

**Bibliothèque  
et Archives  
nationales**

**Québec**



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

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

Section du dépôt légal

## Le Pharmactuel : une revue à notre image!

J'arrive du congrès annuel de l'A.P.E.S. Ceux et celles qui y étaient devinent que je parle au sens propre quand je parle d'image. En effet, c'est lors du congrès annuel que l'A.P.E.S. a décidé de « lancer » la nouvelle image du pharmacien hospitalier. Dépliants publicitaires, affiches, nouvelle page Web... et nouvelle page couverture pour le Pharmactuel. **Une image, une force** qui nous ramène à celle des pharmaciens en établissement de santé : **une pratique d'avant-garde où le pharmacien choisit l'action et les défis!**

Cette nécessité de se doter d'une nouvelle image s'inscrit dans notre volonté de mieux faire connaître le pharmacien hospitalier, et ce, tant du public que des étudiants du secondaire, du cégep ou encore de ceux déjà inscrits au baccalauréat en pharmacie. Il s'agit donc d'outils pouvant servir à tous en vue de faire la promotion de la pratique de la pharmacie en établissement de santé.

Et puis, une revue à notre image, non seulement par son contenant mais aussi par son contenu. Vous avez été près de 10 % à répondre à notre sondage en 2002, un taux de réponse comparable au sondage précédent de 1998. En fait, depuis 1992, le Pharmactuel a pris un virage le menant vers une revue au contenu scientifique et professionnel de grande qualité. Depuis, tous les efforts sont déployés pour que le Pharmactuel représente non seulement une vitrine pour l'Association, mais aussi un véhicule de choix pour les membres afin de faire connaître leurs activités cliniques, scientifiques, de recherche ou de gestion.

### Quelques résultats du sondage 2002

Il est intéressant de constater que plus de 42 % (c. 33 % en 1998) des répondants consacrent près d'une heure à la lecture du Pharmactuel, que 69 % (c. 74 % en 1998) conservent la revue pour référence ultérieure et que 72 % considèrent la lecture du Pharmactuel comme essentielle dans le cadre de leur pratique.

Pour ce qui est de l'importance accordée aux diverses chroniques, les rubriques *En direct de l'unité* (48 %), *Pharmacothérapie* (47 %) et *Votre expérience avec* (39 %) demeurent les plus populaires. La chronique *Recherche*,

quant à elle, est de plus en plus appréciée par les membres, traduisant, nous osons le croire, un intérêt grandissant pour cette sphère d'activités de la pharmacie hospitalière.

L'année 2003 aura eu pour effet de concrétiser certaines suggestions émises lors des sondages de 1998 et de 2002 par l'arrivée de deux nouvelles chroniques : *Au centre de l'information* et *Gestion*. Il faut noter que la chronique *Gestion* utilise aussi la plate-forme du site Web afin de partager des outils d'application pour les problématiques émises. Plusieurs autres commentaires ou suggestions sont ou seront aussi à l'étude par le comité de rédaction du Pharmactuel, comme la possibilité d'obtenir des crédits de formation continue ou encore l'ajout d'une chronique sur les additions au formulaire. Aussi, la suggestion d'une chronique axée sur les droits des membres a été acheminée au conseil d'administration de l'A.P.E.S.

Outre ces commentaires, certains ont déploré qu'il n'y ait pas suffisamment d'articles de spécialités (p. ex. psychiatrie, CHSLD, etc.). Je ne peux ici que profiter de la perche tendue pour dire que le Pharmactuel est VOTRE revue. Par cela, nous entendons qu'il n'en tient qu'à vous de partager *Votre expérience avec* vos collègues. Le comité de rédaction travaille en ce moment à ce que le Pharmactuel devienne une revue indexée dans Medline. Nous croyons que la très grande qualité de nos articles nous permettra de concrétiser cet objectif. Bien sûr, pour cela, nous aurons besoin de vous. De vous en tant qu'auteurs, mais aussi en tant que réviseurs et fidèles lecteurs. En effet, plusieurs étapes sont préalables à l'indexation de la revue dont, notamment, le processus de révision par les pairs.

Vous avez des commentaires, des suggestions? Nul besoin d'attendre le prochain sondage; nous vous encourageons à contacter les membres du comité de rédaction en tout temps pour nous en faire part.

Le Pharmactuel : une revue à notre image? Il n'en tient qu'à nous!

France Boulet  
Rédactrice en chef

## Comparaison du maintien du rythme sinusal au contrôle de la fréquence ventriculaire chez les patients avec fibrillation auriculaire

Louise Papillon-Ferland et Josée Bergeron

**Titre de l'article :** A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-33.

**Auteurs :** The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators.

**Commanditaires :** National Heart, Lung and Blood Institute. Les laboratoires Wyeth-Ayerst ont fourni l'amiodarone au cours de l'étude.

**Cadre de l'étude :** L'étude s'est déroulée dans 213 hôpitaux et cliniques médicales des États-Unis et du Canada entre novembre 1995 et octobre 2001<sup>1</sup>. Chaque site participant a fait approuver le protocole localement et tous les patients ont signé un formulaire de consentement lors de l'enrôlement.

**Devis :** Étude comparative multicentrique à répartition aléatoire.

**Objectif de l'étude :** Comparer l'effet sur la mortalité de deux stratégies de traitement de la fibrillation auriculaire (FA), soit le maintien du rythme sinusal et le contrôle de la fréquence ventriculaire chez des patients ayant un risque élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de décès.

**Patients :** Les patients admissibles devaient avoir présenté un épisode de FA d'une durée d'au moins 1 heure dans les 12 semaines précédant la randomisation, totaliser 6 heures ou plus d'épisodes de FA dans les 6 derniers mois et avoir au moins un facteur de risque additionnel d'AVC ou de décès. Ces facteurs de risque étaient un âge de 65 ans ou plus, l'hypertension, le diabète, l'insuffisance cardiaque congestive (IC), un antécédent d'accident ischémique transitoire ou d'AVC, une oreillette gauche de dimension supérieure ou égale à 50 mm, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 % et une fraction de raccourcissement inférieure à 25 %<sup>2</sup>. Lors de FA chronique, la durée de celle-ci devait être inférieure à 6 mois, à moins que le rythme sinusal ait pu être rétabli et maintenu pendant au moins 24 heures. De plus, la FA devait être jugée, par le chercheur, probablement récurrente, susceptible de causer de la morbidité ou le décès et nécessiter un traitement à long terme. L'anticoagulation ne devait pas être contre-indiquée et les patients devaient être admissibles aux deux stratégies de traitement.

### **Interventions :**

Les patients étaient assignés de façon aléatoire à une des deux stratégies de traitement. Dans le groupe « contrôle de la fréquence ventriculaire », les agents permis étaient les bêta-bloquants, les bloqueurs des canaux calciques (vérapamil, diltiazem), la digoxine ou une combinaison de ceux-ci. La fréquence cardiaque visée était égale ou inférieure à 80 battements par minute au repos et égale ou inférieure à 110 battements par minute lors d'une marche de 6 minutes.

Dans le groupe « maintien du rythme sinusal », les antiarythmiques étaient utilisés ainsi que la cardioversion au besoin. Les antiarythmiques pouvant être employés comprenaient : amiodarone, sotalol, propafénone, flécaïnide, quinidine, moricizine, disopyramide, procainamide, dofétilide ou une combinaison de ceux-ci. Le choix de l'antiarythmique était effectué librement par le médecin traitant selon certaines restrictions. Par exemple, les antiarythmiques de classe Ic étaient contre-indiqués chez les patients avec maladie cardiaque (IC, dysfonction ventriculaire gauche, hypertrophie du ventricule gauche, maladie cardiaque athérosclérotique [MCAS], infarctus du myocarde)<sup>2</sup>.

Des mesures non pharmacologiques telle l'ablation du nœud auriculo-ventriculaire avec installation d'un pacemaker pouvaient être utilisées après deux essais pharmacologiques. Tous les patients devaient être anticoagulés sous warfarine à dose ajustée selon un rapport normalisé international (RNI) visé de 2 à 3. Dans le groupe « maintien du rythme sinusal », l'anticoagulation pouvait être cessée si le rythme sinusal était maintenu pendant 4, de préférence 12, semaines consécutives. L'aspirine était alors débutée. Lorsque, après plusieurs essais thérapeutiques, il y avait présence d'effets indésirables ou d'inefficacité, la stratégie de traitement pouvait être modifiée. Il y avait alors passage du maintien du rythme sinusal au contrôle de la fréquence cardiaque ou vice-versa.

*Louise Papillon-Ferland, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne, résidente en gériatrie à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Centre universitaire de santé McGill et Faculté de pharmacie, Université de Montréal.*

*Josée Bergeron, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal et clinicienne associée à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.*

### Points évalués :

La mesure primaire était la mortalité totale. Une mesure secondaire était composée de mortalité, d'AVC incapacitant, d'encéphalopathie anoxique incapacitante, de saignement majeur et d'arrêt cardiaque.

### Résultats :

Un total de 4 060 patients ont été enrôlés et suivis en moyenne 3,5 ans. L'âge moyen était de 70 ans, 39 % étaient des femmes, 71 % étaient hypertendus, 38 % avaient une MCAS et 23 % de l'IC. La durée de la FA était supérieure à 2 jours chez 69 % des patients et il s'agissait du premier épisode chez 36 % des patients. Un échec à un antiarythmique avant la randomisation était présent chez 18 % de la population étudiée. Les antiarythmiques les plus fréquemment utilisés étaient l'amiodarone et le sotalol.

Au terme de l'étude, 62,6 % des patients du groupe « maintien du rythme sinusal » et 34,6 % des patients du groupe « contrôle de la fréquence ventriculaire » étaient en rythme sinusal. Dans le groupe « contrôle de la fréquence », il y a eu un passage au maintien du rythme sinusal dans 14,9 % des cas, le plus fréquemment dû à des symptômes incontrôlés ou à de l'IC. Dans

l'autre groupe, un changement de stratégie de traitement a eu lieu dans 37,5 % des cas, principalement à cause d'une intolérance médicamenteuse ou de l'échec à maintenir le rythme sinusal.

À cinq ans, la mortalité était respectivement de 23,8 % et 21,3 % dans le groupe « maintien du rythme » et le groupe « contrôle de la fréquence », une différence non statistiquement significative ( $p = 0,08$ ). La mesure secondaire composée (32,7 % vs 32,0 %,  $p = 0,33$ ), le nombre d'AVC ischémiques (5,5 % vs 7,1 %,  $p = 0,79$ ), le nombre d'hémorragies intracérébrales (1,1 % vs 1,3 %,  $p = 0,73$ ) ainsi que le nombre d'hémorragies sous-durales ou sous-arachnoïdiennes (0,8 % vs 0,8 %,  $p = 0,68$ ) étaient similaires dans les deux groupes. Les hospitalisations étaient plus fréquentes dans le groupe « maintien du rythme sinusal » (80,1 % vs 73,0 %,  $p < 0,001$ ).

### Conclusion :

Le maintien en rythme sinusal comme stratégie de traitement de la fibrillation auriculaire ne procure pas de bénéfices au niveau de la mortalité. Le contrôle de la fréquence ventriculaire peut avoir des avantages tels qu'un risque moindre d'effets indésirables et d'hospitalisation.

## Grille d'évaluation critique

### Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	OUI. La randomisation a été stratifiée par site clinique.
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 complété?	OUI. Soixante et onze patients (1,7 %) ont retiré leur consentement. Pour 26 patients (0,6 %), les données étaient manquantes concernant la survie.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient assignés de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Les patients pour lesquels la stratégie de traitement a été modifiée pour cause d'inefficacité, d'effets secondaires ou de symptômes incontrôlés ont été inclus dans leur groupe initial lors de l'évaluation des résultats.
Les traitements ont-ils été effectués à l'insu des patients, des médecins et du personnel impliqué?	NON. Étant donné que la randomisation était effectuée sur la base d'une stratégie de traitement incluant plusieurs agents thérapeutiques, il était impossible de conserver l'insu. Par contre, la mesure primaire, la mortalité totale, est une mesure objective qui ne peut être biaisée.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI. Les caractéristiques des patients étaient similaires à la suite de la randomisation.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	Non mentionné. La prise de médicaments pendant la période de l'étude autres que ceux alloués pour la FA n'est pas détaillée. Toutefois, dans les six mois précédant la randomisation, 43 % recevaient un diurétique, 39 % un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste de l'angiotensine II et 9 % un substitut d'hormone thyroïdienne <sup>1</sup> .

### Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Le traitement avec antiarythmiques ne permet pas de diminuer la mortalité totale ( $p = 0,08$ ). On observe même une tendance vers une augmentation de celle-ci. Cette tendance est statistiquement significative parmi les 65 ans et plus, les patients avec MCAS et ceux sans IC, le rapport de cote étant supérieur à 1 pour chacun des sous-groupes.
--	--

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? (suite)	Au niveau de l'innocuité, le nombre d'hospitalisations, de bradycardies, de prolongations du QT corrigé (supérieur à 520 msec) et d'effets indésirables pulmonaires, gastro-intestinaux et autres est accru dans le groupe « maintien du rythme sinusal » ( $p \leq 0,001$ ).
Quelle est la précision de l'effet évalué?	L'intervalle de confiance à 95 % calculé pour le rapport de cote de la mortalité renferme le 1, malgré un grand échantillon et donc un intervalle de confiance étroit (1,15; IC 95 % [0,99-1,34]).
<b>Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de la prestation des soins pharmaceutiques?</b>	
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à nos patients?	OUI. La population étudiée, soit les patients avec FA et au moins un autre facteur de risque d'AVC ou de décès, est représentative de la majorité des patients avec FA, en particulier les 65 ans et plus.
Est-ce que toutes les variables cliniquement importantes ont été étudiées?	L'impact au niveau de la mortalité, de la morbidité (incluant les hospitalisations) et de l'innocuité a été évalué. Bien que les résultats ne soient pas détaillés dans l'article, des mesures de la qualité de vie dans un sous-groupe de patients ont été effectuées et étaient similaires. Il aurait été intéressant d'évaluer la tolérance à l'exercice et d'effectuer une analyse pharmacoéconomique.
Est-ce que les résultats sont cliniquement significatifs?	OUI. Étant donné le nombre accru d'hospitalisations et d'effets indésirables associés au groupe « maintien en rythme sinusal », cette stratégie devrait être réservée aux patients symptomatiques malgré un contrôle adéquat de la fréquence ventriculaire.

## Discussion

Dans le traitement de la FA, le maintien en rythme sinusal par l'utilisation d'antiarythmiques visait plusieurs principes théoriques, notamment diminuer le risque d'AVC et de mortalité. Un contrôle plus adéquat de la fibrillation permettrait de diminuer la formation de thrombus et les complications associées. L'étude AFFIRM vient remettre en question cette pensée. Les résultats sont d'ailleurs conformes à une autre étude, européenne celle-ci, effectuée auprès de 522 patients et publiée à la même date qu'AFFIRM<sup>3</sup>. Ces deux études sont primordiales, car ce sont les premières études d'envergure à évaluer la mortalité comme objectif primaire. Elles ont même révélé une tendance vers une augmentation de la mortalité avec le maintien du rythme sinusal comme stratégie de traitement. Quoique effectuée sur un grand nombre de patients ( $n = 4\ 060$ ), la taille d'échantillon estimée au départ de l'étude AFFIRM était supérieure, soit de 5 300 patients, pour détecter une différence de mortalité annuelle de 30 %. Il aurait été intéressant d'atteindre ce nombre pour déterminer si la tendance vers une augmentation de la mortalité est bien réelle. En effet, l'utilisation d'antiarythmiques n'est pas sans risque étant donné que ces agents possèdent un large profil d'interactions et d'effets secondaires.

Un autre principe théorique du maintien en rythme sinusal est la possibilité de pouvoir cesser l'anticoagulothérapie. Toutefois, même si la cessation était permise selon certaines conditions, 70 % des patients du groupe « maintien en rythme sinusal » sont demeurés sous warfarine dans l'étude. Bien que n'évaluant pas spécifiquement l'anticoagulothérapie, l'étude vient aussi rap-

porter l'importance de celle-ci. En effet, la majorité des AVC ischémiques répertoriés sont survenus lorsque le RNI était sous-thérapeutique ou lorsque la warfarine était cessée. L'utilisation d'antiarythmiques ne permet donc pas d'éviter l'anticoagulothérapie ainsi que le suivi et les complications qui y sont rattachés. Il est à noter que 62,3 % des RNI étaient à l'intérieur de l'intervalle recommandé (2 à 3) lors des suivis. Cela peut sembler faible, mais est probablement représentatif de la pratique quotidienne<sup>4,5</sup>.

Le maintien en rythme sinusal vise aussi la diminution des symptômes de même qu'une amélioration de la tolérance à l'exercice et de la qualité de vie. En IC, où le « kick » auriculaire peut contribuer significativement au remplissage ventriculaire, le contrôle du rythme sinusal peut aider à diminuer les symptômes. Dans cette étude, les symptômes reliés à l'IC étaient similaires dans les deux groupes. Toutefois, il est essentiel de rappeler qu'environ 15 % des patients du groupe « contrôle de la fréquence ventriculaire » ont nécessité des antiarythmiques en raison d'une symptomatologie non contrôlée. La tolérance à l'exercice n'a pas été évaluée dans l'étude. Par contre, l'étude *Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation* (PIAF) avait démontré une tolérance à l'exercice supérieure avec le maintien en rythme sinusal<sup>6</sup>. Pour ce qui est de la qualité de vie, AFFIRM et PIAF arrivent aux mêmes résultats, c'est-à-dire une différence non significative pour ce paramètre.

Après analyse, les principes théoriques encore valables pour l'utilisation d'antiarythmiques sont donc une amélioration possible de la tolérance à l'exercice et un

meilleur contrôle des symptômes, en particulier en IC. Une étude est présentement en cours afin d'évaluer spécifiquement chez cette population l'effet du maintien en rythme sinusal sur la mortalité<sup>7</sup>. Par contre, les risques associés à l'utilisation des antiarythmiques sont à peser sérieusement. Les hospitalisations sont plus fréquentes avec cette stratégie de traitement, ce qu'avait aussi démontré PIAF<sup>6</sup>. Dans AFFIRM, l'incidence de torsades de pointes, de prolongation de l'intervalle QT corrigé, d'effets indésirables pulmonaires, gastro-intestinaux, de bradycardie et autres était aussi plus fréquente dans le groupe « maintien du rythme sinusal ». La population gériatrique est particulièrement à risque de développer des effets secondaires et des complications par suite de l'utilisation d'antiarythmiques.

À la lumière des résultats de l'étude AFFIRM, le contrôle de la fréquence ventriculaire devrait être prôné chez la majorité des patients de plus de 65 ans étant donné le manque de bénéfices au niveau de la mortalité et le risque accru d'effets indésirables et d'hospitalisations associé à l'usage des antiarythmiques. À l'inverse, à qui devrait-on réserver l'usage d'antiarythmiques? Tout d'abord, aux patients non inclus dans cette étude, c'est-à-dire les jeunes patients (âge < 65 ans) sans facteurs de risque d'AVC auxquels on ne peut généraliser les résultats. Aussi, aux patients symptomatiques, en particulier ceux avec IC. Ils correspondent approximativement aux 15 % des patients du groupe « contrôle de la fréquence ventriculaire » ayant nécessité un changement de stratégie de traitement. Cette proportion de la population demeure donc minoritaire.

Pour toute correspondance :  
Louise Papillon-Ferland  
Pharmacienne, résidente en gériatrie  
Courriel : louisepferland@hotmail.com

## Références

1. The AFFIRM Investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J* 2002;143:991-1001.
2. The Planning and Steering Committees of the AFFIRM Study for the NHLBI AFFIRM Investigators. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management - The AFFIRM Study Design. *Am J Cardiol* 1997;79(9): 1198-202.
3. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et col. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1834-40.
4. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB et col. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results from a review of medical records from two communities. *Arch Intern Med* 2000;160:967-973.
5. Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ et col. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med* 2002;113(1):42-51.
6. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356(9244):1789-94.
7. The AF-CHF Trial Investigators. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J* 2002;144:597-607.

## Utilisation des inhibiteurs des GPIIb/IIIa en angine instable et infarctus du myocarde sans onde Q à l'ICM

Lucie Verret, Denis Brouillette, Nicolas Noël, Annie Emond, Martin Bertrand et Nicole Crépin

### Résumé

Le tirofiban et l'eptifibatide sont des antiplaquet-taires inhibiteurs des récepteurs des GPIIb/IIIa utilisés pour le traitement de l'angine instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q. La présente étude a pour but de vérifier si l'utilisation de ces molécules dans la pratique courante correspond à celle des études cliniques. La population, les caractéristiques du traitement, les critères d'utilisation, les interventions thérapeutiques et les effets secondaires ont été évalués chez 674 patients de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) qui ont reçu ces antiplaquet-taires pour le traitement d'un syndrome coronarien aigu sans onde Q.

### Introduction

L'angine instable (AI) et l'infarctus du myocarde (IM) sans onde Q résultent d'une rupture de plaque compliquée de thrombose. Lorsqu'ils ne sont pas traités, ils évoluent vers la mort ou vers un infarctus du myocarde<sup>1</sup>. La prise en charge thérapeutique de l'AI et de l'IM sans onde Q a fait des progrès importants au cours de cette décennie, avec la mise en marché de nouvelles classes de médicaments et le développement des techniques interventionnelles de revascularisation que sont l'angioplastie coronaire et le pontage aortocoronaire.

Il y a quelques années, les antiplaquet-taires inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa se sont ajoutés à l'arsenal thérapeutique disponible pour le traitement des patients souffrant d'AI ou d'IM sans onde Q. Parmi ceux-ci, le tirofiban (Aggrastat<sup>MD</sup>) et l'eptifibatide (Integrilin<sup>MD</sup>) sont utilisés pour le traitement de l'angine instable. Quelques études ont évalué l'efficacité et la sécurité de ces molécules<sup>2,3,4</sup>. Comme dans toutes les études cliniques, les populations étaient extrêmement sélectionnées et peu représentatives. L'utilisation des molécules était encadrée dans un régime thérapeutique et avec des critères diagnostiques préétablis. Il y a peu d'information disponible concernant l'utilisation clinique des inhibiteurs des GPIIb/IIIa pour le traitement de l'angine instable et de l'infarctus sans onde Q à la suite de leur commercialisation. Le but de cette étude descriptive est de déterminer si l'utilisation clinique des

inhibiteurs des GPIIb/IIIa (Aggrastat<sup>MD</sup> et Integrilin<sup>MD</sup>), dans un monde « réel », pour le traitement de l'AI ou de l'IM sans onde Q, correspond à l'utilisation de ces molécules dans les essais cliniques. À cette fin, nous avons évalué les caractéristiques de la population, les critères d'utilisation, les caractéristiques du traitement médicamenteux (délai entre l'admission et le début du traitement, durée de perfusion...) et du traitement invasif ainsi que les complications (saignements, thrombocytopenie). Ce registre a ensuite été comparé à la population et à l'utilisation de ces molécules dans les essais cliniques PRISM PLUS<sup>2</sup> et PURSUIT<sup>3</sup>.

### Méthodologie

#### Population

L'étude a inclus tous les patients ayant débuté un traitement à l'ICM ou ayant été transférés d'un autre centre hospitalier avec un inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa (tirofiban ou eptifibatide) pour un syndrome coronarien aigu sans onde Q. Le traitement devait commencer avant une angiographie. Les patients recevant un inhibiteur des GPIIb/IIIa moins de 30 minutes avant de subir une angioplastie ont été exclus. La période d'évaluation démarre au début de la commercialisation de ces molécules en novembre 1999 et se termine le 31 mai 2002. Un total de 674 patients ont été inclus dans l'étude.

#### Cueillette de données

Les données ont été recueillies de façon prospective par un pharmacien à partir du dossier patient. À chaque jour de traitement, le pharmacien consultait le dossier du patient, les données recueillies étant les suivantes :

#### Caractéristiques de la population

L'âge, le sexe, la taille et le poids du patient ont été notés à partir du dossier patient. La présence et le type de diabète ainsi que la prise d'un antiplaquet-taire à l'admission étaient déterminés d'après les informations

*Lucie Verret, B.Pharm., M.Sc.,  
Denis Brouillette, B.Pharm., DPH.,  
Nicolas Noël, B.Pharm., M.Sc.,  
Annie Emond, B.Pharm., M.Sc.,  
Martin Bertrand, B.Pharm., M.Sc.,  
Nicole Crépin, B.Pharm., D.Ph. sont pharmaciens  
à l'Institut de Cardiologie de Montréal.*

contenues dans les notes d'évolution médicales, tout comme l'analyse des médicaments pris par le patient à l'admission. Il a aussi été déterminé si le patient provenait d'un autre centre hospitalier et s'il avait débuté son traitement dans ce centre ou à l'ICM à son arrivée.

### Traitement

D'autres données tels le choix du médicament prescrit, l'unité de soins où le traitement a débuté et les prescripteurs ont été recueillies à partir du dossier patient. La date ainsi que l'heure du début et de la fin du traitement ont été notées afin de calculer le délai entre l'admission et le début du traitement de même que la durée de perfusion totale du médicament. Avec l'aide des archivistes de l'ICM, le nombre de patients admis dans notre centre hospitalier avec un diagnostic d'AI ou d'IM sans onde Q au cours de la période évaluée a été calculé. À partir de ce nombre, il a été possible d'évaluer le pourcentage des patients admis qui ont reçu un inhibiteur des GPIIb/IIIa.

### Critères d'utilisation

Lorsque l'utilisation de l'éptifibatide et du tirofiban a été acceptée par le comité de pharmacologie, des critères d'utilisation spécifiques ont été établis. Afin d'assurer le respect de ces critères, un protocole d'utilisation a été élaboré. Ce protocole sert de feuille de prescription que le médecin doit remplir avant que toute médication soit administrée. C'est en se basant sur cette feuille qu'il a été possible d'établir :

- le temps écoulé depuis la dernière douleur avant le début du traitement
- le type de changement à l'ECG (dépression du segment ST ou élévation transitoire du segment ST  $\geq$  à 1 mm ou entre 0,5 mm et 1 mm, inversion de l'onde T  $\geq$  3 mm ou entre 1 mm et 3 mm)
- la présence d'angine réfractaire
- l'instabilité hémodynamique du patient

Les valeurs de troponines T au début du traitement et le jour suivant ont aussi été notées. La créatinine était vérifiée chaque jour et le taux de clairance à la créatinine a été calculé avec la formule de Cockcroft et Gault<sup>5</sup>. Le débit du tirofiban devait être réduit de moitié si la clairance calculée était inférieure à 30 mL/min.

