des analyses descriptives ont été réalisées.

Résultats : Au total, 14 articles ont été inclus. Les interventions pharmaceutiques décrites comprenaient l'évaluation de la pharmacothérapie (n=11), l'évaluation des besoins des patients (6), le suivi du patient (6), le travail interdisciplinaire (5), la relation patient-pharmacien (2), le transfert de connaissances (2), le maintien des compétences (1), la gestion et la préparation de médicaments (1) et la conciliation médicamenteuse (1). L'impact des interventions pharmaceutiques a été étudié en utilisant 95 indicateurs dont 10 (11 %) indicateurs de résultats. Parmi eux, 6 (60 %)   taient positifs, 4 (40 %) neutres et 0 négatif. Le principal résultat positif était associé à la réduction ou le contrôle de la douleur chez les patients traités.

Conclusion : Les pharmaciens ont un impact positif dans la prise en charge des patients en soins palliatifs.

SONDAGE SUR L'IMPLANTATION DU CODE-BARRES DANS LE CIRCUIT DU MÉDICAMENT DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ QUÉBÉCOIS

Roxane Therrien¹, B.Pharm., M.Sc., Maricia Sarkis², étudiante 4   année Pharm.D.

¹CISSS de Laval, Laval (Québec) Canada; ²Facult   de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Afin d'assurer une plus grande sécurité du circuit du médicament, le département de pharmacie du CISSS de Laval souhaite implanter la vérification contenant-contenu (VCC) par code-barres des reserves unidoses univoquidiens, communément appelés «cassettes». Pour ce faire, il est souhaitable de recueillir l'expérience des autres établissements.

Objectif :   valuer la pénétration de la VCC par code-barres dans les établissements de santé québécois pour les différentes tâches du circuit du médicament et explorer plus spécifiquement l'utilisation du code-barres pour la VCC des reserves unidoses univoquidiens.

Méthodologie : Nous avons mené un sondage en ligne via Survey Monkey auprès des chefs des départements de pharmacie du 14 au 23 mars 2017. Nous avons utilisé le b  t  in de l'APES et envoyé le sondage aux 100 personnes avec un titre de chef au 13 mars 2017.

Résultats : Nous avons obtenu les réponses de 35 répondants représentant chacun une installation possédant un département de pharmacie pour un taux de réponse de 35 %. Seulement 5,7 % des établissements n'utilisent le code-barres pour aucune tâche du circuit du médicament. En ce qui concerne le VCC par code-barres des reserves unidoses univoquidiens, 54 % des établissements ont répondu l'avoir implanté. Les répondants ont décrit les défis qu'ils ont eu à surmonter pour l'implantation.

Conclusion : Le code-barres est utilisé à plusieurs étapes du circuit du médicament à des taux très variables. Il reste encore énormément de place à l'amélioration pour l'implantation de cette technologie à travers toutes les étapes du circuit du médicament dans les établissements de santé québécois.

VALIDITÉ EXTERNE DES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS CONTRÔLÉS SUR LES MÉDICAMENTS INHALÉS EN MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE

Anne-Marie Lévesque¹, Pharm.D., M.Sc., Catherine Lemieux², Pharm.D., M.Sc., Antoine Cantin-Lafleur³, Pharm.D., M.Sc., Jean-François Patenaude-Monette², B.Pharm., M.Sc., François-Olivier Roy⁴, Pharm.D., M.Sc., Roxanne Bournival¹, Pharm.D., M.Sc., Raphael Couture⁵, Pharm.D., M.Sc., Nicolas Goettel⁶, Pharm.D., M.Sc., Chun Yang Dian⁵, Pharm.D., M.Sc., Marie-France Beauchesne^{2,6}, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D., Lucie Blais^{2,6}, Ph.D., Fanny Arbour², B.Pharm., M.Sc., DESS, Anne Fillion², B.Pharm., M.Sc.