### Interventions

Les types d'intervention tels la coronarographie, l'angioplastie coronarienne transluminale percutanée (ACTP) et le pontage cardiaque ont été déterminés à partir du dossier patient. La date et l'heure de ces interventions étaient recueillies afin de déterminer le délai entre l'admission et les interventions, le délai entre le début du traitement et les interventions ainsi que la durée de perfusion après l'intervention (coronarographie et ACTP). La période de temps entre l'arrêt du

médicament et le pontage cardiaque (s'il avait lieu dans les 24 heures suivantes) a été calculée.

### Effets secondaires

Le taux d'hémoglobine et des plaquettes était noté au début, puis de façon quotidienne par la suite. Les notes d'évolution médicale et des infirmières ont servi de source pour déterminer s'il y avait saignement et le site de celui-ci. Le nombre de transfusions que le patient a reçues et le moment d'administration (avant ou après la chirurgie) ont aussi été notés. La définition d'un saignement majeur correspond à une chute de l'hémoglobine du patient de 4 g/dL ou à l'administration de plus de 2 transfusions. Un saignement mineur est défini par la présence d'un saignement ou d'une ecchymose importants signalés dans les notes par l'infirmière ou le médecin. La thrombocytopenie a été définie par un nombre de plaquettes inférieur à 100 000.

### Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  déviation standard ou pourcentage. L'analyse des variables qualitatives a été réalisée par le test du Chi carré ou par le test exact de Fisher, alors que l'analyse des données quantitatives a fait appel au test t de Student ou à l'analyse de variance. Dans tous les cas, un seuil de signification de 5 % a été utilisé.

### Résultats

#### Caractéristiques de la population étudiée

Du 13 novembre 1999 au 31 mai 2002, 674 patients hospitalisés à l'ICM pour un diagnostic de syndrome coronarien aigu sans onde Q ont reçu du tirofiban (Aggrastat<sup>MD</sup>) ou de l'éptifibatide (Integrilin<sup>MD</sup>). Les caractéristiques de la population sont présentées au tableau I. De ces patients, 72 % sont des hommes. L'âge moyen des patients est de 65 ans  $\pm$  11 ans. Les femmes sont, en moyenne, plus âgées que les hommes mais la différence n'est pas significative. Par contre, il existe une différence significative entre le pourcentage de diabétiques chez les femmes (25,7 %) et chez les hommes (16,1 %) ( $p = 0,18$ ). À l'admission, 71,8 % des patients recevaient déjà un antiplaquettaire, soit : 90,4 % de l'AAS, 2,4 % du clopidogrel, 0,3 % de la ticlopidine et 6,7 % une combinaison de clopidogrel et d'AAS. Le tiers des patients de l'étude provient d'autres centres hospitaliers (de 39 sites différents).

### Médication

#### Fréquence des traitements

Pendant la période d'évaluation, il y a eu 2 224 admissions pour AI ou IM sans onde Q à l'ICM. De celles-ci, 460 patients (20,7 %) ont reçu soit le tirofiban ou l'éptifi-

**Tableau I :** Caractéristiques de la population de l'ICM et des études cliniques PRISM PLUS et PURSUIT

	ICM Total (n = 674)	ICM Hommes (n = 483)	ICM Femmes (n = 191)	PRISM PLUS (n = 1 570)	PURSUIT (n = 10 948)
Âge moyen (ans)	64,9 ± 10,8	63,9 ± 10,3	67,4 ± 10,3	63 ± 12	64
Poids moyen (kg)	77,0 ± 16,9	81,1 ± 17	66,2 ± 12,2	—	78
Taille moyenne (cm)	165,6 ± 10,8	169,3 ± 7,2	156,2 ± 12,8	—	—
Diabétiques (%)	18,8 %	16,1 %	25,7 %	23,3 %	23 %
Antiplaquettaire à l'admission	71,8 %	70,9 %	71,1 %	52 %	64 %
Patients transférés sous inh. GPIIb/IIIa	31,8 %	39,8 %	35,8 %	—	—

**Tableau II :** Fréquence des traitements

Mois (nombre de patients)	Traitement total	Début ICM	Début centre de référence	Nombre de dx d'AI ou IM sans onde Q	Fréquence d'utilisation (ICM)	% tirofiban-eptifibatide
<b>TOTAL</b>	<b>674</b>	<b>460</b>	<b>214</b>	<b>2 224</b>	<b>20,7 %</b>	<b>74 %-26 %</b>

batide dans une proportion de 74 % et 26 % respectivement. Ces données sont présentées au tableau II. Ce sont les résidents en médecine qui prescrivent le plus cette médication avec 55,3 % des ordonnances, suivis des cardiologues (16,3 %), des hémodynamiciens (27,6 %) et des urgentologues (0,8 %). À noter qu'il n'y a pas de généralistes dans notre centre hospitalier. Les traitements sont principalement commencés à l'urgence (44,1 %) ou à l'unité coronarienne (45,5 %).

#### Durée des traitements

Les moyennes et écarts-types des durées de traitement sont présentés au tableau III selon les différentes populations. La moyenne de la population totale est inférieure à celle des deux études cliniques utilisées aux fins de comparaison. Par contre, l'écart-type, très large, démontre la grande variabilité de la durée de perfusion de l'inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa. Les patients en attente de chirurgie et ceux provenant d'un autre centre hospitalier reçoivent plus longtemps, en moyenne, la médication comparativement à ceux admis à l'ICM. Les patients « déviants » sont ceux dont la durée de perfusion est supérieure à 108 heures (maximum permis dans les études) et représentent 14,4 % de la population totale et 27,7 % des patients transférés.

La durée de perfusion moyenne après une dilatation (17,9 heures) est conforme à celle recommandée dans les études selon la molécule, mais l'écart-type est encore une fois important et laisse croire qu'il y a quelques déviations. En effet, chez les patients sous tirofiban, 23,8 % reçoivent une durée de perfusion après une dilatation inférieure à 12 heures (15 %) ou

supérieure à 24 heures (8,9 %). Pour les patients sous eptifibatide, c'est 52 % des patients qui sont non conformes, soit 46,7 % avec une durée de perfusion de moins de 18 heures et 5,3 % de plus de 24 heures.

**Tableau III :** Durée de traitement selon les populations

Durée de perfusion	ICM (n = 674)	PRISM PLUS (n = 1 570)	PURSUIT (n = 10 948)
Population totale (h)	63,4 ± 40,3	71,3 ± 2	72
Patients transférés (h)	76,6 ± 49,2	—	—
Patients ICM (h)	57,8 ± 34,4	—	—
Patients en attente de chirurgie (h)	67,7 ± 47,9	—	—
Durée de perfusion post-ACCTP (h)	17,9 ± 12,0	12 à 24	18 à 24

#### Interventions et délai des traitements

Le tableau IV présente le nombre d'interventions effectués à l'ICM par rapport aux études cliniques comparatives. On doit toutefois se remémorer que le protocole de l'étude PRISM PLUS prévoyait une coronarographie dans les premières 48 heures de traitement tandis que dans l'étude PURSUIT la coronarographie était laissée à la discrétion du médecin. Le tableau IV nous permet aussi de constater qu'il s'écoule, en moyenne, un peu plus d'une journée avant le début d'un inhibiteur des GPIIb/IIIa et un peu plus de deux jours pour une coronarographie à la suite de l'admission d'un patient. Les médicaments sont interrompus en moyenne 4,3 heures avant une chirurgie.

**Tableau IV : Interventions et délai des traitements**

	ICM (n = 674)	PRISM PLUS (n = 1 570)	PURSUIT (n = 10 948)
CORO (%)	90,2	89,9	59
ACTP (%)	53,7	30,5	23,3
Pontage aortocoronarien (PAC) (%)	26,5	23	13,9
Tx médical (%)	19,8	46,2	62,8
Délai admission- début du traitement (h)	26,8 ± 40,7	—	—
Délai admission- ACTP (h)	52,9 ± 51,3	> 48	—
Arrêt avant PAC	4,3 ± 2,9	—	—

**Critères****Critères d'utilisation**

La conformité aux critères d'utilisation préétablis est présentée au tableau V. Dans la population de l'ICM, le délai entre le début du traitement et la dernière douleur angineuse était inférieur à 12 heures dans 93 % des cas et de 5,2 heures en moyenne. La douleur était réfractaire au traitement optimal (AAS-héparine-NTG) chez 64,9 % des patients. Les troponines étaient élevées chez 51,7 % des patients et il y avait présence d'un changement électrique à l'ECG chez 79,8 % d'entre eux. Aucun patient n'a reçu cette médication si la créatinine à l'admission était supérieure à 220 mmol/L pour le tirofiban et supérieure à 176 mmol/L pour l'epitifibatide. Seulement 2,9 % des perfusions ont nécessité un ajustement en raison d'une détérioration de la fonction rénale.

**Tableau V : Conformité aux critères d'utilisation**

	ICM (n = 674)	PRISM PLUS (n = 1 570)	PURSUIT (n = 10 948)
Présence douleur < 12 h	93 %	< 12 h	< 24 h
Délai moyen début post-douleur (h)	5,2 ± 12,7	—	11
Troponine positive	51,7 %	—	—
Douleur réfractaire	64,9 %	—	—
Changement ECG	79,8 %	—	—
<i>Dépression ST</i>		58 %	50 %
1 mm	33,5 %		
0,5-1 mm	21,5 %		
<i>Élev. transitoire ST</i>		14 %	14 %
1 mm	13,3 %		
0,5-1 mm	9,2 %		
<i>Inversion onde T</i>		53 %	50,9 %
> 3 mm	13,6 %		
1-3 mm	22,1 %		

**Effets secondaires****Saignements et thrombocytopénie**

Le tableau VI présente la fréquence des saignements et de thrombocytopénie de notre population comparativement aux études cliniques. On a observé une fréquence de saignement majeur de 2,4 % et de saignement mineur de 15,8 %. Les différents sites de saignement sont présentés au tableau VII. La thrombocytopénie varie de 1 % à 2,2 % selon la définition utilisée. La fréquence des transfusions chez les patients qui n'ont pas subi de chirurgie cardiaque est de 5,1 %. Ce taux grimpe à 47 % lorsque les patients ont une intervention chirurgicale.

**Tableau VI : Effets secondaires**

	ICM (n = 674)	PRISM PLUS (n = 1 570)	PURSUIT (n = 10 948)
Saignement majeur ↓ (Hb 4 g/dL ou transfusions > 2)	2,4 %	4 %	3 %
Saignement mineur (site de saignement)	15,8 %	—	11,1 %
Thrombocytopénie (< 100 000)	1,6 % (< 100 000) 1 % (< 90 000) 2,2 % (< 100 ou dim 50 %)	1,9 % (< 90 000)	6,8 % (< 100 000 ou ↓ 50 %)
Transfusions			
Population totale	16,5 %	—	—
Sans PAC	5,1 %	—	—
Avec PAC	47 %	—	—

**Tableau VII : Sites de saignements mineurs**

Sites	Fréquence
Aines	44,5 %
Nez	35,3 %
Urine	9,2 %
G-I	8,4 %
Vaginal	1,3 %
Cérébral	1,3 %

**Discussion**

Si l'on compare notre population à celle des études PRISM PLUS et PURSUIT, elle a le même âge et le même poids moyen. Par contre, le pourcentage de diabétiques est inférieur (18,8 % vs 23 %). Ce fait est surprenant puisque cette sous-population présente le plus grand risque de complications cardiovasculaires<sup>6</sup> et que les inhibiteurs des GPIIb/IIIa réduisent les événements coronariens de façon plus importante chez les diabétiques<sup>2,7</sup>. Étant donné l'administration limitée et judi-

cieuse de ces molécules, on aurait pu s'attendre à la situation inverse dans la pratique clinique, c'est-à-dire que les diabétiques reçoivent ces molécules en plus grand pourcentage que dans la population des études cliniques. Il faudrait vérifier si l'approche de traitement est différente chez cette population. Envoie-t-on ces patients diabétiques le plus rapidement possible en salle d'hémodynamie pour leur administrer de l'abciximab, molécule reconnue pour diminuer la mortalité chez cette catégorie de patients<sup>8</sup>? Il est difficile d'expliquer pourquoi il y a une différence significative dans le pourcentage de femmes et d'hommes.

Une autre différence comparativement aux études PRISM PLUS et PURSUIT est la plus grande proportion de patients déjà sous antiplaquettaires à l'admission (71,8 % vs 52 % et 64 %). Cela vient probablement du fait que l'ICM est un centre hospitalier tertiaire et que les patients sont souvent déjà connus comme étant coronariens. De ces patients sous antiplaquettaires, 5 % recevaient la combinaison plavix-AAS. Si l'on regarde le pourcentage de ces patients après la présentation des résultats de l'étude CURE<sup>9</sup>, qui démontre l'effet bénéfique du clopidogrel en angine instable, à l'ACC 2001, on semble observer une tendance à la hausse dans l'utilisation du clopidogrel.

Une grande proportion des patients de l'étude provient d'un autre centre (39,2 %). Ce pourcentage augmente progressivement au cours de la période d'étude, passant de 17 % en octobre 2000 à 36 % en février 2001. Ce phénomène s'explique, en partie, par le fait que les médecins des centres périphériques mettent toujours un peu plus de temps à utiliser une nouvelle classe de médicaments, contrairement à un centre ultra-spécialisé<sup>10</sup>. Mais c'est probablement la sortie de l'étude TACTICS<sup>11</sup> qui a eu un impact significatif sur le nombre de patients transférés avec ces molécules. En effet, l'étude TACTICS a démontré qu'un traitement invasif, c'est-à-dire la procédure angiographique, est supérieur à un traitement conservateur qui n'a recours qu'à la médication. Les études antérieures<sup>12,13</sup> étaient controversées et ne permettaient pas de conclure sur le sujet. Les centres périphériques, n'ayant pas les installations pour les procédures invasives, transfèrent donc plus fréquemment leurs patients vers un centre comme l'ICM.

La fréquence d'utilisation de ces molécules a été stable chez environ 20 % de tous les patients admis à l'ICM en AI ou en IM sans onde Q. Ce résultat correspond à notre évaluation initiale, qui était d'environ 30 %, puisqu'il faut considérer que certains patients vont très rapidement en salle d'hémodynamie et reçoivent ce type de molécule juste avant la procédure. Ceux-ci ont été

exclus de cette étude. La molécule la plus utilisée chez notre population a été le tirofiban (74 %).

La moyenne de la durée de perfusion, quoique très variable, est inférieure à celle des études (58 h vs 72 h). Elle semble très influencée par le délai de la coronarographie à la suite de l'admission (53 h). Elle augmente chez les patients provenant d'autres centres hospitaliers (77 h) en raison probablement du délai d'attente pour la coronarographie. La durée moyenne de perfusion augmente aussi chez les patients en attente de chirurgie (68 h). Souvent, ces patients sont plus instables et le médecin hésite à arrêter la perfusion même si les avantages de poursuivre le traitement ne sont pas clairement documentés.

Le traitement avec un inhibiteur des GPIIb/IIIa est commencé en moyenne 27 heures après l'admission du patient et, souvent, le traitement est amorcé pour angine réfractaire au traitement conventionnel (dans 65 % des cas). Il semble donc que le traitement débute après une bonne évaluation du risque du patient.

Cette étude nous permet de constater que les médecins de l'ICM sont très interventionnistes. Des coronarographies sont effectuées chez 90,2 % des patients et, de ceux-ci, 53,4 % auront une angioplastie et 26,5 % un pontage. Ces données correspondent aux normes de pratique recommandées<sup>14,15</sup>. Une coronarographie était effectuée chez 66 % des patients avant la présentation des résultats de l'étude TACTICS<sup>11</sup> pour atteindre 92 % par la suite, preuve de l'influence de cette étude sur la pratique clinique. Si un pontage était prévu dans les 24 heures, la perfusion de l'antiplaquettaire était arrêtée en moyenne 4,3 heures à l'avance. Il n'est d'ailleurs pas nécessaire de cesser la perfusion plusieurs heures à l'avance. Bizzari et ses collaborateurs ont démontré que le tirofiban n'augmentait pas les saignements chez les patients ayant une chirurgie de revascularisation urgente<sup>16</sup>.

À l'examen des critères d'utilisation, il est intéressant de constater que 51,7 % de nos patients avaient une troponine augmentée et 79,8 % un changement à l'ECG, dont 77,5 % une élévation transitoire ou une dépression du segment ST. Il est bien connu que ces facteurs influencent négativement la morbidité de l'angine instable<sup>17,18,19</sup>. De plus, il y avait présence d'une douleur réfractaire au traitement conventionnel (nitro-héparine-AAS +/- plavix) dans 65 % des cas. Cela prouve que ces molécules sont utilisées chez les patients qui présentent un risque élevé de développement de complications.

Du côté des effets secondaires, le taux de saignement est comparable à celui des études. Par contre, les saignements mineurs peuvent être sous-évalués puisque

les saignements n'étaient probablement pas tous mentionnés dans les notes médicales ou infirmières. La fréquence d'apparition d'une thrombocytopenie est faible (de 1 à 2,2 % selon la définition utilisée). La fréquence des transfusions lors d'une chirurgie cardiaque chez les patients de notre étude (47 %) est comparable à celle observée chez nos patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque (51 %)²⁰.

## Conclusion

Après un suivi de 607 patients en deux ans et demi, il semble que l'utilisation des inhibiteurs des GPIIb/IIIa soit conforme aux critères établis au départ. Il est certain que cette étude monocentrique ne reflète que notre structure tertiaire et son bassin de vie. Malgré ses limites, le premier intérêt de cette étude est de broser un tableau de la pratique clinique de notre centre et de proposer une réflexion sur nos stratégies d'intervention.

Pour toute correspondance :

Lucie Verret

Département de pharmacie

Institut de Cardiologie de Montréal

5000, rue Bélanger Est

Montréal (Québec) H1T 1C8

Téléphone : (514) 376-3330, poste 3190

## Abstract

Tirofiban and eptifibatide are antiplatelet agents which are inhibitors of GPIIb/IIIa receptors. They are used in the management of unstable angina and non Q myocardial infarction. The objective of this research paper is to evaluate how these agents are used in clinical practice.

In 674 patients from the Montreal Heart Institute who were given these agents for the treatment of non Q myocardial infarction, the authors collected the following information: demographics of the study population, indication for treatment, therapeutic monitoring and side effects.

## Références

- Collet J.P. Le traitement antithrombotique à la phase aiguë de l'angor instable. *Ann Cardiol Angéiol* 2001; 50 : 366-76.
- PRISM PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with Tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
- PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with Eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;336-443.
- PRISM Study Investigators. A comparison of Aspirin plus Tirofiban with Aspirin plus Heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
- Zorich SW, Nasto RW. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989;118:1000-12.
- Roffi M, Moliterno DJ, Meier B et coll. Impact of different platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors among diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. Do Tirofiban and ReoPro give similar efficacy outcomes trial (TARGET) 1-Year follow-up. *Circulation*. 2002;105:2730-2736.
- Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM et coll. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:922-928.
- The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- Crusade registry, AHA, hiver 2002.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et coll. for the TACTICS Thrombolysis in myocardial infarction 18 investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor Tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
- The TIMI IIIB investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial. *Circulation* 1994;89:1545-1556.
- Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH et coll. for the Veterans Affairs Non-Q Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial investigators. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998;338:1785-92.
- Bertrand ME (chair), Simonons ML, Fox KAA et coll. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1406-32.
- Braunwald E (chair), Gibbons RJ, Antman EM et coll. ACC/AHA Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). 2002.
- Bizzari F, Scolletta S, Tucci E et coll. Perioperative use of Tirofiban hydrochloride (Aggrastat) does not increase surgical bleeding after emergency or urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 2001;122:1181-5.
- Fitchett D, Goodman S, Langer A. New advances in the management of acute coronary syndromes: 1. Matching treatment to risk. *CMAJ* 2001;169:1309-1316.
- Laperche T, Bouvier E, Ederhy S. L'élévation des taux sériques de troponine a-t-elle une valeur pronostique? *STV* 2001; 13 : 283-291.
- Antman EM, Corbalan R, Huber K et coll. Issue in early risk stratification for UA/NSTEMI. *Eur Heart J Supplements* 2001;3(suppl J):J6-J14.
- Données internes de l'Institut de Cardiologie de Montréal. Revue d'utilisation des antifibrinolytiques en chirurgie cardiaque.

## L'érythroblastopénie induite par les érythropoïétines recombinantes

Jayson Gallant et Valérie Litjens

### Résumé

Depuis 1998, plusieurs cas d'érythroblastopénie induite par la prise d'érythropoïétine recombinante chez des patients insuffisants rénaux ont été relevés. Cet effet indésirable, bien que toujours rare, constitue une source d'inquiétude étant donné sa gravité. À travers une revue de la littérature parue sur le sujet, nous examinerons la pathophysiologie de ce phénomène et son épidémiologie. La cause exacte de la multiplication des cas d'érythroblastopénie n'a pu être élucidée à ce jour, mais plusieurs hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer le phénomène. Les principales concernent la glycosylation des époétines recombinantes, la formulation du produit et la voie d'administration. Plusieurs organismes phares ont émis des recommandations pour la prévention et la gestion des cas d'érythroblastopénie. Certains traitements visant à réduire l'impact de cet effet secondaire sur la santé des patients ont été tentés mais il n'y a que peu d'expérience clinique dans la gestion de ce phénomène.

### Mots clés

Érythroblastopénie, érythropoïétine, pathophysiologie, épidémiologie, étiologie, glycosylation, formulation, voie d'administration, recommandations, traitements. **MESH** : Red-Cell Aplasia, Pure; Erythropoietin; Epidemiology; Glycosylation; Drug Compounding; Drug Administration Route; Guidelines; Therapeutics.

### Introduction

L'érythropoïétine est une hormone normalement sécrétée par le rein<sup>1</sup>. Elle est libérée dans la circulation sanguine et agit au niveau de la moelle osseuse, où elle stimule la différenciation des précurseurs de la lignée érythrocytaire en érythrocytes circulants<sup>1</sup>. L'avènement dans l'arsenal thérapeutique de l'érythropoïétine humaine recombinante (époétine alfa ou bêta) apporte des bénéfices bien démontrés pour certaines pathologies où une stimulation de l'érythropoïèse est nécessaire. Cette hormone est utilisée entre autres dans le traitement de l'anémie des maladies chroniques (insuffisance rénale chronique, certains désordres néo-

plasiques), de l'anémie induite par certains médicaments (antineoplasiques), chez les patients présentant un niveau d'érythropoïétine très bas ou avant une procédure chirurgicale nécessitant des transfusions sanguines<sup>2</sup>.

L'érythropoïétine possède une action qualifiée de spécifique. En effet, peu de récepteurs de l'hormone ont été identifiés ailleurs que sur les précurseurs de la lignée des cellules érythrocytaires. Compte tenu de cette spécificité d'action, l'administration de la forme recombinante d'érythropoïétine n'entraîne que très peu d'effets indésirables cliniquement significatifs sur des cellules non hématopoïétiques<sup>3</sup>. En effet, jusqu'à l'an dernier environ, nos plus grandes inquiétudes concernant les effets indésirables de l'époétine étaient l'augmentation substantielle de l'hématocrite, ce qui menait potentiellement à une exacerbation de l'hypertension et/ou à une hyperviscosité sanguine accrue augmentant ainsi le risque d'incidence d'événements thrombotiques<sup>3</sup>.

L'époétine alfa et l'époétine bêta sont commercialement disponibles sous diverses formulations à l'échelle mondiale depuis plusieurs années. La darbépoétine, un autre analogue de l'érythropoïétine endogène, est également disponible depuis peu. Le tableau I résume les caractéristiques principales des époétines et de leurs formulations.

### Pathophysiologie de l'érythroblastopénie

L'érythroblastopénie se définit comme l'absence quasi totale des précurseurs des globules rouges dans la moelle osseuse, alors que les mégacaryocytes et les précurseurs des globules blancs se retrouvent en quantité normale<sup>4</sup>. Cette pathologie peut être congénitale ou

**Jayson Gallant**, B.Pharm.

est étudiant à la maîtrise en pratique pharmaceutique (option : établissement de santé) à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et à l'Hôpital Sainte-Justine.

**Valérie Litjens**, B.Pharm.

est étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique (option : établissement de santé) à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

**Tableau I** : Comparaison des différentes formes d'époétines disponibles à l'échelle mondiale<sup>4,5,6,7</sup>

Type d'époétine	Époétine alfa			Époétine bêta	Darbépoétine
Nom commercial	Eporex®	Procrit®	Epogen®	NeoRecormon®	Aranesp®
Compagnie	Janssen-Ortho	Janssen-Ortho	Amgen	Roche	Amgen
Lieu de commercialisation	Canada, Europe et autres pays hors des États-Unis	États-Unis	États-Unis	Europe	Canada, Europe, États-Unis et autres
Voie d'administration	SC ou IV (surtout SC)	IV	IV surtout (10 %-25 % en SC)	SC ou IV (surtout SC)	SC ou IV
Agents stabilisateurs	Polysorbate et glycine OU albumine sérique humaine	Albumine sérique humaine	Albumine sérique humaine	Polysorbate et glycine	Polysorbate et glycine (hors des États-Unis), albumine sérique humaine (États-Unis)

**Tableau II** : Causes de l'érythroblastopénie<sup>8</sup>

Érythroblastopénie acquise aiguë (transitoire)	Érythroblastopénie acquise chronique	Érythroblastopénie congénitale
<p><b>Causes virales :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parvovirus B19</li> <li>• Virus d'Epstein-Barr (mononucléose)</li> <li>• Oreillons</li> <li>• Hépatite virale</li> <li>• Pneumonie atypique</li> <li>• Gastro-entérite</li> <li>• Infections respiratoires</li> </ul> <p><b>Causes médicamenteuses :</b></p> <p><u>Cause probable :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiépileptiques (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque)</li> <li>• Azathioprine</li> <li>• Chloramphénicol</li> <li>• Sulfonamides</li> <li>• Isoniazide</li> <li>• Procaïnamide</li> </ul> <p><u>Association possible :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-inflammatoires non stéroïdiens</li> <li>• Allopurinol</li> <li>• Halothane</li> <li>• D-pénicillamine</li> <li>• Maloprim (dapsones et pyriméthamine)</li> <li>• Quinidine</li> <li>• Benzène</li> <li>• Pesticides</li> </ul>	<p><b>Causes virales :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parvovirus B19 chez les patients immunosupprimés</li> </ul> <p><b>Causes auto-immunes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthrite rhumatoïde</li> <li>• Lupus érythémateux</li> <li>• Anémie hémolytique auto-immune</li> <li>• Hépatite chronique active</li> <li>• Maladie du collagène vasculaire</li> <li>• Leucémie lymphoïde chronique</li> </ul> <p><b>Autres :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thymome</li> <li>• Époétine</li> </ul> <p>N.B. Dans certains cas, une érythroblastopénie aiguë peut évoluer vers la chronicité.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dommage <i>in utero</i> des cellules souches érythroïdes</li> <li>• Mutation génétique</li> </ul>

acquise. Les étiologies de l'érythroblastopénie sont multiples (voir tableau II). Les patients atteints présentent une anémie normochrome, normocytaire avec un pourcentage de réticulocytes allant de très faible à nul<sup>8</sup>.

La corrélation entre un traitement à l'époétine et l'incidence d'érythroblastopénie a été établie par une étude publiée par Casadevall et coll.<sup>9</sup> Depuis le tout début de l'utilisation des protéines recombinantes en thérapie, on remarque une prévalence notable d'inquiétudes face à l'induction potentielle d'une réaction immunogène à l'agent administré. Au-delà de la crainte de l'incidence de réactions d'hypersensibilité et de la possibilité d'ana-

phylaxie, la nature recombinante de l'agent utilisé nous conduit à envisager la problématique supplémentaire de l'auto-immunogénicité, c'est-à-dire que les anticorps produits à la suite de l'administration de la forme recombinante d'une protéine s'attaqueraient également à la forme endogène produite par l'hôte<sup>10</sup>. À titre d'exemple, l'administration d'interféron  $\alpha$ -2A, qui semble être une des protéines recombinantes les plus immunogènes, mène à la production d'anticorps chez approximativement 30 % des patients, certaines études indiquant même jusqu'à 60 %. Il est rapporté que la production de tels anticorps semble être en lien avec une diminution de l'efficacité de la thérapie<sup>10</sup>.

En partant de ce principe, Casadevall et coll. ont évalué la probabilité qu'un mécanisme immunologique soit à l'origine du phénomène de résistance à l'époétine observée chez certains patients en cours de traitement<sup>9</sup>. Un groupe de 13 patients recevant de l'époétine pour le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique fut retenu après un diagnostic d'érythroblastopénie en cours de traitement (12 patients recevaient de l'époétine alfa et 1 patient de l'époétine bêta). L'administration du médicament se faisait par voie sous-cutanée pour tous les patients. Les résultats de cette étude démontrent que, chez les 13 patients, des anticorps anti-érythropoïétine ont été identifiés<sup>9</sup>. Les auteurs avancent l'hypothèse que la liaison de l'anticorps à l'érythropoïétine engendre une certaine inactivation de l'hormone, ce qui a pour effet d'inhiber l'érythropoïèse *in vitro* et *in vivo* et donc de provoquer une érythroblastopénie.

En clinique, une érythroblastopénie est suspectée lorsqu'un patient présente une anémie réfractaire à l'administration d'époétine. Avant de conclure à une érythroblastopénie, la première investigation consiste à vérifier les autres causes typiques de non-réponse au traitement d'époétine, par exemple les folates, le fer sérique, la transferrine, la vitamine B12, les saignements possibles et un processus infectieux<sup>11</sup>. Si la non-réponse ne semble pas liée à ces facteurs et que l'on suspecte une érythroblastopénie, il convient de cesser l'époétine, d'effectuer une analyse de la moelle osseuse au moyen d'une ponction et de détecter la présence d'anticorps anti-érythropoïétine<sup>11</sup>. L'anémie présente dans les cas d'érythroblastopénie est généralement beaucoup plus sévère que l'anémie pour laquelle l'époétine a été débutée<sup>3</sup>. En effet, les anticorps anti-érythropoïétine sont aussi dirigés contre l'érythropoïétine endogène, ce qui peut réduire la concentration d'érythropoïétine circulante à des niveaux indétectables<sup>3,9</sup>.

### **Épidémiologie**

L'incidence d'érythroblastopénie varie considérablement d'une formulation à l'autre. Selon Gershon et coll., de juillet 1997 à décembre 2001, 82 cas d'érythroblastopénie ont été recensés<sup>12</sup>. Sur ces 82 cas, 4 patients recevaient l'Epogen<sup>®</sup>, aucun ne recevait le Procrit<sup>®</sup> et 78 recevaient l'Eporex<sup>®</sup><sup>12</sup>. Cette différence notable dans l'incidence du phénomène entre les différentes formulations n'est pas attribuable à l'augmentation de l'utilisation de l'Eporex<sup>®</sup> par rapport aux autres formulations, car on observe un taux d'augmentation d'utilisation similaire pour les trois types de formulations<sup>12</sup>. Les données de la compagnie Janssen-Ortho Inc. en date du 30 avril 2002 relatent une incidence de 124 cas d'érythroblastopénie associée à l'utilisation d'Eporex<sup>®</sup> à

l'échelle mondiale, dont 104 cas confirmés à la suite d'une ponction de moelle osseuse<sup>11</sup>. Sur ces 124 cas, 79 patients ont été testés pour détecter la présence d'anticorps sérologiques anti-érythropoïétine; 63 de ces patients présentaient une sérologie positive<sup>11</sup>. Au Canada, en date du 30 avril 2002, l'incidence de ce phénomène se chiffrait à 27 cas<sup>11</sup>. Malgré le fait que le nombre de cas canadiens semble assez faible par rapport au nombre total, le taux d'incidence calculé en tenant compte du taux d'exposition des patients à l'Eporex<sup>®</sup> est de 19,6 pour 100 000 patients-année au Canada tandis qu'il se chiffre à 7,5 pour 100 000 patients-année au niveau mondial<sup>11</sup>. La plus récente mise à jour de la compagnie Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development en date du 30 décembre 2002 rapporte un nombre total de cas d'érythroblastopénie confirmés ou suspects de 224<sup>13</sup>. Ce nombre se fragmente en 142 cas confirmés ayant été exposés à l'Eporex<sup>®</sup> seulement, 21 cas confirmés ayant été exposés à l'Eporex<sup>®</sup> et à une autre formulation d'époétine et finalement 61 cas sous investigation (les cas sont confirmés par la présence d'anticorps anti-érythropoïétine)<sup>13</sup>. Le temps d'apparition de l'érythroblastopénie varie considérablement d'un patient à l'autre. Des intervalles de 1 à 92 mois entre le début du traitement à l'époétine et l'apparition d'érythroblastopénie ont été rapportés. Le temps d'apparition médian est estimé à 11 mois et la majorité des cas sont apparus en moins de 24 mois d'utilisation<sup>11</sup>. Tous les cas rapportés jusqu'à présent sont survenus chez des patients recevant de l'époétine pour le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique<sup>6,11</sup>. Malgré cette constatation, la possibilité d'érythroblastopénie ne peut pas être exclue chez les patients utilisant l'époétine pour une autre indication thérapeutique et chez les athlètes utilisant illégalement le produit<sup>6,11</sup>.

### **Étiologies**

À la suite de la découverte de l'immunogénicité de la forme recombinante d'érythropoïétine, plusieurs hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer le phénomène. Trois principaux facteurs tendent à se distinguer de la masse :

1. Les variations de glycosylation entre les molécules recombinantes et la molécule endogène.
2. La formulation finale du produit injectable (adjuvants, tampons, etc.) et la stabilité en décaoulant.
3. La voie d'administration du médicament (SC vs IV).

### **Glycosylation**

Malgré le fait que les protéines recombinantes soient élaborées à partir du même code génétique que les protéines endogènes, plusieurs études ont démontré des variations au niveau de la glycosylation entre la forme

endogène d'érythropoïétine et les formes recombinantes<sup>14</sup>. En effet, on observe la même séquence d'acides aminés pour l'érythropoïétine endogène et les différentes époétines, mais avec des motifs de glycosylation significativement différents<sup>4</sup>. Il semble que l'élaboration de la glycoprotéine diffère selon les conditions d'expression (type de cellule, espèce, etc.). La production d'époétine alfa et bêta se fait dans les cellules ovariennes de hamster chinois<sup>14</sup>.

Skibeli et coll. ont observé que la molécule d'érythropoïétine humaine avait une taille significativement plus petite que celle des érythropoïétines recombinantes. De plus, leurs travaux ont montré que la molécule endogène était beaucoup plus riche en sucres neutres, alors que les formes recombinantes contiennent une proportion importante de sucres tétra-acidiques (qui sont absents de la forme endogène)<sup>14</sup>. Ces différences morphologiques des érythropoïétines recombinantes pourraient expliquer en partie leur potentiel immunogène. Les différents motifs de glycosylation, en engendrant des conformations différentes de la protéine d'époétine, pourraient peut-être exposer des sites protéiques, normalement camouflés dans la molécule endogène, que ne reconnaîtrait pas notre système immunitaire<sup>10</sup>. Il est par ailleurs intéressant de constater que, dans l'étude de Casadevall et coll., les anticorps des patients atteints d'érythroblastopénie étaient dirigés sur la portion protéique de la molécule et non sur la portion glycosylée<sup>9</sup>. De plus, les anticorps ne réagissaient pas avec la protéine dénaturée (chez 12 des 13 patients), ce qui prouve que les anticorps ont besoin d'une conformation particulière de la protéine pour réagir<sup>9</sup>.

Toutefois, les différences de glycosylation des molécules recombinantes ne peuvent expliquer à elles seules l'apparition des cas d'érythroblastopénie. En effet, on observe une incidence beaucoup plus élevée d'érythroblastopénie chez les utilisateurs d'Eporex<sup>®</sup> par rapport aux utilisateurs des deux autres formes d'époétine alfa commercialisées<sup>4,11</sup>. Les motifs de glycosylation de l'Eporex<sup>®</sup>, de l'Epogen<sup>®</sup> et du Procrit<sup>®</sup> doivent pourtant être les mêmes puisque ces trois produits sont synthétisés dans les mêmes conditions (ovaires des hamsters chinois)<sup>14</sup>. D'autres facteurs doivent donc aussi être impliqués dans le développement d'anticorps anti-érythropoïétine.

Partant de l'hypothèse de la glycosylation, on pourrait s'attendre à ce que la darbépoétine ait un plus grand potentiel immunogène que les autres érythropoïétines recombinantes puisqu'elle comporte des différences plus importantes que les autres époétines au niveau de la glycosylation par rapport à la molécule endogène. En effet, la molécule de darbépoétine con-

tient deux chaînes de sucres N-liées de plus que l'érythropoïétine humaine (endogène comme recombinante)<sup>15</sup>. Ces deux chaînes supplémentaires sont responsables de la demi-vie prolongée de la darbépoétine et donc de son efficacité<sup>15</sup>. Il est à noter que ces deux chaînes supplémentaires de sucres sont liées au squelette protéique par des acides aminés qui ont été modifiés par rapport à la protéine endogène d'érythropoïétine<sup>15</sup>. Malgré ces différences importantes, la darbépoétine n'a pas démontré une immunogénicité particulière puisque aucun cas d'érythroblastopénie n'a été recensé à ce jour avec cette molécule (il ne faut toutefois pas perdre de vue que son utilisation demeure relativement récente)<sup>5</sup>.

## Formulation

La formulation des époétines pourrait possiblement avoir un rôle à jouer dans l'incidence des cas d'érythroblastopénie. Jusqu'en 1998, les formulations d'époétines contenaient toutes de l'albumine sérique humaine comme agent stabilisant<sup>6</sup>. Cette année-là, pour satisfaire à certaines exigences européennes, Janssen-Ortho a retiré l'albumine humaine de la formulation de l'Eporex<sup>®</sup> pour les marchés européens et canadiens afin de la remplacer par du polysorbate et de la glycine<sup>6</sup>. En effet, les normes de bonnes pratiques de fabrication européennes recommandaient alors de cesser l'utilisation d'albumine humaine dans les composés médicaux afin de minimiser la transmission de pathogènes potentiels<sup>6</sup>. Il a été avancé que ce changement aurait possiblement entraîné des modifications significatives dans la conformation de la molécule protéique. Ainsi, certains épitopes immunogènes auraient été exposés, résultant en l'apparition soudaine des cas d'érythroblastopénie tels qu'ils ont été observés. Le changement de l'albumine à la glycine et au polysorbate n'eut lieu que pour les produits commercialisés hors des États-Unis. Les formulations américaines (Epogen<sup>®</sup> et Procrit<sup>®</sup>) ont toujours conservé de l'albumine comme agent stabilisant<sup>6</sup>. Cette constatation nous fournit une certaine base pour expliquer la répartition géographique des cas d'érythroblastopénie telle qu'elle est rapportée par Gershon et coll.<sup>12</sup> Ainsi, la faible incidence d'érythroblastopénie aux États-Unis s'élucide un peu plus grâce à l'hypothèse de la formulation.

Au Canada, l'époétine est disponible sous plusieurs formulations qui portent toutes le nom commun Eporex<sup>®</sup>. Comme le montre le tableau III, une variation dans la formulation est observée parmi les différentes formes d'Eporex<sup>®</sup> commercialisées. Ainsi, selon les conclusions de l'hypothèse de la formulation, l'Eporex<sup>®</sup> en fiole multidoses posséderait un potentiel immunogène moins élevé que les seringues préremplies et les fioles unidoses.

**Tableau III** : Comparaison des formulations d'époétine alfa disponibles sur le marché canadien<sup>7</sup>

	<b>Dosage alfa du produit</b>	<b>Agent(s) stabilisateur(s) d'époétine</b>	<b>Autres substances non médicinales</b>
<b>EPREX® - seringues à usage unique</b>	Seringues de 1 000 UI / 0,5 mL 2 000 UI / 0,5 mL 3 000 UI / 0,3 mL 4 000 UI / 0,4 mL 5 000 UI / 0,5 mL 6 000 UI / 0,6 mL 8 000 UI / 0,8 mL 10 000 UI / 1,0 mL 40 000 UI / 1,0 mL	Glycine, polysorbate 80	Chlorure de sodium, eau stérile pour injection, phosphate monobasique de sodium déshydraté, phosphate dibasique de sodium déshydraté
<b>EPREX® - fioles à usage unique</b>	Fioles de 40 000 UI / 1,0 mL	Glycine, polysorbate 80	Chlorure de sodium, eau stérile pour injection, phosphate monobasique de sodium, phosphate dibasique de sodium
<b>EPREX® - fioles à usage multiple</b>	Fioles de 20 000 UI / 1,0 mL	Albumine humaine (0,25 %)	Acide citrique, alcool benzylique (0,9 %), chlorure de sodium, eau stérile pour injection, citrate de sodium

### Stabilité

Lors du changement de formulation, la stabilité du nouveau produit contenant de la glycine et du polysorbate a été étudiée. Selon la compagnie Janssen-Ortho, la stabilité du produit répondait aux normes en vigueur, c'est-à-dire dans les conditions de conservation énoncées par le fabricant. Toutefois, la compagnie rapporte une diminution de la stabilité du produit contenant le polysorbate et la glycine lorsque les conditions de conservation sont jugées non optimales<sup>6</sup>. Ces conditions comprenaient des températures de conservation qui ne respectaient pas les 2 °C à -8 °C normalement recommandés et les stress mécaniques (agitation vigoureuse du produit, etc.)<sup>6</sup>. Il est stipulé que lorsque les conditions d'entreposage et d'utilisation ne sont pas respectées, le produit aurait possiblement tendance à former des agrégats, ce qui pourrait contribuer à augmenter le potentiel immunogène du produit<sup>6,10</sup>. Avec le virage ambulatoire, l'administration de l'Eporex® tend à se faire de plus en plus à domicile, ce qui fait entrer la variable des conditions de conservation dans la grande équation de l'incidence d'érythroblastopénie. En effet, il est possible qu'un patient mal informé conserve son Eprex® à la température ambiante ou l'agite vigoureusement avant de se l'administrer; les possibilités sont infinies! Compte tenu de l'augmentation potentielle de l'immunogénicité de l'époétine lorsque la conservation du produit n'est pas optimale, il est essentiel que tous les patients recevant de l'époétine en administration à domicile reçoivent un enseignement adéquat sur les conditions de conservation du produit.

### Voie d'administration

Au cours des années 90, plusieurs études ont démontré des avantages économiques et pratiques de l'utilisa-

tion sous-cutanée de l'érythropoïétine<sup>16</sup>. L'administration par voie sous-cutanée permet notamment de réduire les doses hebdomadaires d'époétine jusqu'à 32 % (et donc d'engendrer une diminution des coûts d'utilisation variant de 328 \$US à 1 761 \$US par patient, selon les études), tout en maintenant la même efficacité thérapeutique<sup>16,17,18</sup>. Ainsi, dans la plupart des pays hormis les États-Unis, l'administration sous-cutanée est passée de 30 % à 90 % dans les années 90, coïncidant avec l'apparition des cas d'érythroblastopénie<sup>6</sup>.

Par ailleurs, la voie d'administration coïncide aussi avec l'incidence géographique des cas rapportés, qui sont plus nombreux au Canada et en Europe qu'aux États-Unis (où la voie IV est utilisée chez 90 % des patients insuffisants rénaux)<sup>18</sup>. En Allemagne, où seulement 30 % des patients reçoivent l'Eporex® par voie sous-cutanée (et sous supervision médicale), on note une incidence beaucoup plus faible d'érythroblastopénie que dans les autres pays européens et au Canada, où la majorité des patients s'autoadministrent la même formulation d'Eporex® par voie sous-cutanée<sup>6</sup>. On note aussi que dans 94 % de tous les cas d'érythroblastopénie rapportés avec l'Eporex®, les patients utilisaient la voie sous-cutanée<sup>6</sup>. Le taux d'incidence d'érythroblastopénie est 33 fois plus important avec la voie sous-cutanée, soit 2 cas par 10 000 patients-année par rapport à 0,6 cas par 10 000 patients-année pour la voie intraveineuse<sup>6</sup>. Il existe donc une très forte corrélation statistique entre la voie d'administration et l'apparition de cet effet secondaire.

Dans l'analyse du problème, il est important de souligner que l'utilisation de la voie sous-cutanée est intimement liée à l'autoadministration par le patient. Tel

qu'il est mentionné plus haut, ce facteur peut contribuer à accroître le risque d'érythroblastopénie par une manipulation sous-optimale du produit et, par conséquent, par l'administration d'une molécule avec un plus grand potentiel immunogène<sup>6</sup>. En outre, l'administration sous-cutanée de protéines recombinantes est associée à une immunogénicité plus importante que la voie intraveineuse<sup>10</sup>.

Une étude de cas d'un patient ayant été atteint d'érythroblastopénie à la suite de l'administration d'époétine alfa par voie sous-cutanée apporte un élément nouveau dans le dépistage de la production d'anticorps anti-érythropoïétine. Weber et coll. ont observé chez ce patient que le développement de l'érythroblastopénie était précédé de 8 semaines par l'apparition de papules urticariennes au site d'injection de l'époétine<sup>19</sup>. Ces papules persistaient durant 8 à 10 heures puis disparaissaient. Occasionnellement, durant ces 8 semaines, le patient avait reçu des doses administrées par la voie intraveineuse. Des papules urticariennes ont quand même été observées aux anciens sites d'injection utilisés pour l'administration sous-cutanée, malgré le changement de voie. Les auteurs avancent l'hypothèse que la présence de ce phénomène indique que les cellules sensibilisées responsables de la réponse immunitaire locale persistent durant quelques semaines au site. La présence prolongée de ces cellules et l'état particulièrement bien développé du système immunitaire de la peau seraient peut-être à l'origine de la production d'anticorps. Il est donc à noter que, dans certains cas, l'apparition de lésions cutanées peut être un signe précoce du développement d'une érythroblastopénie<sup>19</sup>.

### **Recommandations émises pour la gestion des cas d'érythroblastopénie**

Depuis l'apparition de la problématique liée à l'incidence d'érythroblastopénie, quelques organismes ont émis des recommandations dans le but de minimiser l'incidence du phénomène et de poursuivre l'utilisation de l'époétine alfa dans les conditions les plus sécuritaires possibles. Santé Canada et la compagnie Janssen-Ortho recommandent d'administrer l'Eprex<sup>®</sup> par voie intraveineuse pour tous les patients en insuffisance rénale chronique, lorsque c'est possible<sup>11,20</sup>. La voie sous-cutanée reste une solution de rechange, mais les risques et les bénéfices de cette utilisation devraient être évalués pour chaque patient<sup>11,20</sup>. On demande par ailleurs aux médecins d'être très vigilants dans le monitoring de la réponse à un traitement avec l'Eprex<sup>®20</sup>.

En Grande-Bretagne et ailleurs en Europe, l'administration sous-cutanée est contre-indiquée pour tous les patients en insuffisance rénale chronique (pré dialyse, hémodialyse et dialyse péritonéale)<sup>21</sup>. La voie

intraveineuse est donc utilisée pour l'administration de l'Eprex<sup>®</sup>. Il est toutefois précisé que les patients qui reçoivent l'Eprex<sup>®</sup> pour une indication autre que l'anémie de l'insuffisance rénale chronique peuvent poursuivre l'administration sous-cutanée<sup>21</sup>.

L'état des données sur le changement d'agents stabilisants et ses conséquences sur la stabilité du produit a amené la Société canadienne de néphrologie à recommander, en août 2002, de remplacer les seringues préremplies par les fioles multidoses pour l'administration de l'Eprex<sup>®22</sup>. En effet, les fioles multidoses vendues au Canada contiennent toujours l'albumine humaine comme agent stabilisant du produit contrairement aux seringues préremplies et aux fioles unidoses (tableau III)<sup>7</sup>. La Société canadienne de néphrologie suggérait alors de continuer l'administration de l'époétine alfa par voie sous-cutanée pour les raisons suivantes<sup>22</sup> :

- Une substance est immunogène ou ne l'est pas. La voie d'administration ne peut qu'augmenter l'immunogénicité d'un produit et non lui conférer une immunogénicité.
- Peu de cas d'érythroblastopénie ont été rapportés avant 1998 (date du changement dans la formulation) alors que l'Eprex<sup>®</sup> était déjà largement administré par voie sous-cutanée.
- Il y a peu de cas d'érythroblastopénie rapportés avec d'autres produits aussi utilisés par voie sous-cutanée.

Le premier argument pouvait toutefois être contredit par l'étude de Castelli et coll., dans laquelle les auteurs ont remarqué que 67 % des patients insuffisants rénaux de l'étude présentaient des anticorps anti-érythropoïétine de faible affinité (mais de haute spécificité envers l'érythropoïétine)<sup>23</sup>. Les patients étaient par ailleurs en bonne santé (aucune suspicion d'anémie récalcitrante au traitement à l'époétine). Se basant sur ces données, on ne peut que constater que l'époétine possède un certain potentiel immunogène à la base. Il convient toutefois de mentionner que l'étude de Castelli et coll. présente certaines failles, notamment au niveau de la caractérisation des sujets choisis (aucune mention des Hb, Ht), de l'analyse des anticorps détectés et de l'analyse des données entre les niveaux requis d'époétine et la concentration des anticorps pour chaque patient.

Finalement, en janvier dernier, la Société canadienne de néphrologie s'est ralliée à la position de Santé Canada et recommande maintenant l'utilisation de la voie intraveineuse<sup>24</sup>.

### **Traitement de l'érythroblastopénie**

Si une érythroblastopénie due à la présence d'anticorps est confirmée, il existe certains traitements possibles (pharmacologiques et non pharmacologiques) afin

de diminuer le titre de ces anticorps et ainsi restituer une certaine production d'érythrocytes. Il convient toutefois de rappeler que compte tenu du nombre restreint de patients ayant présenté cet effet secondaire, les traitements sont bien souvent expérimentaux et leur efficacité est difficile à évaluer puisque la plupart des patients dont les données ont été publiées ont reçu plus d'un traitement. Aucun consensus de traitement n'existe à l'heure actuelle. Le tableau IV résume les différentes options pharmacologiques documentées pour le traitement de l'érythroblastopénie.

### Administration d'autres époétines

Si une érythroblastopénie est confirmée, on doit cesser l'agent en cause et il est contre-indiqué d'administrer un autre type d'époétine que celle qui a engendré le problème (la darbépoétine y compris)<sup>11</sup>. En effet, tel que nous l'avons mentionné précédemment, la réactivité croisée des anticorps pour les différentes époétines empêche l'hormone d'effectuer sa stimulation de la lignée érythrocytaire<sup>9</sup>.

### Transfusions sanguines

Évidemment, les transfusions demeurent le premier traitement de soutien tant que la réplification érythrocytaire est compromise<sup>25</sup>. En effet, puisque les anticorps anti-érythropoïétine sont aussi dirigés contre l'érythropoïétine endogène, la moelle osseuse devient « aplasique » pour la lignée érythrocytaire, d'où une anémie extrêmement sévère.

### Corticostéroïdes

Beaucoup de patients ont reçu un traitement immunosuppresseur à base de corticostéroïdes<sup>25</sup>. La plupart du temps, la dose utilisée était de 1 mg/kg/jour de prednisone<sup>8,26</sup>. Non seulement les corticostéroïdes diminuent la réponse immunitaire, mais ils pourraient aussi accroître la sensibilité des cellules souches aux facteurs de croissance (et donc à l'érythropoïétine)<sup>8</sup>. Sur les 12 cas recensés dans la littérature ayant reçu des corticostéroïdes (seuls ou avec d'autres traitements) par suite du diagnostic d'érythroblastopénie, 9 ont présenté une diminution de la présence d'anticorps (certains jusqu'à des niveaux indétectables) et 8 une amélioration suffisante pour diminuer ou cesser les transfusions sanguines<sup>9,19,26,27</sup>.