¹Hôpital Jean Talon, Montréal (Québec) Canada; ²Hôpital Fleury, Montréal (Québec) Canada; ³Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ⁴Hôtel Dieu d'Arthabaska, Victoriaville (Québec) Canada; ⁵Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada; ⁶Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) fait l'objet de lignes directrices basées sur des essais cliniques randomisés contrôlés (ECRC). Ces derniers comprennent des critères d'inclusion et d'exclusion restrictifs.

Objectif : Comparer de façon descriptive les patients suivis en pratique clinique des services de pneumologie de deux centres hospitaliers universitaires aux sujets inclus dans les ECRC portant sur les médicaments inhalés d'entretien pour la MPOC.

Méthodologie : Sélection des études : Une revue systématique des ECRC sur les médicaments d'entretien de la MPOC a été effectuée. Les caractéristiques et les critères d'inclusion des études de plus grande envergure ont été colligés. Sélection des patients : Les bases de données Registre de données en santé respiratoire et Centre informatisé de recherche évaluative en services et soins de santé de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal et du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke ont été utilisées pour créer un échantillon de 1000 patients atteints de MPOC. Analyse : Les caractéristiques des patients ont été comparées aux critères d'inclusion des ECRC. Des analyses descriptives ont été faites pour évaluer l'éligibilité potentielle des patients des bases de données aux ECRC.

Résultats : 15 critères d'inclusion provenant de 55 ECRC ont été retenus. Jusqu'à 85,4 % des patients de notre échantillon auraient été exclus des ECRC. Les critères d'inclusion les plus restrictifs étaient l'atopie (45 %), l'insuffisance rénale (28,5 %) et les autres comorbidités pulmonaires (25,7 %).

Conclusion : Les patients rencontrés dans la pratique clinique sont sous représentés dans les ECRC sur les traitements inhalés de maintien en MPOC.

Projet de résidence réalisé à l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal et au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

ENSEIGNEMENT ET EXPOSITION À LA GESTION PHARMACEUTIQUE HOSPITALIÈRE LORS DE L'INTERNAT EN PHARMACIE HOSPITALIÈRE : PERSPECTIVE QUÉBÉCOISE ET FRANÇAISE

Éléonore Holscher¹, candidate au Pharm.D., Céline Portails¹, candidate au Pharm.D., Pascal Paubel Ph.D.,² Jean-François Bussièrès^{1,3}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Candidate au Pharm.D, Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Chef du service, Evaluations pharmaceutiques et bon usage, Agence générale des équipements et produits de santé, Assistance publique – Hôpitaux de Paris, Professeur Associé, Faculté de pharmacie de Paris, INSERM UMR S 1145, Université Paris-Descartes, France; ³Département de pharmacie, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine et Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Canada

Introduction: Exercer la pharmacie en établissement de santé requiert des habiletés de gestion hospitalière et repose sur de bonnes connaissances acquises à l'université et en pratique.

Objectif : Comparer la formation théorique et l'exposition à la gestion pharmaceutique hospitalière (GPH) lors de la résidence en pharmacie hospitalière au Québec et en France.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude descriptive et comparative. À partir des programmes académiques québécois (universités de Laval et de Montréal) et français (universités de Paris et Lille), des outils pédagogiques ainsi que des textes normatifs, sept thématiques ont permis de définir la gestion hospitalière et ont été utilisés comme variable de comparaison. Les résultats sont présentés dans deux tableaux distincts (profil comparé de la formation théorique et profil comparé des expositions en GPH) et ont été recueillis auprès d'un panel composé de trois résidents français et d'un résident québécois en pharmacie hospitalière. Aucune analyse statistique n'a été utilisée.

Résultats : Académiquement, un programme de GPH obligatoire existe au Québec dirigé par un intervenant. En France, différentes notions sont abordées dans plusieurs enseignements facultatifs menés par des intervenants de profils différents. Au sein des établissements de santé, les résidents français ont plus d'opportunités d'exposition à la GPH que les québécois en raison de la durée de la résidence (4 ans), la diversité des stages (polyvalence) et l'autonomie attendue.

Conclusion : L'enseignement et l'exposition à la GPH diffère entre le Québec et la France et les approches sont complémentaires.