### Agents cytotoxiques

Lorsque les corticostéroïdes ne sont pas suffisamment efficaces, on peut avoir recours à des traitements plus agressifs<sup>8</sup>. La cyclophosphamide semble efficace pour les désordres où les anticorps sont en jeu<sup>8,25</sup>. On ne recense qu'un seul cas dans la littérature où elle a été

utilisée pour une érythroblastopénie induite par l'Eprex<sup>®</sup>, mais elle a souvent été employée avec succès pour les cas d'érythroblastopénie d'une autre étiologie. Le sujet de l'étude de Casadevall et coll. a vu son titre d'anticorps diminuer progressivement et il n'a plus besoin de transfusions<sup>9</sup>. D'autres agents cytotoxiques comme la 6-mercaptopurine (1,2 à 2,5 mg/kg/j) et l'azathioprine (1 mg/kg/j et augmenter après 6 à 8 semaines ad 2,5 mg/kg/j selon la réponse) ont aussi été utilisés pour les érythroblastopénies d'origines diverses<sup>8</sup>.

### Agents immunosuppresseurs

Des traitements avec la cyclosporine ont été tentés, mais il semble que son efficacité soit mitigée<sup>8,25</sup>. Elle a été utilisée dans plusieurs cas en Grande-Bretagne et ne semble pas une avenue prometteuse selon les chercheurs britanniques s'étant penchés sur la question<sup>25</sup>. Il faut aussi noter que, chez un patient en pré-dialyse, la néphrotoxicité de la cyclosporine risque de détériorer la fonction rénale résiduelle du patient<sup>25</sup>. Le seul cas publié d'utilisation de la cyclosporine pour une érythroblastopénie induite par l'époétine est celui de l'étude de Casadevall et coll. Le patient a bien récupéré à la suite de ce traitement (combiné avec les corticostéroïdes)<sup>9</sup>.

### Immunoglobulines et plasmaphérèse

L'administration d'immunoglobulines antilymphocytaires ou antithymiques peut aussi être utile<sup>8</sup>. Dans la littérature, sur les cinq cas d'utilisation rapportés avec l'érythroblastopénie induite par l'époétine, deux ont vu diminuer leur besoin de transfusion et trois ont présenté une diminution dans le titre des anticorps<sup>9,26,28</sup>. La plasmaphérèse, qui consiste en un échange plasmatique permettant de retirer du sang les complexes immuns et les anticorps, peut améliorer l'état du patient mais on recommande son utilisation en combinaison avec des agents cytotoxiques<sup>25</sup>. Dans la littérature, deux patients ont bénéficié d'un traitement avec plasmaphérèse et on a noté une diminution du titre d'anticorps dans les deux cas<sup>9,29</sup>.

### Transplantation rénale

Dans certains cas, des transplantations rénales ont été nécessaires et ont permis aux patients de recouvrer un niveau d'hémoglobine stable<sup>9,29</sup>. Quatre patients auraient bénéficié d'une transplantation et il semble que cette méthode ait permis d'importantes améliorations chez ces quatre patients<sup>25</sup>. Aucune précision supplémentaire n'a toutefois été ajoutée quant à l'état exact de ces patients.

### Résolution spontanée

Finalement, dans certains cas, on peut espérer une résolution spontanée de l'érythroblastopénie sans traitement suppressif. Toutefois, bien qu'un déclin dans la

concentration des anticorps soit probable, les risques que le patient reste dépendant des transfusions sont importants<sup>9,30</sup>. Deux des trois patients de Casadevall qui n'ont pas reçu de traitement immunosuppresseur sont toujours transfusés de façon régulière<sup>30</sup>. Selon cet auteur, plus le titre d'anticorps diminue rapidement, mieux les patients se remettent de l'épisode d'érythroblastopénie<sup>30</sup>.

### **Darbépoétine alfa**

Dans la frénésie de la multiplication des cas d'érythroblastopénie, l'arrivée sur le marché canadien en août 2002 d'un autre analogue de l'érythropoïétine, la darbépoétine alfa (Aranesp<sup>®</sup>), peut facilement être perçue comme une bouée de sauvetage<sup>31</sup>. Au Canada, la darbépoétine n'est présentement indiquée que dans le traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique<sup>7,32</sup>. Aux États-Unis, le produit possède également une indication dans le

traitement de l'anémie consécutive aux traitements de chimiothérapie myélosuppresseurs<sup>32</sup>.

La darbépoétine est également une protéine recombinante qui possède une structure protéinique très similaire à l'érythropoïétine endogène, mais arborant un schéma de glycosylation distinct de l'hormone endogène et des autres époétines<sup>5,7,14</sup>. L'avantage de cette différence de glycosylation est que la darbépoétine possède une demi-vie plus longue, ce qui permet de réduire la fréquence d'administration du médicament<sup>7,15</sup>.

La darbépoétine s'administre par voie intraveineuse et sous-cutanée. Le produit est disponible en seringues ou en fioles à usage unique. Un fait intéressant à constater au niveau des agents stabilisateurs utilisés est que le produit est disponible au Canada dans une formulation contenant du polysorbate et de la glycine, les mêmes agents qu'on retrouve dans la formulation d'Eporex<sup>®</sup> en

**Tableau IV** : Résumé des différents traitements pharmacologiques possibles pour de l'érythroblastopénie<sup>8,9,25,26,27</sup>

Médicaments	Dose et durée de traitement	Efficacité et résultats obtenus	Tolérance et effets indésirables
<b>Corticostéroïdes</b>	1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone. Essai durant 4-6 semaines. Si pas de réponse, essai avec hautes doses de prednisolone 1 g IV X 3 jours. Si arrêt, cesser graduellement.	Variable : diminution de nulle à complète du titre d'anticorps et des transfusions.	Hyperglycémie, œdème, myopathies, ulcère peptique, hypokaliémie, ostéoporose, euphorie, psychose, myasthénie grave, suppression de la croissance, infections, etc.
<b>Cyclophosphamide</b>	50-100 mg/m <sup>2</sup> /j en continu ou 400-1 000 mg/m <sup>2</sup> /j en doses divisées durant 4-5 jours q2-4sem. OU 400-1 800 mg/m <sup>2</sup> /j en doses divisées durant 2-5 jours q2-4sem.	Rémission de l'EBP. Besoin de transfusion nul. ( <i>cyclophosphamide 200 mg/j ad 5,2 g en association avec dexaméthasone et immunoglobuline antilymphocytaire</i> )	Myélosuppression, nausées, vomissements, alopecie réversible, cystite hémorragique (maintenir une hydratation adéquate en prévention), leucémies secondaires, syndrome myélodysplasique, etc.
<b>6-mercaptopurine</b>	1,2-2,5 mg/kg/j ou 80-100 mg/m <sup>2</sup> /j DIE.	Non utilisé dans les EBP liées à l'utilisation d'époétine.	Myélosuppression, leucopénie, thrombocytopenie, anémie, cholélithiase, nécrose hépatique focale centrolobulaire, fièvre, rash, hyperuricémie, nausées, vomissements, etc.
<b>Azathioprine</b>	1 mg/kg/j pour 6-8 semaines et augmenter de 0,5 mg/kg/j q4sem selon la réponse. Max. : 2,5 mg/kg/j.	Non utilisé dans les EBP liées à l'utilisation d'époétine.	Nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, fièvre, frissons, thrombocytopenie, leucopénie, anémie, rash, hépatotoxicité, etc.
<b>Cyclosporine</b>	Doses initiales (Sandimmune <sup>®</sup> )* : 14-18 mg/kg/j PO divisé q4-12h OU 5-6 mg/kg/j IV q4-12h. Doses d'entretien (Sandimmune <sup>®</sup> ) : 5-15 mg/kg/j PO divisés en 1-2 prises OU 2-10 mg/kg/j IV divisés en 2-3 prises.	Titre d'anticorps indétectable après 5 mois de traitement. Besoins en transfusions nuls. ( <i>cyclosporine 100 mg bid [voie d'administration et formulation utilisée non précisée] en association avec corticostéroïdes</i> )	Hypertension, toxicité rénale et hépatique, infections, lymphomes secondaires, hyperpilosité, etc.

EBP : érythroblastopénie.

\* Pas de posologie mentionnée pour le Néoral<sup>®</sup>.

seringue<sup>6,7</sup>. La formulation américaine d'Aranesp<sup>®</sup> se distingue encore une fois par la présence d'albumine humaine comme agent stabilisateur<sup>6,7</sup>. Les précautions recommandées pour préserver une stabilité optimale sont les mêmes qu'avec l'Eporex<sup>®</sup> (conserver à une température de 2 °C à 8 °C, ne pas agiter vigoureusement le produit, protéger de la lumière)<sup>7</sup>. En date du 31 décembre 2002, la compagnie Amgen estimait qu'approximativement 126 000 patients avaient été traités avec l'Aranesp<sup>®</sup> au Canada, ce qui se traduit par un taux d'exposition de 68 000 patients-année pour le médicament (à titre comparatif, le taux d'exposition canadien pour les patients en insuffisance rénale chronique, tel qu'il est estimé en date du 30 avril 2002 par la compagnie Ortho-Biotech, se chiffre à 102 000 patients-année)<sup>6,32</sup>. Selon l'état des données de la compagnie Amgen en date du 24 février 2003, aucun cas d'érythroblastopénie consécutive à la production d'anticorps induite par la darbépoétine n'est rapporté. Par contre, on observe que trois patients atteints d'insuffisance rénale chronique ont développé une érythroblastopénie après avoir reçu des doses de darbépoétine. L'apparition de l'effet indésirable serait plutôt attribuable à une exposition antérieure à de l'époétine alfa ou bêta ou à la présence simultanée de plusieurs facteurs causals<sup>32</sup>. De plus, trois autres patients recevant de la darbépoétine pour le traitement de l'anémie associée à un traitement de chimiothérapie ont présenté un test de dépistage des anticorps anti-érythropoïétine positif alors qu'ils avaient préalablement reçu de la darbépoétine. Le résultat négatif au test de confirmation et l'absence de signes et symptômes associés à l'érythroblastopénie ont mené à la conclusion que ces patients ne possédaient pas d'anticorps anti-érythropoïétine<sup>32</sup>.

Malgré les résultats encourageants obtenus jusqu'à maintenant avec l'utilisation de la darbépoétine, son fabricant ne nie aucunement le risque d'incidence d'érythroblastopénie et recommande la vigilance face à la survenue d'une perte de réponse à l'agent<sup>32</sup>. En effet, il est intéressant de constater que l'Aranesp<sup>®</sup> n'est sur le marché que depuis 9 mois et que la durée d'apparition médiane des cas d'érythroblastopénie avec l'Eporex<sup>®</sup> est de 11 mois. Ainsi, l'incidence nulle d'érythroblastopénie avec la darbépoétine s'explique peut-être par un intervalle de temps insuffisant chez la plupart des patients pour permettre l'apparition de cet effet indésirable. De plus, compte tenu de la nature des agents stabilisateurs de la formulation, l'administration en contexte ambulatoire pourrait potentiellement exposer le produit à des conditions de conservation sous-optimales et ainsi porter préjudice à sa stabilité, tout comme dans le cas de l'Eporex<sup>®</sup>. Il est donc primordial de communiquer les renseignements adéquats concernant la conservation de l'Aranesp<sup>®</sup> au patient.

## Conclusion

Bien qu'il s'agisse d'un événement relativement peu fréquent, l'incidence d'érythroblastopénie à la suite de l'administration d'érythropoïétines recombinantes est un phénomène alarmant puisque l'origine de l'immunogénicité reste encore inconnue. Les conséquences pour le patient sont souvent lourdes et chroniques.

L'impact potentiel du phénomène est également non négligeable. En effet, l'application des recommandations qui suggèrent le changement de la voie sous-cutanée à la voie intraveineuse implique que le médicament doit être administré en milieu hospitalier pour tous les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (pré-dialyse, hémodialyse, dialyse péritonéale). L'effet de ce changement pourrait monopoliser une partie considérable du budget alloué à l'achat de médicaments d'un centre hospitalier compte tenu de la politique ministérielle d'assurance-hospitalisation qui assure au patient, entre autres, la fourniture des médicaments prescrits et administrés pendant le séjour hospitalier. À titre indicatif, IMS Health chiffre les coûts engendrés par l'achat d'Eporex<sup>®</sup> pour l'année 2000 à 109 427 000 \$ au niveau canadien<sup>33</sup>. Ces coûts représentent 1,1 % de la part du marché de tous les médicaments<sup>33</sup>. En transposant grossièrement ces données, le département de pharmacie d'un centre hospitalier aurait à consacrer approximativement 1 % de son budget alloué à l'achat de médicaments au seul achat de l'Eporex<sup>®</sup>. De plus, l'administration des doses par la voie intraveineuse implique des coûts plus élevés liés à l'administration que la voie sous-cutanée (par exemple, coûts de main-d'œuvre supplémentaire pour l'administration du médicament qui ne se fait plus par autoadministration, doses habituellement plus élevées requises par voie intraveineuse).

Par contre, le rapatriement de l'administration des époétines en centre hospitalier permettrait une implication importante des pharmaciens hospitaliers dans la gestion de ces agents. Un monitoring plus étroit de la réponse du patient à un traitement à l'Eporex<sup>®</sup> pourrait potentiellement contribuer à diminuer les doses administrées au patient, malgré l'utilisation de la voie intraveineuse. En outre, un contrôle plus rigoureux des conditions d'entreposage serait présent, ce qui réduirait l'impact potentiel des mauvaises conditions de conservation sur l'incidence d'érythroblastopénie.

La participation active des professionnels de la santé aux programmes de détection des effets indésirables est grandement sollicitée. Tous les cas d'érythroblastopénie ou d'autres manifestations graves et/ou imprévues chez des patients recevant de l'Eporex<sup>®</sup> doivent être signalés à la compagnie Janssen-Ortho Inc. ou à Santé Canada.

Les auteurs aimeraient remercier Pierre Demanche, B.Pharm., DPH, pharmacien à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM, pour la première révision de ce texte.

Pour toute correspondance :

Jayson Gallant

Résident en pharmacie

Hôpital Sainte-Justine, département de pharmacie

3175, chemin de la côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Courriel : jaysongallant@hotmail.com

## Références

- Hudson JQ, Johnson CA. Chronic Renal Failure. Dans : Koda-Kimble MA, Young LY, rédacteurs. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 7<sup>e</sup> édition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:30.1-30.38.
- Van Den Berg C, O'Brian C. Anemias. Dans : Koda-Kimble MA, Young LY, rédacteurs. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 7<sup>e</sup> édition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:84.1-84.21.
- Bunn HF. Drug-Induced Autoimmune Red-Cell Aplasia. N Engl J Med 2002;346:522-23.
- Ortho Biotech, division of Janssen-Ortho Inc. EPREX (epoetin alfa) – Pure Red Cell Aplasia (PRCA, Erythroblastopenia). 25 juin 2002.
- Amgen. Aranesp (darbepoetine alpha). [http://www.aranesp.com/professional/prescribing\\_information.jsp#precautions](http://www.aranesp.com/professional/prescribing_information.jsp#precautions) (site visité le 26 février 2003).
- Johnson & Johnson. STATEMENT - Report on Suspected Pure Red Cell Aplasia Following Treatment with Erythropoietin Products. 30 septembre 2002. [http://www.inj.com/news/inj\\_news/20020917\\_142708.htm](http://www.inj.com/news/inj_news/20020917_142708.htm) (site visité le 22 février 2003).
- Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. 38<sup>e</sup> édition. Ottawa, Association des pharmaciens du Canada, 2003.
- Schick P. Pure Red Cell Aplasia. <http://www.emedicine.com/med/topic1967.htm> (site visité le 24 février 2003).
- Casadevall N, Nataf J, Viron B et coll. Pure Red-Cell Aplasia and Antierythropoietin Antibodies in Patients Treated with Recombinant Erythropoietin. N Engl J Med 2002;346:469-75.
- Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. J Pharma. Sci 2001;90:1-11.
- Santé Canada. Important Drug Safety Update: Eprex (epoetin alfa) - Pure Red Cell Aplasia (PRCA, Erythroblastopenia). 17 juin 2002. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/advisory/industry/eprex2\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/advisory/industry/eprex2_e.html) (site visité le 24 février 2003).
- Gershon SK, Luksenburg H, Cote TR et coll. Pure Red-Cell Aplasia and Recombinant Erythropoietin. N Engl J Med 2002;346:1584-1586.
- Johnson & Johnson. Summary of PRCA Case Reports. December 31, 2002, Case Reports. 24 mars 2003. [http://www.inj.com/news/inj\\_news/1021024\\_095632.htm;jsessionid=1A2UWX3TDDCIOCQPCCGSU0A](http://www.inj.com/news/inj_news/1021024_095632.htm;jsessionid=1A2UWX3TDDCIOCQPCCGSU0A) (site visité le 24 mai 2003).
- Skibeli V, Nissen-Lie G, Torjesen P. Sugar profiling proves that human serum erythropoietin differs from recombinant human erythropoietin. Blood 2001;98:3626-34.
- Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). Nephrol Dial Transplant 2001;16 (Suppl 3):3-13.
- Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-Analysis of Subcutaneous Versus Intravenous Epoetin in Maintenance Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients. Am J Kidney Dis 2002;40:439-46.
- Jacobs C, Horl WH, Macdougall IC et coll. European Best Practice Guidelines 9-13: Anemia Management. Nephrol Dial Transplant 2000;15(Suppl 4):S33-S42.
- McClellan WM, Frankenfield DL, Wish JB et coll. Subcutaneous erythropoietin results in lower dose and equivalent hematocrit levels among adults hemodialysis patients: Results from the 1998 End-Stage Renal Disease Core Indicators Project. Am J Kidney Dis 2001;37:E36.
- Weber G, Gross J, Kromminga A et coll. Allergic Skin and Systemic Reactions in a Patient with Pure Red Cell Aplasia and Anti-Erythropoietin Antibodies Challenged with Different Epoetins. J Am Soc Nephrol 2002;13:2381-83.
- Wooltorton E. Epoetin alfa (Eprex): reports of pure red blood cell aplasia. CMAJ 2002;166:480.
- Medecines Control Agency. Eprex® (Epoetin Alfa) and pure red cell aplasia - contraindication of subcutaneous administration to patients with chronic renal disease. Safety Messages. 12 décembre 2002. [http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/epre\\_x121202.pdf](http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/epre_x121202.pdf) (site visité le 24 février 2003).
- Société canadienne de néphrologie. PRCA in Patients Receiving Erythropoietin. 15 août 2002. <http://csnscn.ca/local/files/guidelines/CSN%20Letter%20re%20PRCA%20Aug%202002.doc> (site visité le 26 février 2003).
- Castelli G, Famularo A, Semino C et coll. Detection of Anti-Erythropoietin Antibodies in Haemodialysis Patients Treated with Recombinant Human Erythropoietin. Pharmacological Research 2000;41:313-18.
- Société canadienne de néphrologie. Update on Pure Red Cell Aplasia (PRCA) Associated with Erythropoietic Therapies. 21 janvier 2003. <http://csnscn.ca/local/files/guidelines/PRCAUpdateJan2003.doc> (site visité le 24 février 2003).
- Royal Infirmary of Edinburg Renal Unit. Epo-Associated PRCA. <http://renux.dmed.ed.ac.uk/EdREN/epo/> (site visité le 22 février 2003).
- Ortho Biotech, division of Janssen-Ortho Inc. EPREX Sterile Solution, Antibody formation/Lack of Efficacy, Patient Management. 24 février 2003.
- Peces R, De la Torre M, Alcazar R et coll. Antibodies against recombinant human erythropoietin in a patient with erythropoietin-resistant anemia (letter). New Engl J Med 1996;335:523-24.
- Prabhakar SS, Muhlfelder T. Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia. Clin Nephrol 1997;47:331-35.
- Bergrem H, Danielson BG, Eckardt KU et coll. A case of antierythropoietine antibodies following recombinant human erythropoietin treatment. Erythropoietin, Molecular Physiology and Clinical Applications. New York: Marcel Dekker 1993:265-275.
- Casadevall N. Antibodies against rHuEPO: native and recombinant. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl 5):42-47.
- Santé Canada, Direction générale des produits de santé et des aliments. Rapport annuel sur les présentations de drogue – Partie III DPT et DPBTG vue d'ensemble. 2002. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-gps/therapeut/zfiles/english/drug\\_submission\\_reports/current/tpd\\_bgtd\\_annual02\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-gps/therapeut/zfiles/english/drug_submission_reports/current/tpd_bgtd_annual02_e.pdf) (site visité le 24 mai 2003).
- Amgen Canada. Aranesp (darbepoetin alfa): reports of antibodies mediated PRCA. 24 février 2003.
- IMS Health. Guide de référence universitaire 2001. Information sur les soins de santé au Canada à l'intention des étudiants en pharmacie et en médecine. 5<sup>e</sup> édition. IMS Health, Pointe-Claire (Québec), 2001.

## Abstract

Several cases of erythroblastopenia induced by recombinant erythropoietin have been noted in patients since 1998. A review of literature will analyse the pathophysiology and the epidemiology of this rare reaction. Several hypothesis have been postulated to explain this reaction. One proposed hypothesis is the glycosylation of recombinant epoteines, the formulation of the product and the route of administration. A number of guidelines have been proposed by different working groups for the prevention and management of erythroblastopenia.

## L'utilisation des bêta-bloquants chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde relié à la prise de cocaïne

Mélanie Gilbert

### Résumé

L'ingestion de cocaïne entraîne plusieurs effets délétères, autant aigus que chroniques. Au niveau des complications cardiovasculaires, le risque d'infarctus du myocarde est majoré de 24 fois dans les 60 minutes suivant l'ingestion de cocaïne, et ce, indépendamment de la quantité, de la voie d'administration ou de la fréquence. Dans ce contexte, l'utilisation de bêta-bloquants est controversée, puisque certains considèrent que cette classe pharmacologique provoque une augmentation paradoxale de la tension artérielle et une vasoconstriction coronarienne par stimulation non apposée des récepteurs alpha. Le présent article passe en revue et critique les données disponibles dans la littérature scientifique à ce sujet afin de préciser la conduite clinique à adopter.

Un homme de 37 ans est amené à l'urgence pour des douleurs rétro-sternales (DRS). L'histoire ne révèle aucun antécédent cardiaque. Toutefois, parmi ses habitudes de vie, on note un tabagisme actif et une consommation de cocaïne. Cette dernière est estimée à trois ou quatre prises par mois, la dernière étant deux heures auparavant. Les modifications à l'ECG et le dosage des troponines indiquent un dommage myocardique. Le patient présente également une hypertension artérielle (HTA) de 180/110 mmHg et une fréquence cardiaque (FC) de 145 battements par minute. L'équipe médicale est ambivalente face à la conduite à adopter. Ce patient bénéficierait de la protection cardiaque d'un  $\beta$ -bloquant, autant en contexte aigu que chronique. Par contre, on hésite à utiliser une molécule de cette classe pharmacologique chez ce patient, à cause de sa consommation de cocaïne. Cette crainte est-elle justifiée? La littérature scientifique appuie-t-elle cette attitude et quels sont les risques engendrés par cette association?

### Mécanisme d'action et pharmacocinétique

La cocaïne est un alcaloïde extrait de la plante *Erythroxylon coca* et est bien absorbée par les muqueuses du tractus gastro-intestinal, respiratoire et génito-urinaire<sup>1,2</sup>. La quantité usuelle de cocaïne contenue dans une « ligne » de 2,5 cm varie entre 25 mg et 100 mg. Le pic d'action, la durée d'action et la demi-vie de la cocaïne administrée par différentes voies sont présentés au tableau I.

**Tableau I : Pharmacocinétique de la cocaïne<sup>2</sup>**

Voie	Pic d'action (minutes)	Durée d'action (minutes)	T 1/2 (minutes)
Intraveineuse (IV)	3-5	15-30	40-60
Inhalation (crack)	1-5	15-30	40-60
Intranasale	15	45-90	60-90
Orale	60	60	60-90

Au niveau périphérique, la cocaïne inhibe la recapture de l'adrénaline ainsi que de la noradrénaline et stimule la libération présynaptique de noradrénaline<sup>2</sup>. L'action de la cocaïne au niveau central n'est pas aussi précisément connue, mais pourrait être facilitée par une augmentation de la libération de noradrénaline et un blocage de la recapture de la dopamine au niveau du système limbique<sup>2</sup>. Cette activité neuronale accrue, accompagnée d'un blocage de la recapture des neurotransmetteurs, produit une réponse sympathique exagérée<sup>2</sup>.

Après une injection IV de cocaïne, 80 % de la dose est métabolisée par les cholinestérases plasmatiques et hépatiques en deux métabolites actifs (benzoylecgonine et ecgonine) excrétés au niveau urinaire<sup>1,2</sup>. Ces derniers peuvent être détectés dans le sang et l'urine jusqu'à 24 à 36 heures après l'ingestion<sup>1,2</sup>. Un processus de déméthylation transforme les derniers 20 % de la dose en norcocaïne, un métabolite actif pouvant occasionner des effets tardifs par recirculation entérohépatique<sup>3</sup>.

### Complications

L'ingestion de cocaïne entraîne plusieurs effets délétères, autant aigus que chroniques. Les systèmes touchés ainsi que les complications associées sont énumérés au tableau II.

Les complications cardiovasculaires figurent parmi les principales causes de décès chez les consommateurs de cocaïne, tout juste derrière les traumatismes et les infections au VIH<sup>2</sup>. L'ischémie myocardique induite par la cocaïne est consécutive à plusieurs facteurs. En premier lieu, on note une augmentation de la vasoconstriction et de la demande en oxygène<sup>2</sup>. En effet, la cocaïne produit une augmentation liée à la dose de la tension

*Mélanie Gilbert, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont.*

artérielle (TA), de la FC et de la contractilité myocardique par une stimulation sympathique des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta^2$ . Au même moment, la cocaïne produit une vasoconstriction des artères coronaires<sup>1,2</sup>. Ce phénomène se produit au niveau des artères tant saines qu'athéromateuses, mais est plus prononcé dans le cas des artères atteintes<sup>1,2</sup>. Dans un deuxième temps, la cocaïne provoque une augmentation de l'agrégation des plaquettes en accroissant leur réponse à l'acide arachidonique et à l'ADP<sup>1,2</sup>. De plus, la cocaïne augmente les concentrations de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène, de sorte que les consommateurs de cocaïne sont à risque de former des microthrombus, et ce, indépendamment de la présence d'une maladie athérosclérotique<sup>1,2</sup>. Enfin, chez les animaux, on a démontré que la cocaïne amenait le développement précoce d'athérosclérose<sup>1,2</sup>. Cette donnée a été corroborée par l'autopsie de jeunes consommateurs qui présentaient une fréquence accrue d'athérosclérose<sup>2</sup>.

**Tableau II : Complications<sup>2</sup>**

Systèmes	Complications
Cardiaque	Vasospasme, ischémie, infarctus, arythmies, cardiomyopathie
Neurologique	Céphalée, hémorragie intracérébrale, convulsions
Vasculaire	Hypertension, vasculite, dissection aortique
Gastro-intestinal	Ischémie mésentérique, perforation intestinale
Pulmonaire	Dyspnée, hémoptysie, œdème pulmonaire
Musculosquelettique	Rhabdomyolyse

Le risque d'infarctus du myocarde est majoré de 24 fois dans les 60 minutes suivant l'ingestion de cocaïne, et ce, indépendamment de la quantité, de la voie d'administration et de la fréquence d'utilisation<sup>2</sup>. Une vasoconstriction tardive peut également survenir lorsque la concentration des métabolites augmente<sup>1</sup>. Ainsi, la plupart des patients présenteront leurs symptômes dans les 60 premières minutes, mais ceux-ci peuvent apparaître jusqu'à 24 heures suivant l'ingestion<sup>1</sup>.

Selon deux études prospectives, seulement 6 % des consommateurs de cocaïne manifestant des douleurs angineuses ont une véritable évidence enzymatique d'infarctus aigu du myocarde<sup>1</sup>. Cette sous-population est difficile à identifier sur la base de l'ECG, puisque ce dernier est anormal chez 56 % à 84 % de ces personnes<sup>1</sup>. La littérature indique que 43 % des utilisateurs de cocaïne présentent des critères de thrombolyse à l'ECG sans manifester d'infarctus du myocarde<sup>1</sup>. Chez cette clientèle, la sensibilité et la valeur prédictive positive de l'ECG ne sont que de 36 % et 18 %, respectivement<sup>1</sup>. De

plus, la concentration de créatine kinase (CK et CK<sub>mb</sub>) n'est pas un indicateur fiable du dommage myocardique, puisque cette valeur est élevée chez environ la moitié de ces sujets<sup>1</sup>. Une activité motrice accrue, l'hyperthermie, des dommages musculaires et une rhabdomyolyse expliqueraient ce phénomène<sup>1</sup>. La mesure des troponines est donc à privilégier<sup>1</sup>. Enfin, peu de complications (arythmies ventriculaires malignes, insuffisance cardiaque) sont associées aux infarctus du myocarde reliés à la prise de cocaïne. Si elles se développent, 90 % d'entre elles surviendront dans les 12 heures suivant l'événement initial<sup>1</sup>.

### Traitement aigu

La vasoconstriction induite par la cocaïne semble facilitée par l'activation des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques<sup>5</sup>. En effet, une étude menée auprès de 45 patients ayant reçu 2 mg/kg de cocaïne 10 % par voie intranasale a démontré que l'augmentation de la FC et de la TA ainsi que la diminution du diamètre de la coronaire gauche étaient renversées à leur niveau de base par la perfusion intracoronarienne d'un bloqueur  $\alpha$ , la phentolamine, à raison de 0,4 mg/min<sup>5</sup>. Dans le groupe contrôle, ces valeurs n'étaient pas altérées par la perfusion intracoronarienne de salin physiologique<sup>5</sup>. L'utilisation de phentolamine par voie IV a par la suite été décrite chez un patient de 38 ans admis en raison de DRS consécutives à la cocaïne<sup>6</sup>. À la suite de l'administration de 20 mg de diazépam IV et de deux bolus IV de 1 mg de phentolamine, on nota la disparition des DRS et des modifications à l'ECG<sup>6</sup>. L'hypothèse véhiculée face aux  $\beta$ -bloquants est donc que leur utilisation amènerait une stimulation non opposée des récepteurs  $\alpha$  et une augmentation paradoxale de la TA et de la vasoconstriction en présence de cocaïne. Des données contradictoires sont proposées dans la littérature.

Dans les années 70, le propranolol était considéré comme l'option thérapeutique de choix pour contrer les effets vasopresseurs de la cocaïne<sup>7</sup>. Une série de cas publiée en 1977 démontre que l'administration de propranolol IV à raison de 1 mg/min (dose maximum de 6 mg à 8 mg) renverse spécifiquement et sécuritairement l'HTA, la tachycardie et la tachypnée associées à l'utilisation intranasale de cocaïne<sup>7</sup>. Les valeurs de TA présentées par les auteurs ne témoignent pas d'hypertension artérielle paradoxale sur une période de suivi variant de 45 à 120 minutes après l'injection de propranolol<sup>7</sup>.

À l'opposé, un rapport de cas d'un homme de 53 ans ayant des antécédents d'abus de cocaïne témoigne du développement d'une HTA (de 170/118 à 180/140 mmHg) et d'une baisse de la FC (de 112 à 108 battements/minute) à la suite de l'administration de deux

bolus IV de 1 mg de propranolol<sup>8</sup>. Il est à noter que la dernière dose de cocaïne avait été prise par le patient de 30 à 40 minutes avant l'admission à la salle d'urgence<sup>8</sup>. Certains scientifiques ont remis en question la notion d'efficacité sur la FC proposée dans cet article, puisque cette dernière n'a diminué que de 4 battements par minute<sup>9</sup>. Selon eux, l'inefficacité du propranolol, au niveau tant de la TA que de la FC, serait due à une progression des concentrations sériques de cocaïne et à la faible dose de propranolol utilisée<sup>9</sup>. À l'opposé, les auteurs ont expliqué les résultats observés par le caractère non spécifique du propranolol au niveau des récepteurs  $\beta$ <sup>8</sup>. Ainsi, l'inactivation des récepteurs  $\beta_1$  aurait entraîné la baisse de la FC, et le blocage des récepteurs  $\beta_2$  aurait contribué à la hausse de la TA, en laissant les récepteurs  $\alpha$  non opposés<sup>8</sup>. En conclusion, les auteurs suggéraient de tester d'autres  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs ou possédant la propriété de bloquer à la fois les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ <sup>8</sup>.

Une étude randomisée à double insu a évalué l'effet de 2 mg de propranolol en injection intracoronarienne sur la vasoconstriction induite par une dose de 2 mg/kg de cocaïne par voie intranasale chez 30 patients<sup>10</sup>. Des mesures de TA, de FC et de débit sanguin du sinus coronarien étaient prises au début de l'étude, 15 minutes après l'administration de cocaïne et 5 minutes après l'injection de propranolol<sup>10</sup>. Les résultats révélaient une diminution du débit sanguin au niveau du sinus coronarien par suite de l'administration de cocaïne ( $139 \pm 28$  mL/min à  $120 \pm 20$  mL/min)<sup>10</sup>. Cette valeur était à nouveau influencée à la baisse à la suite de l'utilisation de propranolol ( $100 \pm 14$  mL/min) ( $p < 0,05$ )<sup>10</sup>. Sur la base de ces résultats, les auteurs ont conclu que le propranolol potentialisait la vasoconstriction coronarienne consécutive à la cocaïne<sup>10</sup>.

La littérature rapporte l'utilisation de l'esmolol, un  $\beta$ -bloquant cardiosélectif à courte durée d'action, chez sept patients présentant des complications cardiovasculaires associées à la cocaïne<sup>11</sup>. Le régime posologique utilisé était un bolus IV de 0,5 mg/kg sur une minute, suivi d'une perfusion IV de 0,05 mg/kg/min chez les patients ayant une FC supérieure à 130, une tension artérielle systolique (TAS) supérieure à 160 mmHg ou une tension artérielle diastolique (TAD) supérieure à 120 mmHg<sup>11</sup>. Chez les patients ayant reçu du diazépam avant le début de l'administration de l'esmolol, on observa une persistance des complications cardiovasculaires<sup>11</sup>. La perfusion d'esmolol était titrée jusqu'à l'atteinte des objectifs thérapeutiques (diminution de 20 % de la FC ou FC inférieure à 100 battements par minute, diminution de 15 % de la TAS, diminution de la TAD de 15 % ou TAD inférieure à 120 mmHg) ou l'atteinte d'une dose de 0,25 mg/kg/min<sup>11</sup>.

En moyenne, on observa une chute de la TAS de 10 % (- 26 à + 15 %), une hausse de la TAD de 5 % (- 13 à + 50 %) et une baisse de la FC de 23 % (0 à + 35 %)<sup>11</sup>. Des sept patients traités, trois ont présenté des effets indésirables, soit de l'hypotension, une hypertension marquée ou une détérioration de l'état ayant requis une intubation<sup>11</sup>. Trois autres patients ont toutefois présenté des résultats positifs avec l'esmolol<sup>11</sup>. Bien que les auteurs aient conclu à l'absence d'une réponse constante avec l'esmolol quant à la normalisation de la TA, on observa l'atteinte des objectifs thérapeutiques en ce qui concerne la FC<sup>11</sup>.

Le  $\beta$ -bloquant ayant théoriquement les meilleures caractéristiques pharmacologiques afin de contrôler les complications cardiovasculaires induites par la cocaïne est le labétalol. Il bloque à la fois les récepteurs  $\beta$  et  $\alpha$ , dans un rapport de 3 : 1 pour la voie orale et de 7 : 1 pour la voie IV. Le premier cas rapporté dans la littérature est celui d'un homme de 31 ans ayant ingéré 20 g de cocaïne<sup>12</sup>. Un bolus IV de 10 mg de diazépam a été utilisé avec succès pour le traitement de ses convulsions tonico-cloniques à l'arrivée à la salle d'urgence<sup>12</sup>. À l'ECG, on nota une tachycardie supraventriculaire variant entre 180 et 240 battements par minute<sup>12</sup>. Les valeurs de TA étaient entre 220/110 et 280/140 mmHg<sup>12</sup>. Un premier bolus IV de 20 mg de labétalol administré en 10 minutes diminua la FC à 96 battements par minute et la TA à 160/79 mmHg<sup>12</sup>. Une perfusion IV de labétalol fut instaurée afin d'atteindre avec succès une FC inférieure à 100 battements par minute et une TAD inférieure à 90 mmHg<sup>12</sup>. Des résultats similaires ont été obtenus chez un homme de 27 ans ayant reçu un bolus IV de 20 mg de labétalol<sup>13</sup>. Les paramètres hémodynamiques initiaux, qui indiquaient une TA de 220/110 mmHg et une FC de 180 battements par minute, ont été réduits à 180/110 mmHg et à 112 battements par minute en 30 minutes<sup>13</sup>.

Selon les données présentées, le labétalol semble efficace pour réduire la TA et la FC chez les patients intoxiqués à la cocaïne. Par contre, peu d'évidences scientifiques sont disponibles quant à son action sur la vasoconstriction coronarienne induite par la cocaïne. Une étude a été réalisée chez 15 patients âgés entre 40 et 79 ans ayant reçu 2 mg/kg de cocaïne par voie intranasale, afin de déterminer l'effet du labétalol (0,25 mg/kg IV sur 2 minutes) sur la FC, la tension artérielle moyenne (TAM) et la surface coronarienne mesurée par angiographie<sup>14</sup>. Ces mesures étaient prises au début de l'étude, 15 minutes après l'administration de cocaïne et 5 minutes après l'injection du labétalol<sup>14</sup>. Tous les anti-angineux étaient cessés 12 heures avant l'étude et une dose de 5 mg à 10 mg de diazépam était utilisée en prémédication<sup>14</sup>. L'administration de cocaïne a entraîné une diminution de 13 % de la surface corona-

rienne d'un segment proximal, moyen et distal de l'artère interventriculaire antérieure, aucune variation de la FC et une augmentation de la TAM de 10 mmHg ( $p < 0,05$ )<sup>14</sup>. L'injection de labétalol a produit une baisse de la TAM ( $117 \pm 14$  mm HG à  $110 \pm 11$  mmHg) ( $p < 0,05$ ), mais n'a amené aucun changement au niveau de la surface coronarienne ( $3,47 \pm 1,37$  mm<sup>2</sup> à  $3,37 \pm 1,32$  mm<sup>2</sup>) et de la FC ( $p = \text{NS}$ )<sup>14</sup>. Les auteurs expliquent ce résultat par le fait que l'activité du labétalol sur les récepteurs  $\beta$  prédomine sur son activité au niveau des récepteurs  $\alpha$  aux doses normalement utilisées<sup>14</sup>. Il est à noter que, chez ces patients, un seul bolus a été utilisé et que l'effet d'une perfusion de labétalol au niveau de la vasoconstriction coronarienne demeure à éclaircir.

Sur la base des résultats présentés, les lignes directrices de l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) suggèrent de limiter l'utilisation des  $\beta$ -bloquants aux patients présentant des DRS consécutives à la prise de cocaïne et chez qui on note une TAS supérieure à 150 mmHg ou une tachycardie à plus de 100 battements par minute<sup>15</sup>. Cette recommandation est de classe IIa, c'est-à-dire que le poids des évidences ou des opinions d'experts est en faveur de l'efficacité ou de l'utilité de ces agents<sup>15</sup>. Selon ces critères, notre patient aurait pu recevoir un  $\beta$ -bloquant. Le labétalol étant le seul  $\beta$ -bloquant ayant démontré qu'il n'aggravait pas la vasoconstriction coronarienne, il serait à privilégier.

Toutefois, les traitements de première ligne dans les situations d'ischémie cardiaque consécutive à la cocaïne demeurent les benzodiazépines, l'aspirine et la nitroglycérine<sup>1,2,4,15</sup>. Il a été démontré que les effets anxiolytiques des benzodiazépines abaissent la TA et la FC<sup>1,2,4</sup>. Les benzodiazépines sont donc particulièrement utiles chez les patients hypertendus, tachycardes et anxieux<sup>1,2,4</sup>. De plus, elles procurent une protection contre les effets toxiques de la cocaïne au niveau du système nerveux central, notamment contre les convulsions<sup>1,2,4</sup>. L'administration d'aspirine est recommandée pour des raisons théoriques, afin de prévenir la formation de thrombus<sup>1,2,4</sup>. Par contre, aucune donnée dans la littérature n'appuie cette pratique. Enfin, la nitroglycérine peut être administrée afin de renverser la vasoconstriction coronarienne induite par la cocaïne<sup>1,2,4</sup>. Il a été démontré que l'utilisation de 0,4 mg à 0,8 mg de nitroglycérine par voie sublinguale renversait la vasoconstriction induite par une dose de 2 mg/kg de cocaïne par voie intranasale et contribuait à diminuer les symptômes chez 23 patients<sup>16</sup>.

L'ACC/AHA place les bloqueurs des canaux calciques (BCC) par voie orale au même niveau de recommandation (classe I) que l'utilisation des nitrates<sup>15</sup>. En effet,

10 mg de vérapamil IV renversent l'HTA et la vasoconstriction coronarienne induite par la cocaïne<sup>17</sup>. Par contre, certains auteurs affirment que ces molécules ne devraient être utilisées qu'en cas d'échec aux nitrates<sup>4</sup>. On évoque le fait que les BCC ont démontré une augmentation de la mortalité et une diminution du délai d'apparition des convulsions reliées à une intoxication aiguë à la cocaïne chez les rats<sup>18</sup>. Si on doit les utiliser en contexte aigu, certains auteurs préconisent l'utilisation concomitante de benzodiazépines afin d'assurer une protection au niveau du système nerveux central<sup>4</sup>.

La phentolamine ne figure pas parmi les stratégies thérapeutiques suggérées par l'ACC/AHA. Par contre, certains auteurs la recommandent en faible dose (1 mg) lorsqu'il y a persistance de DRS malgré un nitrate ou un BCC<sup>1,2</sup>. La thrombolyse est recommandée par l'ACC/AHA en cas de visualisation d'un thrombus à l'angiographie ou si l'ECG ne se normalise pas malgré l'utilisation de nitroglycérine ou d'un BCC<sup>15</sup>. Toutefois, on doit garder à l'esprit que la cocaïne augmente le risque d'hémorragie intracérébrale et que les fréquentes anomalies de l'ECG chez ces patients peuvent entraîner des thrombolyse non indiquées<sup>1</sup>.

## Prévention secondaire

La littérature rapporte que, parmi les patients ayant subi un infarctus du myocarde consécutif à la cocaïne, seulement 36 % présenteront des complications cardiovasculaires<sup>1</sup>. Il existe donc peu d'écrits traitant de prévention secondaire chez ces jeunes patients. L'abandon de la cocaïne figure néanmoins en tête de liste, puisque ces patients sont à risque d'ischémie récurrente s'ils poursuivent leur consommation<sup>4</sup>. L'utilisation d'aspirine semblerait utile pour prévenir l'agrégation plaquettaire et la formation de thrombus<sup>4</sup>. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilité des nitrates ou des BCC en prévention secondaire. Toutefois, leur profil de sécurité favorable en aigu ne semble pas contre-indiquer leur utilisation en prévention secondaire, si le développement précoce d'athérosclérose provoque des symptômes ischémiques. Enfin, le seul auteur traitant de l'utilisation des  $\beta$ -bloquants en prévention secondaire ne recommande pas leur utilisation, surtout si le patient a de forts risques de poursuivre sa consommation de cocaïne<sup>4</sup>. Il est à noter que 60 % des patients rapportent l'utilisation de cocaïne dans l'année suivant leur premier épisode ischémique<sup>4</sup>. Si le clinicien estime que les bénéfices surpassent les risques, les données présentées ci-haut semblent favoriser l'utilisation du labétalol, puisqu'il n'a pas été associé au développement d'hypertension paradoxale ni à une augmentation de la vasoconstriction coronarienne.

## Conclusion

Les évidences disponibles sur l'utilisation des  $\beta$ -bloquants chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde relié à la prise de cocaïne sont peu abondantes. La littérature scientifique fait référence à des rapports de cas ou à de petites études randomisées. Comme dans bien des domaines, il faut estimer les risques associés à leur utilisation par rapport aux bénéfices potentiels que ces patients pourraient en retirer, et ce, dans un contexte où l'abandon d'une substance d'abus est difficile.

Pour toute correspondance :

Mélanie Gilbert

Département de pharmacie

CHUS, Hôpital Fleurimont

3001, 12<sup>e</sup> avenue Nord, Sherbrooke (Québec) J1H 5N4

Tél. : (819) 346-1110, poste 13915

Télec. : (819) 820-6447

## Abstract

Cocaine ingestion can cause several adverse effects, whether acute or chronic. In terms of cardiovascular complications, the risk of myocardial infarction increases by 24 times within 60 minutes after cocaine ingestion regardless of the quantity taken, the route of administration or the frequency of ingestion. The use of beta blockers to treat cocaine overdose remains controversial since it can cause a paradoxical increase in the blood pressure and coronary vasoconstriction by the stimulation of alpha receptors. This article will review the literature regarding the treatment of cocaine overdose.

## Références

1. Lange R, Hillis D. Medical Progress: Cardiovascular Complications of Cocaine Use. *N Engl J Med* 2001;345: 357-8.
2. Morgan J. Cardiovascular complications of cocaine abuse. UpToDate Online 2002, version 10.3.
3. Lewis I, Castiglia M. Drugdex Drug evaluation: Cocaine. Micromedex Healthcare Series Vol. 115 Expires 03/2003.
4. Hollander J. The Management of Cocaine-Associated Myocardial Ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:1267-72.
5. Lange R, Cigorroa R, Yancy C et coll. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989;321:1557-62.
6. Hollander J, Carter W, Hoffman R. Use of phentolamine for cocaine-induced myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1992;327:361.
7. Rappolt R, Gay G, Inaba D. Propranolol: A Specific Antagonist to cocaine. *Clin Tox* 1977;10:265-71.
8. Romoska E, Sacchetti A. Propranolol-Induced Hypertension in Treatment of Cocaine Intoxication. *Ann Emerg Med* 1985;14:1112-3.
9. Silverstein W, Lewin N, Goldfrank L. Management of the Cocaine-Intoxicated Patient. *Ann Emerg Med* 1987;16:234-5.
10. Lange R, Cigarria R, Flores E et coll. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Inter Med* 1990;113:993.
11. Sand C, Brody S, Wrenn K. Experience With Esmolol for the Treatment of Cocaine-Associated Cardiovascular Complications. *Am J Emerg Med* 1991;9:161-3.
12. Gay G, Loper K. The Use of Labetalol in the Management of Cocaine Crisis. *Ann Emerg Med* 1988;17:282-3.
13. Dusenberry S, Hicks M, Mariani P. Labetalol Treatment of Cocaine Toxicity. *Ann Emerg Med* 1987;16:235.
14. Boehrer J, Moliterno D, Willard J et coll. Influence of Labetalol on cocaine-Induced Coronary Vasoconstriction in Humans. *Am J Med* 1993;94:608-10.
15. Braunwald E, Antman E, Beasley J. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;36:970.
16. Brogan W, Lange R, Kin A et coll. Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:581-6.
17. Negus B, Wilard J, Hillis D et coll. Alleviation of Cocaine-Induced Coronary Vasoconstriction with Intravenous Verapamil. *Am J Cardiol* 1994;73:510-3.
18. Derlet R, Albertson T. Potentiation of Cocaine Toxicity With Calcium Channel blockers. *Am J Emerg Med* 1989;7:464-8.

## Un département de pharmacie « unifié »

André Montcalm

### Résumé

Le présent article résume l'expérience d'un partenariat visant à former un département de pharmacie unifié desservant à la fois les CHSLD et les CLSC de trois territoires avoisinants.

### Introduction

Il n'est pas nécessaire de rappeler qu'il y a pénurie de pharmaciens et que ce fléau est présent autant en régions que dans les grands centres. Les CHSLD n'échappent pas à ce problème d'actualité; peut-être même en sont-ils les plus affectés. Depuis lors, ce qui guette les petits centres d'hébergement et de soins prolongés ainsi que les foyers pour personnes âgées, c'est leur incapacité d'avoir et de maintenir un service de pharmacie particulier. Souvent, ces établissements ont recours à des contrats avec des pharmacies du secteur privé qui doivent elles aussi subir les aléas de la pénurie de ressources professionnelles et techniques et qui, de ce fait, sont incapables de fournir des services adéquats.

Qui plus est, pour ces établissements, les coûts reliés à la création d'un service de pharmacie individuel impliquant l'embauche d'un pharmacien et d'une assistante technique, ainsi que l'emménagement et le soutien d'un inventaire adéquat de médicaments, représentent un fardeau trop lourd à supporter.

Le plan de consolidation de la Régie régionale de la Mauricie et du Centre-du-Québec<sup>1</sup> se veut avant tout un cadre de référence général visant à améliorer la gamme de services à la population et à resserrer les liens de partenariat entre les établissements, le tout dans le but d'offrir un véritable réseau de services répondant aux besoins de la population. Pour ce faire, il faut que les services de base, présents dans chaque territoire, soient comparables d'un territoire à l'autre quant à la diversité, à l'accessibilité et à l'intensité.

De cette prémisse émerge une volonté commune d'établir un partenariat afin de former un département de pharmacie unifié desservant à la fois les CHSLD et les CLSC de trois territoires avoisinants, soit de l'Érable, des Blés d'Or et de Suzor Coté. Ce département de pharmacie a le mandat de fournir des soins et services pharmaceutiques aux résidents de trois CHSLD sur onze sites et à la population des territoires couverts par les trois CLSC selon les programmes disponibles.

### Historique

Jusqu'à l'été 2000, les établissements des Blés d'Or et de l'Érable recevaient des services pharmaceutiques selon un contrat avec des pharmaciens du secteur privé. Ce genre d'entente n'assurait que la préparation et la vérification de la médication prescrite pour les résidents sans la présence sur place du pharmacien et donc pas d'interventions cliniques. En août 2000, le lien contractuel entre les Blés d'Or et les pharmaciennes communautaires prend fin à cause d'un manque de disponibilité de ces dernières et une entente est signée avec le CHSLD Ermitage, un établissement de 300 lits. Donc, ce dernier devient le fournisseur de soins et services pharmaceutiques pour les trois résidences affiliées, soit Fortierville, Romain Becquets et Deschaillons, lesquelles représentent un ajout de 115 lits.

Quelques mois plus tard, l'Hôpital St-Julien débute un contrat de soins et services similaire avec le CLSC-CHSLD de l'Érable, et ce, malgré le fait connu que cet hôpital devait fermer ses portes dans un avenir rapproché. Lors de l'avis de fermeture définitive du département de pharmacie de l'hôpital pour l'automne 2002, l'administration du CLSC-CHSLD de l'Érable devait trouver une nouvelle source d'approvisionnement en soins et services pharmaceutiques pour ses 163 résidents.

La nécessité de mettre en place une structure stable et équitable assurant un continuum de soins et services pharmaceutiques fut à l'origine de la création d'un département de pharmacie regroupé. Il en résulte le Département de Pharmacie Gériatrique Unifié en octobre 2002.

### Démarche

Bien que la volonté de faire quelque chose soit la pierre angulaire, la façon de faire et la répartition des responsabilités et des coûts demeurent au cœur des discussions au moment de l'établissement d'une entente. Quant à la création d'un département de pharmacie regroupé, elle découle à la fois de la volonté des partenaires de mettre en commun des soins et services pharmaceutiques ainsi que d'une nécessité pressante de ressources professionnelles et techniques afin de répondre aux besoins de la clientèle à desservir. Il fallait

---

*André Montcalm, M.Sc.Pharm.,  
est pharmacien et chef du département de pharmacie  
gériatrique unifié au CHSLD Ermitage à Victoriaville.*

donc, dans un premier temps, élaborer une entente de partenariat assurant les droits de chacun conformément aux règles d'équité.

Une telle entente doit prendre en considération les besoins de chaque partenaire, la façon dont ces besoins vont être comblés, le partage équitable des responsabilités et des coûts. Pour y arriver, il a fallu des concessions de part et d'autre. Bien que les établissements concernés se trouvent dans la même région, il faut réaliser qu'il peut exister des différences quant à la façon de prodiguer les soins d'un endroit à l'autre. Dans le cas présent, le département de pharmacie regroupé devra répondre rapidement aux besoins des résidents de trois établissements distincts sous la gouverne de trois CMDP qui, à l'aide de trois comités de pharmacologie, devront établir trois formulaires médicaments. Cela dit, il est nécessaire dès le début de respecter l'individualité de chacun des centres quant aux médicaments dispensés en plus d'assurer la fourniture de trois listes de médicaments au commun et de trois coffrets d'urgence dont les produits sont différents.

Cependant, il devient impératif d'instaurer les règles du jeu au départ, surtout en ce qui concerne la prestation de soins et services pharmaceutiques. Les soins et services de base doivent être spécifiques et applicables dans tous les milieux. Tout autre service sera traité comme du surplus, nécessitant donc un ajout d'heures pharmacien ou assistance technique. Il est convenu

dans l'entente que le département de pharmacie gériatrique unifié aura l'effectif suivant pour les premiers 24 mois d'opération :

Pharmaciens	3,8 ETP
Pharmacienne	0,2 ETP (anticoagulothérapie)*
Ass. tech. ph.	2,6 ETP

\* Les coûts des heures pharmacien requises pour ce projet sont assumées par le partenaire Blés d'Or.

### Soins et services pharmaceutiques

Chacune des parties s'engage à permettre aux pharmaciens du département de pharmacie gériatrique unifié, avec l'appui des assistantes techniques, de prodiguer les soins et services pharmaceutiques pour toute la clientèle desservie. Les soins et services déjà en place dans les différents établissements sont maintenus. D'autres services et soins peuvent être mis en œuvre progressivement selon la volonté des partenaires et, le cas échéant, aux frais du ou des partenaires. Le tableau I identifie les soins et services pharmaceutiques considérés « de base » par l'entente.

### Programmes de pharmaco-prévention

En guise de complément aux activités citées précédemment, le pharmacien donne l'information sur le bon usage des médicaments, les effets secondaires, les effets néfastes, les risques associés à l'utilisation de certains médicaments, les abus d'utilisation et les toxici-

**Tableau I** : *Identification des services pharmaceutiques « de base »*

#### 1. Préparation et contrôle d'approvisionnement

- Préparer et conditionner la médication pour distribution dans les unités de soins
- Appliquer la procédure d'approvisionnement en médicaments selon les contrats d'achats
- Tenir à jour les registres obligatoires (stupéfiants, benzodiazépines, etc.)
- Détruire de façon sécuritaire les médicaments périmés
- Produire un rapport de consommation périodique pour chaque centre d'activité
- Assurer un système de disponibilité et de garde en pharmacie, 24 heures sur 24, 7 jours sur 7

#### 2. Utilisation optimale de la médication

- Préparer un formulaire thérapeutique à partir de la liste de médicaments visée par l'article 116 de la *Loi sur la santé et les services sociaux*<sup>2</sup> répondant autant que possible aux besoins de tous les usagers desservis par le département de pharmacie gériatrique unifié
- Élaborer les règles d'utilisation des médicaments et les modalités régissant l'émission, l'exécution et la validité des ordonnances<sup>3</sup>
- Rédiger les ordonnances permanentes et les protocoles d'utilisation des médicaments selon les règles en vigueur de chaque CMDP
- Fournir l'information pharmacothérapeutique pertinente aux professionnels et aux usagers
- Participer aux rencontres interdisciplinaires
- Participer à la formation continue et à l'enseignement auprès des intervenants des établissements partenaires

#### 3. Monitoring pharmacothérapeutique

- Établir un programme d'histoire pharmacothérapeutique
- Élaborer un plan de soins pharmaceutiques à partir des objectifs fixés par l'Ordre des pharmaciens<sup>4</sup>
- S'assurer de la compréhension des usagers, lorsque c'est possible, quant à leur pharmacothérapie, et des proches ou de la personne responsable, le cas échéant
- Évaluer les situations de polypharmacothérapie
- Dépister et solutionner les PRP

comanies. La réalisation de ces activités dépend de la disponibilité du pharmacien et du temps que celui-ci peut leur accorder. Les procédures habituelles sont notamment : (1) des consultations individuelles; (2) des conférences ou rencontres de groupe; (3) la participation à des études épidémiologiques sur la médication (RUM); et (4) la participation à des rencontres interdisciplinaires.

### Programmes à développer

Selon la volonté des partenaires, plusieurs programmes de soins et services pharmaceutiques peuvent s'ajouter à la liste dressée ci-haut. Ceux-ci ne sont pas considérés comme des services de base donc les coûts supplémentaires devront être défrayés par le demandeur tel qu'il est stipulé précédemment. Les activités suivantes sont données à titre d'exemple seulement; certaines peuvent être considérées prioritaires, cependant, la liste n'est pas exclusive : clinique d'anticoagulothérapie, clinique de diabète, clinique de traitement de la douleur, la tournée médecin/pharmacien ainsi que la participation du pharmacien à Info-Santé.

### Suivi clinique

Chaque établissement partenaire a un pharmacien attitré ayant comme responsabilité d'assurer l'application des programmes de soins et services cliniques décrits ci-haut. Néanmoins, tous les pharmaciens formant l'équipe du département sont en mesure de répondre aux besoins de l'ensemble des établissements partenaires en cas d'urgence ou d'absence. La participation du pharmacien aux équipes interdisciplinaires permet un suivi des dossiers des usagers nécessitant une attention plus pressante. Des études prospectives fournissent les éléments nécessaires à l'évaluation du taux de consommation des médicaments et permettent au besoin d'y apporter des correctifs. Les méthodes de suivi précitées ne remplacent pas le besoin ponctuel d'interventions individualisées qui sont à la base de la prestation des soins pharmaceutiques auxquels chaque usager a droit et qui font partie du quotidien de l'exercice de la pharmacie en établissement de santé.

La disponibilité et la garde pharmaceutique sont des rudiments d'importance capitale quant au suivi clinique. La disponibilité du pharmacien pour une consultation téléphonique ou pour un rappel assure un continuum dans la prestation de soins et services pharmaceutiques 24 heures sur 24, 7 jours sur 7.

### La distribution

Bien que des pourparlers soient en cours afin d'automatiser la distribution des médicaments pour les quelques 600 usagers du département de pharmacie

gériatrique unifié, au moment d'écrire ces lignes cette étape est toujours en suspens. La méthode de distribution pour 35 jours en fioles multidoses est encore en utilisation. Il est vrai que l'automatisation de la distribution pour ce nombre d'usagers demeure une condition *sine qua non* pour la survie d'une telle entreprise. Il faut donc espérer que la réalisation de cette étape est imminente.

### Conclusion

Dans la réalisation d'un programme d'une telle envergure, il faut s'attendre à rencontrer des embûches dont certaines sont prévisibles alors que d'autres sont complètement inattendues. Il est évident qu'une tentative d'intégration de différentes façons de faire demande un effort particulier de part et d'autre. Ainsi, la résistance au changement est une réalité pour tous, les différences dans les manières de prescrire d'une place à l'autre retardent la standardisation des formulaires, la distance entre les sites nécessite un système de livraison adéquat, parfois difficile à coordonner et toujours onéreux.

Malgré quelques problèmes principalement attribuables au rodage et aux attentes envers des équipements qui faciliteront la distribution, les objectifs fixés sont réalisables et il en vaut vraiment la peine que ce projet soit mené à terme. Le département de pharmacie gériatrique unifié sera un exemple à retenir qui permettra la prestation de soins et services pharmaceutiques de qualité par des pharmaciens d'établissement dans les CLSC-CHSLD.

Pour toute correspondance :

André Montcalm

Chef du département de pharmacie gériatrique unifié  
CHSLD Ermitage

61, avenue de l'Ermitage

Victoriaville-Arthabaska (Québec) G6P 6X4

Tél. : (819)751-8511, poste 2219

Télé. : (819) 758-4198

Courriel : andre\_Montcalm@ssss.gouv.qc.ca

### Abstract

This article describes the experience of creating a new pharmacy department providing services to both CHSLDs and CLSCs in three different regions.

### Références

1. Régie régionale de la santé et des services sociaux de la Mauricie et du Centre-du-Québec. Plan de consolidation 1999-2002, mai 1999.
2. L.S.S.S.S., L.R.Q., c. S-4.2 art. 116.
3. Id., Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements, R-5, art. 84.
4. Guide des services pharmaceutiques en centre d'hébergement et de soins de longue durée, OPQ, février 1993.
5. Voir supra note 2.

## Outils pour faciliter la prescription et la préparation de l'alimentation parentérale

Denis Lebel

### Résumé

La gestion de l'alimentation parentérale comporte plusieurs étapes qui sont plus complexes que celles d'une ordonnance usuelle de médicament. Le présent article identifie des problèmes propres à l'alimentation parentérale et propose des outils qui facilitent la tâche.

### Problématique

La gestion de l'alimentation parentérale est souvent problématique en établissement de santé, notamment parce que l'ordonnance est complexe (c'est-à-dire plusieurs ingrédients et risque d'erreurs élevé), que la prescription n'est pas toujours complète et systématique (c'est-à-dire informations manquantes ou ambiguïtés) et qu'elle requiert de nombreuses manipulations. Le tableau I présente les principales étapes menant à une pharmacothérapie nutritionnelle.

### Résolution de la problématique

Dans le but de faciliter la gestion de ces ordonnances, trois outils ont été particulièrement utiles à Sainte-Justine : 1) le « rapport/ordonnance »; 2) la pompe interfacée; et 3) le numéro unique pour la vérification.

### Le concept du rapport/ordonnance (figure 1)

Le concept du rapport/ordonnance implique que chaque nouvelle ordonnance est prescrite dans une colonne prédéfinie sur le rapport imprimé le jour précédent par le pharmacien. Ce rapport, expédié avec les préparations, est conservé au dossier médical et indique de façon détaillée l'ordonnance préparée ainsi que les différents paramètres calculés à partir de cette solution (osmolarité, nombre total de calories, etc.). Il permet de limiter les erreurs de retranscription; le médecin peut indiquer « idem » dans la colonne de prescription, considérant que les données complètes sont indiquées pour la journée précédente. La préparation d'un rapport/ordonnance adapté aux particularités de l'établissement est relativement simple et ne nécessite pas forcément d'informatisation. Le rapport/ordonnance utilisé à Sainte-Justine a été développé à partir du chiffrier Excel.

### L'utilisation d'une pompe interfacée

Il existe différentes pompes utiles à la préparation de solutés et d'alimentation parentérale sur le marché.

*Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc.,  
est adjoint aux soins pharmaceutiques  
au département de pharmacie de l'Hôpital Sainte-Justine.*

**Tableau I :** Étapes nécessaires à l'établissement d'une pharmacothérapie nutritionnelle

- Identification des patients nécessitant un apport nutritionnel parentéral
- Détermination des besoins du patient
- Prescription de l'ordonnance
- Vérification des aspects physico-chimiques de la recette (solubilité, osmolarité...)
- Calcul des ingrédients et rédaction de la recette
- Préparation d'un rapport pour gérer la vérification, l'administration et la prescription
- Préparation d'étiquettes pour identifier les sacs, les bouteilles et les seringues
- Préparation de l'alimentation parentérale
- Vérification de la conformité de l'ordonnance et de la préparation
- Installation et administration au patient

Ordonnance d'alimentation parentérale

0000 Sébastien Bon

0

DN : 2003-04-16

Recette préparée le  
2003-04-16

Ordonnance pour le  
2003-04-17 x j

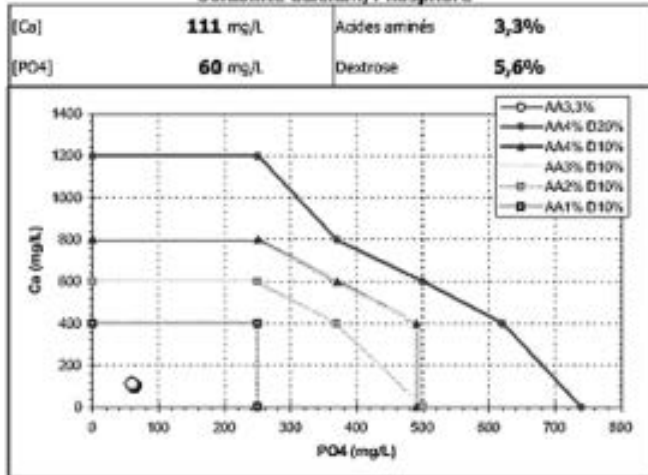
<b>A</b>	12,	kg	Poids		kg
	c		Voie centrale ou périphérique	<b>B</b>	
Liquides	24	heures	Heures d'administration		heures
	100	ml/kg	Liquides AP		ml/kg
	-	ml/kg	Liquides PO		ml/kg
	-	ml/kg	Autres liquides IV		ml/kg
	100	ml/kg	Liquides totaux		ml/kg
Énergie	3,	g/kg	Acides aminés		g/kg
	5,	g/kg	Dextrose		g/kg
	2,	g/kg	Lipides 20 %		g/kg
Électrolytes	3,	mmol/kg	Sodium		mmol/kg
	3,	mmol/kg	Potassium		mmol/kg
	0,25	mmol/kg	Calcium		mmol/kg
	10,	mg/kg	Phosphore		mg/kg
	0,2	mmol/kg	Magnésium		mmol/kg
	0,5	(0,5)	Ratio Ac/Cl -- Ex. Tout AC=1, Tout Cl=0,5		
Autres	1,	U/mL	Héparine		U/mL
	oui		Oligo-éléments (oui/non)		
	oui		Vitamines (oui/non)		
	-	mg	Acide folique		mg
Facultatifs	-	µg/kg	Fer		µg/kg
	-	mg	Vitamine K		mg
	-	mg	Ranitidine		mg
	-	g	Albumine 25%		g
Spéciaux					

**C**

Solution du 16/4/2003

Osmolarité avec lipides	708 mOsm/L
Calories AP	49 kcal/kg
Débit solution	45 mL/hre
Débit lipides	5 mL/hre
Volume du sac	1080,00 mL
Volume de lipides	1 x500 mL (sac)
Apport réel en lipides	2,00 g/kg
Proportions caloriques	AA:24% D:35% L:41%
Acétate total	3,55 mmol/kg
Chlore total	5,99 mmol/kg

Solubilité Calcium/Phosphore



Validation de l'ordonnance

- Si l'osmolarité est trop élevée, diminuer les acides aminés d'un maximum de 33 % et le dextrose d'un maximum de 10% sans m'aviser.
- Si l'osmolarité est trop élevée, augmenter les liquides d'un maximum de 10%
- Minimum de liquide, patient en restriction liquidienne.

Signature du prescripteur

**D**

Pharmacien : validation clinique

En référence à la recette 20020526094208

Pharmacien : validation finale

Figure 1. Rapport/ordonnance. A) Cette colonne décrit l'ordonnance en vigueur à la date indiquée. B) Cette colonne permet de rédiger la nouvelle ordonnance à la date préindiquée (c'est-à-dire le jour suivant). C) Cette boîte affiche différents paramètres utiles pour le clinicien. D) Cette zone est utilisée pour les signatures, soit celle du pharmacien (le pharmacien appose alors sa signature avant d'envoyer le rapport à l'étage), celle du prescripteur (au moment de rédiger la nouvelle ordonnance) et celle du pharmacien (au moment de la validation clinique qui se fait à l'étage avant l'envoi à la pharmacie).

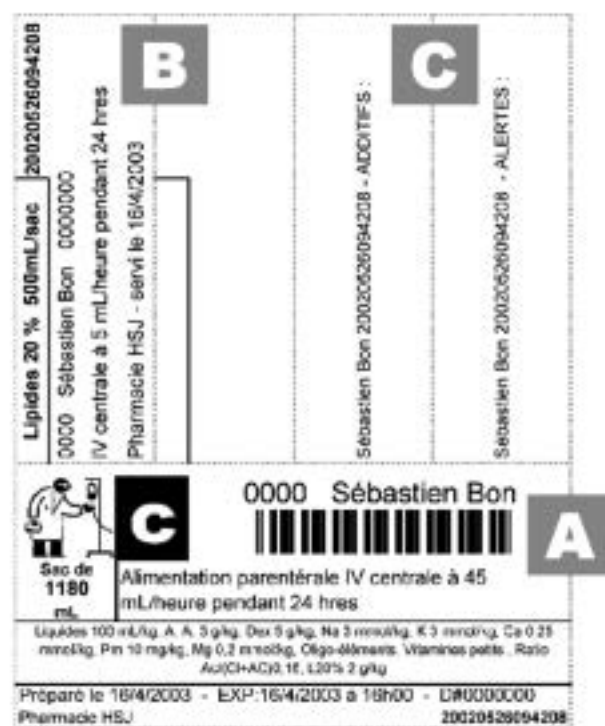
À Sainte-Justine, nous utilisons une pompe BAXA 23 canaux. Ces pompes requièrent deux logiciels distincts. Un logiciel permet d'actionner la pompe à partir d'une recette. Ce logiciel est relativement simple, répond généralement aux attentes et ne peut être dissocié de la pompe elle-même, notamment pour des considérations de sécurité et de validité. Un second logiciel permet la saisie des ordonnances en vue de préparer une recette qui sera gérée par le premier logiciel. Ce type de logiciel ne répond pas forcément à toutes les attentes (p. ex. le logiciel de saisie de l'ordonnance fourni par le fabricant de la pompe ne permet pas de calculer une recette en tenant compte des lipides sans faire un mélange 3 dans 1); il n'est parfois disponible qu'en anglais et n'est pas en mesure de générer un rapport/ordonnance propre aux besoins locaux. Dans ce contexte, nous avons développé un « logiciel de saisie » en utilisant Excel; la recette générée par Excel est envoyée sous forme électronique au logiciel de la pompe pour la préparation. Il est donc important, à l'achat d'une pompe, de s'assurer que le fabricant s'engage à fournir son protocole de communication avec la pompe. Ces protocoles sont relativement simples et chaque ligne contient le nom d'un ingrédient et la quantité à pomper.

Voici un extrait d'un fichier.pat permettant de communiquer une recette à la pompe MM23.

**Sébastien Bon**		
"06	","EAU sterile	","194.52
"38	","O-Eg 0.5ml/ml dilution	","0.4
"40	","Vit (pediatrique/petit)	","5
"51	","Ranitidine 25 mg/ml	","0.08

### L'utilisation d'un numéro unique pour la vérification

Bien que les imprimantes disponibles sur le marché nous permettent de produire des étiquettes d'excellente qualité, les informations concernant les ingrédients d'une recette sont souvent difficiles à lire (figure 2). Pour éviter les erreurs, nous avons mis en place un système de numéro unique, généré automatiquement par Excel, qui identifie à la fois le rapport/ordonnance, les étiquettes de la solution d'acides aminés et de dextrose de même que l'étiquette du sac ou de la seringue de lipides. Ainsi, à la vérification du rapport, on s'assure que le numéro de l'étiquette des acides aminés et de l'étiquette des lipides correspond au rapport/ordonnance imprimé. Une fois cette vérification faite, la simple consultation du rapport permet de confirmer que les informations sur les différentes étiquettes sont conformes.



**Figure 2.** Étiquette comportant trois parties. Chaque partie est identifiée avec le numéro unique (20020526094208 dans ce cas). Ce numéro figure aussi sur le rapport (figure 1). A) Étiquette de la solution d'acides aminés/dextrose. B) Étiquette des lipides. C) Étiquette d'additifs manuels et d'alertes (aucun additif et aucune alerte dans ce cas).

### Conclusion

La gestion de l'alimentation parentérale peut être facilitée par la mise en place d'outils qui facilitent le travail, limitent les retranscriptions et évitent les erreurs. Le recours à un outil combiné (rapport/ordonnance), utilisé pour générer électroniquement la recette à préparer, et l'utilisation d'un numéro unique de gestion des étiquettes et des rapports peuvent améliorer la qualité des services pharmaceutiques offerts.

### Lectures suggérées

1. Lebel D, Forest JM, Pineault M. Excel pour développer un logiciel d'alimentation parentérale interfacé avec la pompe MM23 de Baxa (résumé). *Pharmactuel* 2000; 33 (3) : 89.
2. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on the Safe Use of Automated Compounding Devices for the Preparation of Parenteral Nutrition Admixtures. *Am J Health-Syst Pharm* 2000;57:1343-8.
3. Site Web Baxa Corp. <http://www.baxa.com>.
4. Site Web Baxter. <http://www.baxter.com/>.

Pour toute correspondance :  
Denis Lebel, pharmacien, adjoint aux soins pharmaceutiques  
Hôpital Sainte-Justine  
3175, chemin de la côte Sainte-Catherine  
Montréal (Québec) H3T 1C5  
Téléphone : (514) 345-4603  
Télec. : (514) 345-4820  
Courriel : denis\_lebel@ssss.gouv.qc.ca

Les membres de l'A.P.E.S. peuvent accéder, sur le site Web ([www.apesquebec.org](http://www.apesquebec.org)), à la section membres, aux principaux documents développés par les auteurs du présent article. Cette chronique a pour objectif de favoriser la diffusion de bonnes pratiques de gestion appliquées à la pharmacie en établissement de santé.

### **Abstract**

Management of patients on parenteral nutrition can be complex. This article will identify problems associated to parenteral nutrition and will provide tools to help pharmacist manage patients receiving parenteral nutrition.

## L'allongement de l'intervalle QT par les neuroleptiques... significatif?

Josée Ricard

### Résumé

L'allongement de l'intervalle QT secondaire à des médicaments devient de plus en plus préoccupant depuis le retrait de Prepulsid®, Seldane® et les mises en garde sur les neuroleptiques. Le risque avec les neuroleptiques atypiques demeure faible mais les interactions médicamenteuses peuvent influencer significativement ce risque. Ce cas explique sommairement quelques points à considérer dans la démarche du pharmacien.

Le Centre d'information sur le médicament (CIM), situé au CHUQ, est un centre d'information pharmaceutique qui s'adresse aux professionnels de la santé du Québec et de l'extérieur de la province. Il est issu d'un partenariat entre le CHUQ, la compagnie AstraZeneca et la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Plus de 900 clients, dont plusieurs centres hospitaliers, des CLSC et des compagnies pharmaceutiques, ont requis les services du CIM pour répondre à des questions liées à la pharmacothérapie. Le CIM traite en moyenne 50 questions par jour et a reçu plus de 42 000 demandes depuis ses débuts en 1997. Il se distingue par le caractère clinique et pratique des informations qu'il diffuse. Une équipe de huit pharmaciens cliniciens spécialisés dans différents champs d'exercice, tels la gériatrie, la pédiatrie, la psychiatrie et le traitement du diabète, travaille en rotation au CIM et dans les unités de soins de l'hôpital auprès des patients, ce qui leur permet de garder des compétences cliniques. L'équipe du CIM peut aussi compter sur l'expertise des collègues pharmaciens de l'ensemble du CHUQ. Le CIM participe également à des programmes d'enseignement en information pharmacothérapeutique auprès d'étudiants et de résidents en pharmacie. Pour découvrir le CIM ou en savoir plus, consultez le site Internet (<http://www.ciminfo.org>).

### L'allongement de l'intervalle QT par les neuroleptiques... significatif?

Une dame de 47 ans souffrant d'un trouble schizo-affectif a une infection bronchique. Elle reçoit Risperdal® 3 mg HS, Paxil® 20 mg HS, Ativan® 1 mg BID et Lithium® 300 mg TID. On souhaite lui administrer un antibiotique. Le médecin prescrit Biaxin® 500 mg po BID pour 14 jours. Au moment d'entrer l'ordonnance dans le système informatique, l'ordinateur ne signale aucune interaction... mais vous avez un doute et rejoignez

l'équipe du Centre d'information sur le médicament (CIM) pour connaître son avis.

### L'allongement de l'intervalle QT (iQT)

À ce jour, nous connaissons davantage le mécanisme possible du prolongement de l'iQT induit par les médicaments et les conséquences potentiellement fatales à la suite d'une arythmie ventriculaire polymorphe appelée torsade de pointes (TdP). Un allongement de plus de 60 ms par rapport à la valeur de base ou un iQT de plus de 500 ms est un signal du risque de TdP et de mort subite<sup>1,2</sup>. Par contre, tout allongement de l'iQT ne se traduit pas nécessairement par une TdP. Les neuroleptiques prolongent l'iQT en retardant la repolarisation par l'inhibition des canaux potassiques rapides ( $I_{kr}$ )<sup>1,2</sup>. Une tachycardie ventriculaire polymorphe peut rapidement dégénérer en TdP, le patient présentant alors une syncope, voire une mort subite.

Au Canada, la thioridazine (Mellaril®), la mésoridazine (Serentil®), le dropéridol (Inapsine®) et le pimozide (Orap®) ont fait l'objet de mises en garde<sup>3,6</sup>. On ne dispose pas pour l'instant d'éléments suffisants permettant d'élargir la mise en garde à l'ensemble de la classe<sup>2</sup>. On sait que l'effet d'allongement dépend de la concentration sérique du médicament et que des facteurs propres aux patients pourraient prédisposer ces derniers à des TdP. Parmi ces facteurs de risque, retenons le sexe féminin, une maladie cardiaque ischémique, la bradycardie et une déplétion électrolytique (K, Mg, Ca)<sup>1,7</sup>. On prétend aussi que le patient schizophrène est plus vulnérable à une mort cardiovasculaire<sup>7,8</sup>.

Les antipsychotiques atypiques sont scrutés à la loupe pour vérifier si le risque d'allongement de l'iQT est possible. Le sertindole et la ziprasidone, deux produits non commercialisés au Canada, allongent significativement l'iQT mais les autres atypiques ont peu d'effets sur les canaux  $I_{kr}$  ou sur l'iQT lui-même. Une étude compare l'allongement de l'iQT aux doses maximales recommandées : thioridazine (35,6 ms ± 5,1), quétiapine (14,5 ms ± 5,4), rispéridone (11,6 ms ± 4,2), olanzapine (6,8 ms ± 6)<sup>7</sup>. La clozapine cause très rarement un iQT anormal mais causerait d'autres types d'anomalies à

*Josée Ricard, B.Pharm.,  
M.Sc., M.B.A., est coordonnatrice au  
Centre d'information sur le médicament (CIM)  
au Centre hospitalier universitaire de Québec.*

l'ECG<sup>1</sup>. À ce jour, aucun cas de TdP n'a été associé à un atypique utilisé actuellement au Canada. Un seul rapport de cas de mort subite impliquant la rispéridone a été publié mais celle-ci a été disculpée<sup>2,7</sup>.

### Les interactions médicamenteuses

Les interactions influencent l'évaluation du risque. Dans ce cas, la rispéridone, dosée à 3 mg/j, voit ses concentrations sériques augmentées par l'inhibition de son métabolisme par l'isoenzyme 2D6. C'est la paroxétine, puissant inhibiteur du 2D6, qui en est responsable. On doit retenir que, malgré une dose quotidienne de Risperdal<sup>®</sup> apparemment moyenne, l'effet du Paxil<sup>®</sup> fait en sorte que le risque arythmogène directement lié au Risperdal<sup>®</sup> est plus élevé (allongement supplémentaire de 3,2 ms ± 7,9)<sup>7</sup>. De plus, la combinaison de deux agents ayant la capacité d'allonger l'iQT (p. ex. Risperdal<sup>®</sup> et Biaxin<sup>®</sup>) augmente aussi les risques de TdP. Les mécanismes pouvant se potentialiser, il est possible qu'un allongement moyen de 15 ms par l'un et de 6 ms par l'autre se traduise par un allongement plus important lorsque ces agents sont administrés de façon concomitante<sup>9,10</sup>.

### Recommandations

On ne peut prédire le risque réel de TdP chez cette patiente. Bien qu'elle présente de nombreux facteurs la prédisposant à cet effet secondaire sévère, la probabilité demeure faible. La prudence est tout de même recommandée. Le choix d'un autre antibiotique, telle une fluoroquinolone (p. ex. Avelox<sup>®</sup>, Levaquin<sup>®</sup>, Cipro<sup>®</sup>), serait préférable. Pour couvrir les microorganismes atypiques, l'azithromycine demeure une option (macrolide pour laquelle aucun cas de TdP n'a été rapporté à ce jour)<sup>9</sup>. On devra également s'assurer qu'aucun autre médicament qu'il soit avec ou sans ordonnance ou produit naturel ne vienne influencer le tableau.

Pour toute correspondance :

Josée Ricard

Centre d'information sur le médicament (CIM)

CHUL du CHUQ

2705, boul. Laurier, porte 318

Ste-Foy (Québec) G1V 4G2

Courriel : [jricard@ciminfo.org](mailto:jricard@ciminfo.org)

Tél. : (418) 654-2200 ou 1-888-463-6041

Télec. : (418) 654-2201

### Références

1. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:85-95.
2. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62(11):1649-71.
3. Santé Canada. Mise en garde importante sur un médicament : toxicité cardiovasculaire du dropéridol injectable. Février 2002.
4. Novartis. Mise en garde. Mellaril<sup>®</sup>. Juillet 2000. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/advisory/industry/mellaril\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/advisory/industry/mellaril_f.html).
5. Novartis. Mise en garde. Serentil<sup>®</sup>. Septembre 2000. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/advisory/industry/serentil\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/advisory/industry/serentil_f.html).
6. FDA. Pimozide. Septembre 1999. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/1999/orap.pdf>.
7. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158(11):1774-82. (Commentaires : *Am J Psychiatry* 2002;159(6):1062-4.)
8. Elming H, Sonne J, Lublin HKF. The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:96-101.
9. Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ et coll. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar prolongation. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303(1):218-25.
10. Van Haarst AD, van Gerven JM, van Oene JC et coll. The influence of cisapride and clarithromycin on QT intervals in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64(5):542-6.



# 42<sup>e</sup> congrès annuel de l'A.P.E.S.

PRIX D'EXCELLENCE

## EN PSYCHIATRIE A.P.E.S. - Janssen-Ortho 2002



Mme Nancy Légaré a obtenu un baccalauréat en pharmacie d'hôpital de l'Université de Montréal, a réussi avec succès l'examen du Board of Pharmaceutical Specialties américain et se voit attribuer le titre de BCPP (Board Certified Psychiatric Pharmacist). Depuis 1998, elle est pharmacienne clinicienne et coordonnatrice des activités cliniques à l'Hôpital Louis-H. Lafontaine où elle cumule plusieurs charges d'enseignement aux étudiants et résidents en pharmacie et en médecine. Elle est également présidente du comité de pharmacologie.

▲ En l'absence de Mme Nancy Légaré, Mme Thérèse Duchesneau, chef du département de pharmacie de l'Hôpital Louis-H. Lafontaine accepte le Prix d'excellence en psychiatrie A.P.E.S. - Janssen-Ortho 2002. Elle est entourée de Mme Gehane Mikhail, présidente du regroupement des pharmaciens ayant un intérêt en psychiatrie, Mme Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S., et Mme France Migneault de Janssen-Ortho.

## EN SOINS PALLIATIFS A.P.E.S. - Sabex 2002

M. Denis Fortier a consacré tous ses efforts et son savoir au mieux-être des patients dont il a la charge au Centre hospitalier de La Malbaie. En 1993, il a ainsi mis sur pied une équipe de soins palliatifs dans Charlevoix. Il est un membre actif du regroupement des pharmaciens ayant un intérêt en soins palliatifs, pour lequel il a conçu et réalisé une page Web. Il s'est également beaucoup impliqué dans la formation du personnel infirmier de son établissement. Il possède plus de 35 ans d'expérience en tant que gestionnaire pharmacien.



▲ M. Robert Thiffault, représentant du regroupement des pharmaciens ayant un intérêt en soins palliatifs, s'est joint à Mme Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S., et à Mme Lyne Boily de la Compagnie Sabex pour remettre à M. Denis Fortier le Prix d'excellence en soins palliatifs A.P.E.S. - Sabex 2002.

## EN GÉRIATRIE A.P.E.S. - Pfizer 2002



Passionnée par la gériatrie, le patient demeurant au point central de ses préoccupations Mme Josée Bergeron a reçu le Prix d'excellence en gériatrie A.P.E.S. - Pfizer 2002.

Elle est une des rares pharmaciennes qui peut articuler et appliquer la démarche des soins pharmaceutiques dans son ensemble. Elle a été responsable de la coordination du dossier sur les Soins pharmaceutiques en gériatrie du comité paritaire de formation et développement A.P.E.S.-MSSS. Le guide développé demeure un outil de référence pour les soins pharmaceutiques en gériatrie au Québec.

Depuis trois ans, elle transmet sa passion et ses connaissances en gériatrie aux étudiants de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

▲ Mme Catherine O'Neil de la compagnie Pfizer, Mme Josée Marcoux, présidente du regroupement des pharmaciens ayant un intérêt en gériatrie, et Mme Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S., félicitent Mme Josée Bergeron, gagnante du Prix d'excellence en gériatrie A.P.E.S. - Pfizer 2002.

## A.P.E.S. - Merck 2002

Mme Sylvie Carle s'est particulièrement distinguée par son travail en antibiothérapie.

Elle a été une pionnière en effectuant la première revue d'utilisation de médicament au Québec avec une RUM sur les antibiotiques en médecine et en chirurgie. Innovatrice, elle a publié un guide d'utilisation des antibiotiques restreints qu'elle continue de mettre à jour.

Elle est reconnue comme une pharmacienne ressource en antibiothérapie par ses confrères et consœurs ainsi que par les autres professionnels de la santé. Elle partage volontiers ses connaissances avec ses collègues et les futurs pharmaciens en participant au cours d'antibiothérapie donné aux étudiants de 2<sup>e</sup> année de l'Université de Montréal.

Elle est également clinicienne associée à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et supervise les étudiants en stage d'enseignement clinique et à la maîtrise dans le domaine de l'antibiothérapie.



▲ M. Normand Dumoulin de Merck Frosst se joint à Mme Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S., pour remettre à Mme Sylvie Carle le Prix d'excellence A.P.E.S. - Merck 2002. ▲

## EN ONCOLOGIE A.P.E.S. - Mayne Pharma 2002



Œuvrant depuis près de 10 ans à la Cité de la Santé de Laval, M. Jean Morin se démarque par son engagement constant et son souci d'améliorer la qualité des traitements aux patients en oncologie. Depuis deux ans, il est responsable du cours en oncologie de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Il est très impliqué dans le regroupement des pharmaciens ayant un intérêt en oncologie de l'A.P.E.S. et est un des responsables pour l'outil de références du GEOQ. Il a obtenu avec brio une certification du Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP).

▲ M. Pierre Beaulieu de Mayne Pharma et Mme Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S., ont remis à M. Jean Morin le Prix d'excellence en oncologie A.P.E.S. - Mayne Pharma 2002.

## MEILLEUR ARTICLE DU PHARMACTUEL A.P.E.S. - Novopharm 2002

Cette année, le prix du meilleur article du Pharmactuel A.P.E.S. - Novopharm est décerné à Mme Marie-Claude Vanier pour son article intitulé : « Prévenir un premier accident vasculaire cérébral » paru dans le Pharmactuel vol. 35, n° 5.



▶ M. Jean Héту de Novopharm, Mme France Boulet, rédactrice du Pharmactuel, Mme Marie-Claude Vanier, gagnante du prix pour le meilleur article du Pharmactuel A.P.E.S. - Novopharm 2002, et Mme Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S.

## EN PRATIQUE NOVATRICE/OUTIL NOVATEUR A.P.E.S. - Eli Lilly 2002



Le Prix d'excellence en pratique novatrice/outil novateur A.P.E.S.- Eli Lilly 2002 est décerné conjointement à Mme Sylvie Carle et à M. Yves Rousseau, de l'Hôpital Royal-Victoria du Centre universitaire de santé McGill, qui ont développé et implanté un site intranet dans leur département de pharmacie. Ce site intranet permet aux pharmaciens d'avoir tous les renseignements disponibles sur la prestation des soins pharmaceutiques plus rapidement et directement à l'unité de soins.

Il permet également aux pharmaciens d'accéder, de la page intranet du département de pharmacie, à tous les progiciels utiles à leur pratique.

L'outil novateur développé par nos deux récipiendaires est maintenant considéré comme un site de référence.

▲ Mme Isabelle Simoneau de Eli Lilly, Mme Sylvie Carle et M. Yves Rousseau, gagnants du Prix d'excellence en pratique novatrice/outil novateur A.P.E.S. - Eli Lilly 2002, et Mme Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S.

## PRIX JULIEN BRAUN 2002



▲ M. Jacques Turgeon, doyen de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, Mme Christine Landry et Mme Pascale Gervais, gagnantes du Prix Julien Braun (Université de Montréal) 2002, et Mme Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S.

Le Prix Julien Braun est remis annuellement à un résident ou une résidente en pharmacie de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal pour souligner l'excellence de l'ensemble de son travail au cours de sa résidence.

Cette année, le prix est remis conjointement à Mmes Christine Landry et Pascale Gervais.

Madame Landry a réalisé sa maîtrise au Centre hospitalier de l'Université de Montréal et Mme Gervais, à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

## PRIX PIERRE-PAUL LEBLANC 2002

Le Prix Pierre-Paul Leblanc est remis annuellement à un résident ou une résidente en pharmacie de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval pour souligner l'excellence de l'ensemble de son travail au cours de sa résidence.

Cette année, le prix est remis à M. Christian Héroux qui est maintenant pharmacien au CHUL du Centre hospitalier universitaire de Québec.



Mme Carmen Vézina, de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval, et Mme Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S., acceptent le prix au nom de M. Christian Héroux, qui n'a pu être présent pour recevoir son prix. ▲

## PRIX ROGER LEBLANC



▲ Mme Cécile Lecours, gagnante du Prix Excellence Roger Leblanc 2002 et Mme Linda Vaillant, présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S.

Le Prix d'excellence Roger Leblanc est remis annuellement à un pharmacien ou une pharmacienne afin de reconnaître l'excellence de l'ensemble de sa pratique au cours de sa carrière en établissement de santé. Cette année, le Prix d'excellence Roger Leblanc a été décerné à Mme Cécile Lecours.

Pharmacienne d'établissement depuis 1978, Cécile Lecours dirige maintenant le département de pharmacie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal qui, depuis son arrivée, est devenu un des plus importants groupes de recherche en pratique pharmaceutique.

Utilisant la formation acquise lors de sa maîtrise en administration des affaires, option gestion de projets, Mme Lecours a innové en développant les premiers partenariats hôpital-industrie pharmaceutique. Mentionnons, entre autres, la Chaire Pharmaceutique AstraZeneca en santé respiratoire et les programmes de résidences spécialisées en cardiologie et en information sur les médicaments qui permettent à des pharmaciens d'établissement d'obtenir

une formation clinique de pointe et de devenir des chercheurs principaux de renom. L'implication du pharmacien dans une clinique d'insuffisance cardiaque est un autre exemple de projet novateur qui a vu le jour sous sa gouverne.

Son rayonnement dépasse les frontières de son milieu de pratique. En effet, Mme Lecours a récemment contribué, en collaboration avec le comité d'éducation de l'ACMDPQ, à la planification de la formation sur les méthodes d'amélioration de la qualité des soins. À titre de conférencière, elle contribue à sensibiliser les pharmaciens à l'importance du processus de l'évaluation de l'acte. Elle présente également des ateliers de soins fondés sur la preuve et la compétence. Sa feuille de route fait état de nombreuses communications orales et écrites.

Généreuse et enthousiaste, Cécile Lecours partage volontiers ses connaissances avec ses collègues et les futurs pharmaciens puisqu'elle est directrice de résidence en pharmacie d'hôpital et responsable de la formation professionnelle à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

L'implication professionnelle de Mme Lecours ne s'est jamais démentie. Elle est présentement vice-présidente et trésorière de l'exécutif de l'ACMDPQ, membre de l'exécutif du CMDP et présidente du Comité médical et avisé de l'Hôpital du Sacré-Cœur. Elle a été administratrice élue de l'Ordre des pharmaciens du Québec et présidente du comité d'éducation de la Section Québec de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux.

Par ses actions de tous les jours, Cécile Lecours contribue à faire reconnaître le pharmacien d'établissement comme un professionnel stratégique au sein du réseau de la santé.

Visionnaire et persévérante, voici les qualités qui décrivent bien Cécile Lecours et qui en font une candidate toute désignée pour l'obtention du Prix d'excellence Roger Leblanc.

# BOURSE GLAXOSMITHKLINE POUR LE PERFECTIONNEMENT EN PHARMACIE HOSPITALIÈRE 2002-2003



La Bourse GlaxoSmithKline pour le perfectionnement en pharmacie hospitalière 2002-2003 a été décernée à Mme Marie-Ève Doucet pour son projet de perfectionnement portant sur la pharmacie de liaison.

Mme Doucet est pharmacienne de liaison au Centre hospitalier régional du Grand Portage à Rivière-du-Loup. Elle a obtenu son baccalauréat en pharmacie à l'Université Laval.

## Comité organisateur

*Assis : Mme Elaine Caron, pharmacienne, Hôpital Sainte-Justine, M. Michel Leblanc, président du comité, pharmacien, CHUS.*

*Debout : Mme Anne Bouchard, coordonnatrice, A.P.E.S., Mme Josée Duchesneau, pharmacienne, CHUS, Mme Cristèle Dumoulin, pharmacienne, C.H. Jacques Viger, Mme Johanne Asselin, chef du département de pharmacie, CH-CHSLD de Papineau, Mme Annie Labbé, pharmacienne, Hôpital Sainte-Justine, M. Visal Uon, chef du département de pharmacie, Hôpital Charles LeMoine.*



## Conseil d'administration 2003

*Assis : Mme Francine Lussier-Labelle, 1<sup>er</sup> vice-présidente, région VI; Mme Johanne Asselin, secrétaire-trésorière, région VII; Mme Linda Vaillant, présidente, région VI; Mme Manon Lambert, directrice générale, A.P.E.S.*

*Debout : M. Jacques Gagnon, région II; Mme Sara Bélanger, région I; M. Charles Fortier, région IV; Mme Lucie Surprenant, région VI; M. Pierre Fortin, région III; Mme Geneviève Giroux, région V; M. Patrick Boudreault, région III*

*Absente de la photo : Mme Geneviève Cayer, 2<sup>e</sup> vice-présidente, région VI.*

## Dévoilement de la nouvelle image de l'A.P.E.S.

*Mme France de Villers, responsable du comité des communications et Mme Linda Vaillant, présidente du Conseil d'administration, ont dévoilé la nouvelle image et le nouveau slogan de l'A.P.E.S. :*

**Le pharmacien hospitalier choisit l'action et les défis.**



## AU NOM DE LA LOI... 90 MINIMUM !



*M. Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix, et Mme Valérie Paquet, pharmacienne, CHUS. Prêt ou pas prêt... j'y vais! Un titre fort bien choisi pour la première conférence et qui a donné le ton à ce 42<sup>e</sup> Congrès annuel de l'A.P.E.S. Un rendez-vous au cours duquel les pharmaciens hospitaliers ont pu faire le point et s'exprimer sur les changements amorcés et à venir qui toucheront leur pratique au quotidien.*



### Session d'affichage

*Vingt affiches ont été présentées aux congressistes. Les résumés des affiches sont présentés aux pages 172 à 176.*

## MERCI À TOUS LES EXPOSANTS

A.P.E.S.  
A.Q.A.T.P.  
Amgen  
Apotex Inc.  
Artefact Informatique Inc.  
AstraZeneca  
Automed Technologies Inc.  
B. Braun Medical  
Bayer Inc.  
BD Medical Systems  
Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée  
Bristol Myers Squibb  
CALEA  
Cardinal Health  
Christian Gagnon Services informatiques Inc.  
Collaboration santé internationale  
Corporation Baxter  
Eli Lilly  
Genpharm Inc.  
GlaxoSmithKline  
GlaxoSmithKline, Oncologie  
HealthMark Ltée  
Hoffmann La Roche Limitée  
Janssen-Ortho

Laboratoires Denis Giroux Inc.  
Les Partenaires pharmaceutiques du Canada  
Librairie médicale et scientifique  
Logibec Groupe Informatique Ltée  
Lundbeck  
Mayne Pharma (Faulding)  
Médiosolution Ltée  
Merck  
Novartis  
Novo Nordisk Canada  
Novopharm  
Organon  
Pfizer  
Pharmacia  
Pharmasciences  
RhoXalPharma  
Roche Diagnostics  
Sabex  
Sanofi Synthelabo  
Santé Canada, direction des produits de santé commercialisés  
Smiths Medical Canada Ltd  
Solvay Pharma Inc. et Altana



### Merci à nos commanditaires

Catégorie Argent  
Genpharm Inc.  
Ordre des pharmaciens du Québec  
Pfizer

Catégorie Bronze  
HealthMark Ltée  
Les Partenaires pharmaceutiques du Canada

### LE CONTRÔLE DE LA DOULEUR ET L'ANÉMIE FALCIFORME : INDIVIDUALISER LA THÉRAPIE

Annie Gagné, MSc. B. Pharm.  
Danièle Lamarche, MSc, infirmière clinicienne  
Chantal Lefebvre, RN  
Liane Ashford, Bsc, N.  
Jocelyne Bérubé  
Danielle Soucy, RN.

#### Emplacement E

Notre centre hospitalier de soins adultes a récemment accepté le transfert de la clientèle pédiatrique atteinte d'anémie falciforme (AF). Il en découlait une augmentation significative du nombre d'adulte atteint d'AF. Une équipe multidisciplinaire s'est penchée sur les besoins de cette nouvelle clientèle.

Les personnes atteintes d'AF se présentent sporadiquement à l'urgence en crise aiguë de douleur qui peut être fatale. Une pratique fondée sur la littérature a permis le développement d'une thérapie d'opiacés intraveineux individualisée à l'urgence et à l'unité de soins.

Lors de consultation, le contrôle de la douleur était l'objectif principal identifié par les patients et par la Société canadienne de l'Anémie Falciforme. Une équipe composée d'infirmières, de pharmaciens et d'anesthésistes ont élaboré un programme comprenant un protocole de contrôle de la douleur à l'urgence et l'analgésie contrôlée par le patient (ACP) sur l'unité de soins.

Ce programme a eu comme impact une diminution de la durée de séjour et une satisfaction accrue des patients et de leur famille. Il a également sensibilisé les intervenants (infirmières, médecins, pharmaciens ...) qu'il est possible de soulager rapidement et efficacement une crise aiguë de douleur sans augmenter le nombre de surdosage. De plus, les connaissances acquises sur le contrôle de la douleur se sont répercutées sur tous les patients de l'unité de soins.

### UTILISATION DU N-ACÉTYLCYSTÉINE EN PRÉVENTION DE LA NÉPHROTOXICITÉ INDUITE PAR LES AGENTS DE CONTRASTE, LORS DE LA CORONAROGRAPHIE (AVEC OU SANS ANGIOPLASTIE) CHEZ DES PATIENTS DIABÉTIQUES

Audrey Vachon, Sylvain Gilbert<sup>2</sup>, Pascal Daleau<sup>1</sup>  
(1) Faculté de pharmacie, Université Laval (2) Hôpital Laval

#### Emplacement O

Jusqu'ici, aucune étude s'est attardée à évaluer les bénéfices avec l'utilisation du N-acétylcystéine (NAC) en prévention de la néphropathie de contraste dans une population exclusivement diabétique avec une fonction rénale altérée, même légèrement, qui subit une coronarographie. Le but de cette étude est de comparer le risque relatif de néphropathie de contraste des patients exposés par rapport aux non exposés au NAC chez la population diabétique ayant une créatinémie  $\geq 110$  mmol/L. La néphropathie était définie comme une élévation de la créatinémie  $\geq 25$  % au-dessus de la valeur de base en 48 heures. La créatinémie des 30 patients inclus dans l'étude a été mesurée au temps 0 et 48 heures après l'injection du contraste afin de noter toute variation. 2 patients sur 15 (13,3%) ont expérimenté la néphropathie de contraste autant dans le groupe exposé que non exposé au NAC. Donc, nous ne pouvons conclure que le NAC est supérieur à l'hydratation seule pour prévenir la néphropathie de contraste lors de la coronarographie chez les diabétiques dont la fonction rénale est altérée, même légèrement.

### ÉVALUATION DE LA TOLÉRANCE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DE PREMIÈRE LIGNE (CISPLATINE/GEMCITABINE ET CARBOPLATINE/GEMCITABINE) DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES

Christine Bélanger, B.pharm., résidente en pharmacie, Hôpital Laval  
Pierre-Yves Gagnon, M.Sc.pharm, Hôpital Laval  
Anne Dionne, M.Sc.pharm, BPOC, Hôpital St-Sacrement

#### Emplacement K

**Objectifs :** L'objectif primaire est de déterminer la prévalence des différents effets indésirables s'étant manifestés suite à l'administration de carboplatine/gemcitabine ou de cisplatine/gemcitabine à titre de chimiothérapie de première ligne chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé (IIIB et IV) à l'Hôpital Laval entre le 1er janvier 2000 et le 31 janvier 2003. Comme objectif secondaire, on veut également décrire la réponse au traitement suite à l'administration de ces deux protocoles de chimiothérapie.

**Méthode :** Soixante-treize patients ont été identifiés à partir d'une liste de tous les patients ayant eu une prescription de cisplatine, de carboplatine ou de gemcitabine répertoriée à l'aide du fichier informatisé du département de pharmacie par la fonction « revue d'utilisation des médicaments ». Les dossiers-patients identifiés ont ensuite été recrutés et consultés aux archives. Les patients étaient classés dans l'un des trois groupes suivants : 1) patients ayant uniquement reçu le régime carboplatine/gemcitabine 2) patients ayant reçu le régime cisplatine/gemcitabine 3) patients ayant reçu le régime à base de cisplatine en premier lieu et ayant par la suite été transférés au régime à base de carboplatine en raison d'effets indésirables trop importants. L'échelle de toxicité utilisée était celle du Common Toxicity Criteria / National Cancer Institute (CTC NCI).

**Résultats :** À venir

**Conclusion :** À venir

### SAIGNEMENTS CHEZ LES INSUFFISANTS RÉNAUX RECEVANT DE L'EPTIFIBATIDE LORS D'INTERVENTION CORONARIENNE PERCUTANÉE

Caroline Sirois, B.pharm., résidente Hôpital Laval  
Isabelle Taillon, M.Sc.pharm, Hôpital Laval  
Dr Pascal Daleau, Ph.D., Hôpital Laval

#### Emplacement N

**Objectif :** Comparer la fréquence de saignements survenant chez les insuffisants rénaux et chez ceux dont la fonction rénale est normale suivant l'administration d'eptifibatide lors d'ICPC à l'hôpital Laval.

**Méthodologie :** Une revue des dossiers des patients ayant reçu de l'eptifibatide lors d'ICPC à l'Hôpital Laval entre le 01/07/2000 et le 31/03/2002 a été effectuée. L'insuffisance rénale a été définie comme une Clcr  $< 30$  ml/min ou une créatinine sérique  $\geq 177$   $\mu$ mol/L. Les critères TIMI ont été appliqués à la définition des saignements mineurs et majeurs. Les transfusions ont toutefois été ajoutées à la définition de saignements majeurs.

**Résultats :** 25 insuffisants rénaux, dont 23 femmes, ont été identifiés pour la période étudiée. Leur âge moyen était supérieur à celui de l'échantillon (n=75) de la population non insuffisante rénale (80 vs 60 ans). La Clcr moyenne des insuffisants rénaux était de 23,8 ml/min vs 64 ml/min pour les témoins. La perfusion d'eptifibatide a dû être cessée plus souvent chez les insuffisants rénaux que pour les autres patients (5 patients vs 4, p=0,0308). L'incidence de saignements mineurs et majeurs a été de 10% et 10% respectivement chez les insuffisants rénaux et de 1,7% et 3,3% dans l'autre groupe. Une tendance accrue de saignements a ainsi été notée chez les insuffisants rénaux, mais n'a pas atteint le seuil de signification statistique (p=0,0866).

**Conclusion :** Une fonction rénale diminuée semble être un facteur appréciable dans la survenue de complications hémorragiques lors d'administration d'eptifibatide à dose non ajustée lors d'ICPC.

## DÉVELOPPEMENT D'UN APPRENTISSAGE PAR PROBLÈME EN PHARMACOTHÉRAPIE (APP) MÈRE-ENFANT VIA UN INTRANET

Mariève Simoncelli  
Denis Lebel

Jean-François Bussières  
Alexandra Jacquin  
Karen Durand

Hôpital Ste-Justine (HSJ), département de pharmacie

### Emplacement B

**Objectif** : Proposer une méthode pédagogique complémentaire utile à la formation des stagiaires en pharmacie en établissement de santé. Il s'agit du développement d'un apprentissage par problème en pharmacothérapie mère-enfant via intranet.

**Méthode** : Nous avons développé une maquette de plan de soins interactif. Cette maquette nous a permis de modéliser la banque de données dans laquelle les informations des plans de soins étaient enregistrées. Chacun des cas était revu et des informations complémentaires étaient ajoutées lorsque jugé pertinent. Chacun des cas a aussi été bonifié de questions basées sur le cas et les informations disponibles à un moment précis. Pour intégrer et transformer les cas pour qu'ils soient accessibles de façon interactive dans l'intranet, la banque de donnée a été convertie en format XML (eXtensible Markup Language). L'information était sélectionnée puis mise en page grâce à des feuilles de transformation XSLT et à de la programmation ASP. Les réponses aux questions des étudiants sont enregistrées dans une banque de données et peuvent être revues avec le clinicien associé.

**Résultats** : Au total, trente-cinq cas de pharmacothérapie pédiatrique représentatifs de neuf secteurs de soins différents ont été créés. La charge de travail estimée pour développer le modèle, programmer les pages et compléter la banque de donnée représente 600 heures étudiants et 75 heures pharmaciens. L'ajout d'un cas peut prendre de 3 à 10 heures selon sa complexité. Les cas disponibles comportent en moyenne 8,8 médicaments et 4,5 PRP. Jusqu'à maintenant 12 étudiants ont utilisé les cas interactifs. Les commentaires ont permis d'apporter des améliorations.

**Conclusion** : Nous décrivons une approche interactive d'apprentissage par problème disponible sur intranet. Nous croyons que cette approche permettra aux étudiants en pharmacie d'être mieux préparés pour les cas cliniques réels.

## SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE DE LA GENTAMICINE ADMINISTRÉE EN DOSE UNIQUOTIDIENNE AVEC UN PRÉLÈVEMENT SANGUIN HUIT HEURES POST DOSE CHEZ DES ENFANTS TRAITÉS POUR UNE INFECTION URINAIRE AU CHUL.

Geneviève Laflamme, résidente en pharmacie <sup>(1,2)</sup>

Lorraine Béliveau <sup>(1)</sup>

Luc Bergeron <sup>(1)</sup>

Chantal Duquet <sup>(1)</sup>

Thérèse Di Paolo <sup>(1,2)</sup>

(1) CHUQ pavillon CHUL, (2) Faculté de pharmacie, Université Laval

### Emplacement L

L'utilisation récente des aminosides en dose unique quotidienne a soulevé une controverse sur la manière idéale d'en monitorer les taux sériques. La pharmacocinétique de la gentamicine chez l'adulte est différente de celle chez l'enfant. Cependant, au CHUL, un prélèvement huit heures post dose est tout de même effectué chez l'enfant, bien que les données pharmacocinétiques soient insuffisantes dans la littérature pour justifier cette pratique. L'objectif de cette étude était de déterminer s'il existait une corrélation entre l'évolution clinique des patients, la toxicité rénale de la gentamicine et la concentration sérique de la gentamicine mesurée huit heures post dose. Les dossiers des patients atteints de pyélonéphrite aiguë ayant reçu de la gentamicine à (5 mg/kg/dose aux 24 heures) et subi un prélèvement huit heures post dose ont été analysés. L'étude a inclus 66 patients (17 garçons, 49 filles, âge :  $3,79 \pm 4,73$  ans). La concentration moyenne de la gentamicine a été  $1,12 \pm 0,51 \mu\text{g/ml}$ . Cette concentration était pour 21% des patients (14/66) dans l'écart visé chez l'adulte, soit 1,5 à 6  $\mu\text{g/ml}$ . Aucun lien n'a pu être mis en évidence entre la dose administrée ou l'âge et la concentration de gentamicine. La dose de gentamicine a été augmentée chez 5 patients (7,5%) qui répondaient moins bien au traitement. Par contre, les concentrations sériques de gentamicine ne pouvaient prédire la réponse clinique. L'incidence de néphrotoxicité a été de 5,7% (2/35) et aucun lien n'a été observé entre les cas et la concentration de gentamicine. Le monitoring de la gentamicine à l'aide d'un prélèvement huit heures post dose ne semble pas adéquat en pédiatrie puisqu'il ne permet ni de cibler les patients qui répondent moins bien au traitement, ni de prédire la toxicité rénale reliée au médicament.

## AJUSTEMENT DES DOSES D'ENTRETIEN DE WARFARINE À PARTIR D'UN NOMOGRAMME CHEZ LES PATIENTS DU PROGRAMME CLINIQUE D'ANTICOAGULOTHÉRAPIE DU CHUL ATTEINTS DE FIBRILLATION AURICULAIRE

Isabelle Laverdière, Sébastien Perreault<sup>2</sup>, Chantal Guillemette<sup>1</sup>  
(1) Faculté de pharmacie, Université Laval (2) CHUL (CHUQ)

### Emplacement M

L'utilisation de la warfarine à dose ajustée (Rapport International Normalisé visé entre deux et trois) diminue la fréquence des embolies survenant chez les personnes atteintes de fibrillation auriculaire (FA). L'ajustement des doses de warfarine est déterminé empiriquement. Un nomogramme visant à prédire les doses d'entretien hebdomadaire de warfarine requises chez les personnes souffrant de FA a été conçu au CHUL. Le but de la présente étude vise à déterminer si ce nomogramme permet de prédire adéquatement les doses de warfarine requises chez cette clientèle. Les dossiers de tous les patients du Programme clinique d'anticoagulation du CHUL anticoagulés en raison d'une FA et répondant aux critères d'inclusion ont été revus. L'erreur de prédiction positive (EPP) ou négative (EPN), soit la différence entre les doses prédites et requises en milligramme, a été calculée. La répartition des patients selon l'erreur de prédiction est la suivante. La dose prédite par le nomogramme était exacte chez 1,2% (n=2) des patients. La dose était surestimée chez 46,7% (n=79) d'entre eux (EPP : [ $>0-2$  mg] 10,7%; [ $>2-4$  mg] 6,7%; [ $>4-6$  mg] 6,5%; [ $>6-10$  mg] 8,3%; [ $>10$  mg] 14,8%). La dose a été sous-estimée chez 52,1% (n=88) des patients (EPN : [ $>0-2$  mg] 4,7%; [ $>2-4$  mg] 9,5%; [ $>4-6$  mg] 7,7%; [ $>6-10$  mg] 6,5%; [ $>10$  mg] 23,6%). Donc, le nomogramme a tendance à sous-estimer les doses requises chez plus de la moitié des patients. Les données actuelles ne sont pas en faveur de l'utilisation de ce nomogramme.

## ÉTUDE DESCRIPTIVE SUR LA PHARMACOTHÉRAPIE PRÉVENTIVE CHEZ LES DIABÉTIQUES DE TYPE 2

Julie-A. Boisvert, Julie Racicot<sup>1</sup>

Michel Dorval<sup>2</sup>

Hôpital Laval (2) Groupe de recherche,  
Hôpital du St-Sacrement du CHA

### Emplacement L

Les diabétiques présentent un risque de deux à quatre fois plus grand de mourir d'une complication cardiovasculaire. Comme un contrôle glycémique adéquat diminue peu les complications macrovasculaires, il faut intervenir au niveau d'autres facteurs de risque modifiables (tension artérielle, cholestérol).

Cette étude vise à décrire la qualité de la pharmacothérapie de prévention des complications du diabète par le traitement des facteurs de risque chez les diabétiques de type 2 admis en médecine interne et cardiologie à l'Hôpital Laval. Les dossiers de 36 patients diabétiques de type 2 ont été révisés. La qualité de la pharmacothérapie a été évaluée en fonction des recommandations en vigueur actuellement dans la littérature, et ce à quatre niveaux : présence d'antiplaquettaire, d'un traitement hypolipémiant, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) et contrôle adéquat de la tension artérielle. Si le traitement était non conforme aux recommandations, une intervention auprès de l'équipe traitante était effectuée. La qualité de la pharmacothérapie était évaluée à nouveau à la sortie de l'hôpital et le nombre d'agent antihypertenseurs nécessaires au contrôle de la tension artérielle était noté. Lorsque les résultats seront disponibles, il sera possible de calculer la proportion de patients dont le traitement est conforme aux recommandations ainsi que le nombre moyen d'interventions requises afin de rendre la pharmacothérapie conforme. Le nombre moyen d'antihypertenseurs nécessaires au contrôle de la tension artérielle pourra aussi être calculé. Ces résultats permettront d'identifier les facettes négligées de la pharmacothérapie préventive des diabétiques de type 2 et les interventions qu'il est possible de faire pour l'améliorer.

### ÉVALUATION DE LA RELATION DOSE RÉPONSE POUR L'ACIDE FOLIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE

Julie Fortier, B. Pharm., résidente en pharmacie  
Marc Parent<sup>2</sup>, D.P.H., M.Sc., BCPS  
Louise Beaulac-Baillargeon<sup>1</sup>, Ph.D.  
Alain Milot<sup>2</sup>, md, FRCP  
Alain Marcotte<sup>2</sup>, B. M.Sc.

(1) Faculté de pharmacie, Université Laval  
(2) Hôpital Saint-François D'Assise (CHUQ).

#### Emplacement D

**Introduction :** L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque des maladies vasculaires. Des études ont conclu que l'acide folique à 1 mg/jour permet un traitement optimal.

**Objectif :** Décrire la relation entre la dose d'acide folique et l'homocystéinémie chez les patients atteints d'hyperhomocystéinémie.

**Méthodologie :** Étude descriptive de population longitudinale et rétrospective de dossiers. Les consultations pharmaceutiques réalisées à la polyclinique vasculaire de SFA ont permis d'identifier les dossiers.

**Résultats :** 45 patients de 54±11ans ont été recrutés. 55% des patients avaient une fonction rénale altérée (Clcr < 1,3 ml/s) et la mutation MTHFR était absente, hétérozygote et homozygote chez 24%, 27% et 13% respectivement. Les homocystéinémies moyennes correspondantes aux doses d'acide folique de 0, 5 et 10 mg étaient de 15,6±5,33, 11,5±4,77 et 11,8±4,01 respectivement (p= 0,0002 ANOVA). Cette différence est significative entre les homocystéinémies initiales et moyennes obtenues avec la dose de 5 mg (p=0,0001) mais, non significative suite à une augmentation à 10 mg/jour (p= 0,78). De plus, la régression linéaire simple n'a pas démontré de relation linéaire (p=0,375). Des résultats similaires sont obtenus suite à la transformation logarithmique des homocystéinémies.

**Conclusion :** L'effet maximal a été obtenu avec la dose de 5 mg d'acide folique et confirme les données de la littérature concernant l'absence de relation dose-réponse au delà d'une dose profond. Le choix de la dose optimale entre 1 mg et 5 mg d'acide folique ne peut pas reposer sur cette étude.

### L'UTILISATION DES THIAZOLIDINEDIONES : LES DÉTERMINANTS DE LA PERSISTANCE CHEZ LES PATIENTS COUVERTS PAR LE RÉGIME D'ASSURANCE MÉDICAMENT DU QUÉBEC

Julie Leblond, B.Pharm., M.Sc.  
Danielle Pilon, MD, M.Sc.  
Pierre Maheux, MD

Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke

#### Emplacement F

**Objectifs :** Les thiazolidinediones, une classe d'agents antidiabétiques, ont été récemment commercialisées pour le traitement du diabète de type 2. Les objectifs de cette étude sont d'évaluer la persistance au traitement avec les thiazolidinediones et d'identifier ses déterminants.

**Méthodologie :** Les données démographiques, médicales et pharmaceutiques ont été obtenues à partir des banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec. Les patients ont été identifiés, entre octobre 2000 et juillet 2002, par une première prescription dispensée (nommée date index) de thiazolidinediones. Le taux de persistance cumulatif a été estimé à l'aide d'une analyse de Kaplan-Meier et les déterminants de la persistance ont été identifiés avec un modèle de Cox.

**Résultats :** Notre cohorte est composé de 18894 patients ayant un âge moyen de 65,4 ans. Après 22 mois de suivi, 50,5% des patients étaient persistants à leur traitement. Les déterminants principaux de la non persistance ont été : l'ajout d'un diurétique de l'anse ou un nouveau diagnostic d'insuffisance cardiaque après la date index (RI 1,59, IC: 1,47-1,71), l'utilisation d'une thiazolidinedione en monothérapie (1,43, IC: 1,34-1,52), l'utilisation d'insuline (RI 1,37, IC: 1,28-1,48) et le sexe féminin (RI 1,17, IC: 1,11-1,23) à la date index.

**Conclusion :** Notre étude indique un taux de persistance moyen pour ces nouveaux agents antidiabétiques. Les déterminants de la non persistance identifiés suggèrent un impact négatif de la rétention liquidienne sur le taux de persistance aux thiazolidinediones.

### TRAITEMENT EMPIRIQUE DE DÉPART DE LA PNEUMONIE ACQUISE EN COMMUNAUTÉ (PAC) NÉCESSITANT UNE HOSPITALISATION

Josée Rodrigue, Luc Bergeron<sup>1</sup>, Martin Boulé<sup>1</sup>  
Chantal Guillemette<sup>2</sup>

CHUL (CHUQ) (2) Faculté de pharmacie, Université Laval

#### Emplacement N

Depuis la publication du dernier consensus canadien sur le traitement de la PAC en août 2000, les quinolones dites respiratoires ont pris une place importante dans le traitement de cette infection. De plus, l'utilisation plus fréquente des quinolones a été associée à une augmentation de la résistance du pneumocoque à cette classe d'antibiotiques. Les objectifs de cette étude sont de décrire les antibiotiques utilisés dans le traitement de première intention de la PAC nécessitant une hospitalisation au CHUL et d'évaluer la proportion de prescriptions conformes aux critères du dernier consensus canadien sur le traitement de la PAC. Les dossiers médicaux de tous les patients hospitalisés pour une PAC au CHUL du 1<sup>er</sup> juillet 2001 au 30 juin 2002 ont été revus. Parmi les 157 dossiers analysés, 112 ont été retenus. Le traitement antibiotique empirique fut principalement constitué de céfuroxime i.v. seule chez 28 patients (25%) ou en association avec un macrolide chez 24 patients (21%). Les fluoroquinolones respiratoires constituent le traitement empirique de départ chez 21 sujets (19%). Les ordonnances initiales d'antibiotiques se sont avérées conformes au consensus dans une proportion de 54%. Le traitement de départ a été modifié chez 71% des patients. Parmi les ordonnances initiales non conformes, 45% sont devenues conformes suite à une modification. Contrairement à ce que l'on attendait, l'utilisation des quinolones respiratoires ne semble pas occuper une place aussi prépondérante dans le traitement empirique de départ de la PAC dans notre établissement.

### TOXICITÉ ET DOSE-INTENSITÉ D'UN TRAITEMENT DE CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE À BASE DE CYCLOPHOSPHAMIDE, D'ÉPIRUBICINE ET DE 5-FLUOROURACIL (CEF OU FEC-100) DANS LE CANCER DU SEIN

Josiane Savary, résidente<sup>1,2</sup>

Christine Noël<sup>2</sup>

Isabelle Simard<sup>2</sup>

Anne Dionne<sup>1,2</sup>

Faculté de pharmacie, Université Laval

(2) Hôpital du Saint-Sacrement (CHA)

#### Emplacement O

Les protocoles de chimiothérapie CEF et FEC-100 (cyclophosphamide, épirubicine, 5-fluorouracil) peuvent être utilisés en traitement adjuvant de la chirurgie dans le cancer du sein. Ces traitements sont associés à des toxicités gastro-intestinales et hématologiques. Les objectifs de cette étude sont de déterminer la fréquence et l'intensité de ces effets indésirables présentés par les femmes ayant reçu un de ces protocoles au Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia de l'Hôpital du Saint-Sacrement, d'évaluer la proportion de ces patientes ayant nécessité certaines interventions liées aux toxicités et de calculer la dose-intensité administrée. Les données ont été recueillies de façon rétrospective à l'aide des dossiers médicaux et pharmaceutiques. Des 11 patientes ayant reçu le CEF, 10 ont présenté une neutropénie, 3 ont été hospitalisées pour neutropénie fébrile, toutes ont subi des nausées, nécessitant un ajustement des antiémétiques pour la majorité d'entre elles, 9 ont eu des stomatites et près de la moitié ont eu des diarrhées. Parmi les 37 patientes du groupe FEC-100, 25 ont présenté une neutropénie, environ 75% ont eu des nausées, 24 patientes ont eu des stomatites et 7 ont été hospitalisées. Le filgrastim a été utilisé chez 6 patientes et 2 patientes ont reçu des transfusions. La dose-intensité d'épirubicine relative administrée est de 90,3% et 91,4% pour le CEF et le FEC-100, respectivement. Donc, ces deux traitements entraînent beaucoup de toxicités, particulièrement le CEF, et ces toxicités peuvent avoir des conséquences importantes.

**ÉVALUATION D'UN PROTOCOLE D'AJUSTEMENT DES DOSES D'ÉNOXAPARINE (LOVENOX®) DANS LE SYNDROME CORONARIEN AIGU. (Résultats préliminaires)**

Jean-François Dufour<sup>1</sup>, résident en pharmacie d'hôpital  
Jean Bournival<sup>1</sup>, pharmacien  
Pierre-Maxime Bélanger<sup>2</sup>, pharmacien  
(1) Hôtel-Dieu de Lévis (2) Faculté de Pharmacie, Université Laval

**Emplacement C**

L'énoxaparine est une héparine utilisée lors de syndromes coronariens aigus. Cette molécule possède une cinétique particulière, entre autres une distribution surtout vasculaire et une élimination rénale, mais a été peu étudiée chez les obèses et les insuffisants rénaux. Un protocole d'ajustement de doses a été conçu tenant compte de la fonction rénale et du poids des patients et, ensuite, du résultat d'anti-Xa obtenu. Le but de notre étude était d'évaluer le protocole chez ces populations. De plus, nous avons vérifié l'hypothèse selon laquelle l'indice de masse corporelle des patients présenterait une corrélation avec l'activité anti-Xa. Pour ce faire, nous avons mesuré l'anti-Xa chez tous les patients à l'Hôtel-Dieu de Lévis présentant un SCA traité avec l'énoxaparine. Jusqu'à maintenant, les ajustements initial et secondaire de la dose ont mené à un anti-Xa thérapeutique chez 50% et 0% des insuffisants rénaux, respectivement, et chez 33% et 50% des obèses. Pour l'ensemble des patients recrutés jusqu'à maintenant, un premier anti-Xa thérapeutique a été obtenu dans 25% des cas, alors que 50% des ajustements secondaires ont mené à un anti-Xa thérapeutique. Donc le protocole permet l'obtention de doses thérapeutiques chez les obèses et les insuffisants rénaux à une fréquence comparable à la population générale. Finalement, il ne semble pas exister de corrélation entre l'IMC et l'anti-Xa.

**ÉVALUATION DE LA COMPRÉHENSION D'UN PLAN D'ACTION AUTO-GÉRÉ PAR LE PATIENT ATTEINT D'UNE MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE (MPOC)**

Karine Pelletier, Résidente en Pharmacie,  
CHUQ-Pavillon Saint-François d'Assise  
Dominique Chrétien, B.Pharm M.Sc.,  
CHUQ-Pavillon Saint-François d'Assise  
Guylaine Morneau, Pharm M.Sc.,  
CHUQ-Pavillon Saint-François d'Assise  
Sylvie Plante, Pharm M.Sc., CHUQ-Pavillon Saint-François d'Assise  
Michel Dorval, Ph.D, Faculté de Pharmacie, Université Laval

**Emplacement H**

Les patients atteints de MPOC n'ont d'autres recours que la consultation médicale lors d'exacerbation de leur maladie. Le plan d'action, élaboré en étroite collaboration avec le médecin traitant, permet aux patients atteints de maladies pulmonaires diverses de modifier leur traitement lors de ces épisodes, et ce de façon autonome. Le but de cette étude est d'évaluer la compréhension d'un plan d'action auto-géré par le patient atteint d'une MPOC suivi à la clinique spécialisée de pneumologie de l'hôpital Saint-François d'Assise. Les 23 participants à l'étude ont d'abord reçu un enseignement standardisé relatif au plan d'action. Leur compréhension a ensuite été mesurée à 3 reprises, soit à leur entrée dans l'étude, puis 2 et 6 semaines après la rencontre. Les résultats préliminaires indiquent que les participants comprennent adéquatement le plan d'action, et ce, tout au long du suivi. En effet, 100%, 96% et 91% des patients comprennent le plan d'action lors de la première, deuxième et troisième mesure, respectivement. Pour les patients ayant appliqué leur plan d'action, la conformité de l'application a également été vérifiée. Le plan d'action a été appliqué de façon conforme par 15 des 16 participants (94%). Ces résultats suggèrent qu'il est possible, dans la pratique, d'utiliser de façon sécuritaire un plan d'action auto-géré chez les patients atteints d'une MPOC ayant reçu l'enseignement de la clinique spécialisée de pneumologie de l'hôpital Saint-François d'Assise.

**UTILISATION DE LA MÉTHOTRIMÉPRAZINE COMME CO-SÉDATIF AUX SOINS INTENSIFS DE L'HÔPITAL DE L'ENFANT-JÉSUS**

Maude Blanchet Résidente à l'hôpital de l'Enfant-Jésus,  
Geneviève Larouche M.Sc., Anik Rioux M.Sc.,  
Monique Richer M.Sc., Pharm D., CHA, Pavillon Enfant-Jésus

**Emplacement K**

Les patients hospitalisés à l'unité de soins intensifs requièrent souvent une sédation importante nécessitant plusieurs médicaments. Peu d'études portent sur l'utilisation de la MTZ aux soins intensifs ce qui engendre une utilisation basée sur l'expérience clinique du prescripteur plutôt que sur la preuve. L'objectif principal de cette étude est de décrire l'utilisation de la MTZ en tant que co-sédatif à l'unité de soins intensifs de l'hôpital de l'Enfant-Jésus de Québec. La recherche effectuée est une étude rétrospective servant à décrire une population transversale. Les informations nécessaires à sa réalisation ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients ayant séjourné à l'unité de soins intensifs entre le 1er janvier 2000 et le 1er septembre 2002 et ayant reçu de la MTZ. Toutes les informations pertinentes concernant la MTZ et les autres médicaments sédatifs utilisés ont été recueillies en débutant la veille de l'ajout de la MTZ, et ce jusqu'à son arrêt. 53 patients ont été inclus dans l'étude : la dose quotidienne moyenne était de 65mg, 56% des patients la recevait trois fois par jour, 77% des patients l'ont reçue entièrement par voie orale et 74% des patients la recevait pour réaliser un sevrage ou contrôler l'agitation. Peu d'effets indésirables ont été attribués au médicament. Par conséquent, l'administration orale triquotidienne de la MTZ semble être une avenue intéressante et sécuritaire pour faciliter le sevrage des médicaments sédatifs aux soins intensifs.

**ÉTUDE DESCRIPTIVE SUR LE PLAN DE TRAITEMENT DE L'ASTHME AU CONGÉ DE L'URGENCE**

Pascale Gervais, M.Sc. (Pratique pharmaceutique), pharmacienne  
Isabelle Larouche, M.Sc. (Pratique pharmaceutique), pharmacienne  
Marie-France Beauchesne, Pharm D. pharmacienne  
Lucie Blais, PhD,  
Anne Fillion, M.Sc. (Pratique pharmaceutique), pharmacienne  
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

**Emplacement M**

Les lignes directrices du traitement de l'asthme ont été énoncées dans la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme (CCCA) en 1999, malgré cela, le traitement de l'asthme demeure sous la norme établie.

L'objectif principal de l'étude était d'estimer la proportion de patients inscrits à l'urgence de 2 centres hospitaliers tertiaires pour un asthme décompensé, qui a reçu un plan de traitement au congé de l'urgence conforme aux 7 critères découlant des lignes directrices de la CCCA (mesure de l'obstruction bronchique au départ, prescription de corticostéroïdes inhalés (CSI), prescription, dose et durée du corticostéroïde oral adéquats, enseignement au patient, suivi médical).

Il s'agit d'une étude prospective. La consultation du dossier médical et pharmacologique ainsi que l'administration de 3 questionnaires ont permis de rassembler les données nécessaires.

Les données sont analysées sur un échantillon de 37 patients. Une mesure de l'obstruction bronchique au départ a été obtenue chez 54% des patients. Des CSI et des corticostéroïdes oraux ont été prescrits au congé chez respectivement 78% et 95% des patients. L'enseignement a été prodigué à 78% des patients alors qu'un suivi médical a été recommandé chez 60% d'entre eux. Pour 8% des patients, tous les critères de conformité ont été respectés.

Il existe des lacunes en ce qui concerne l'application des recommandations des lignes directrices de la CCCA. Ceci justifie la mise en place de mesures correctives comme l'implantation d'un plan de soins et de suivi systématique chez cette clientèle.

**DESCRIPTION DES ACTIVITÉS PHARMACEUTIQUES  
RÉALISÉES PAR UNE RÉSIDENTE EN PHARMACIE À  
L'UNITÉ DES SOINS INTENSIFS DE L'HÔTEL-DIEU DE LÉVIS**

Patricia Roberge, Suzanne Chayer<sup>1</sup>  
Monique Richer<sup>2</sup>  
(1) Hôtel-Dieu de Lévis (CHA);  
(2) Faculté de pharmacie, Université Laval

**Emplacement I**

Les patients hospitalisés à l'unité des soins intensifs (USI) nécessitent une thérapie médicamenteuse complexe. L'USI est parmi les unités de soins où les erreurs médicamenteuses sont les plus fréquentes. De nombreuses études ont démontré que l'intervention du pharmacien à l'USI peut profiter à la fois aux patients et à l'équipe traitante. La présente recherche visait à décrire les activités pharmaceutiques réalisées par un pharmacien pour les patients et les différents intervenants de l'USI de l'Hôtel-Dieu de Lévis (HDL). L'étude s'est déroulée du 1<sup>er</sup> au 27 février, du lundi au vendredi de 8h à 16h. Une résidente en pharmacie était présente pour effectuer le suivi de tous les patients de l'USI et pour répondre aux questions des différents intervenants. Au total, 277 activités pharmaceutiques ont été réalisées et sont réparties comme suit : 113 problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP), 53 informations médicamenteuses, 44 histoires médicamenteuses, 17 demandes de compatibilité médicamenteuse, 34 clarifications d'ordonnances et 16 interventions diverses (élaboration de protocoles, rédaction d'un recueil de compatibilités, avis sur le choix de traitement, présentations de cas, pharmacovigilance, ...). À la lumière des résultats obtenus, la présence d'un pharmacien à l'USI de l'HDL permet d'améliorer la qualité des soins aux patients et d'offrir un support pharmaceutique aux différents intervenants (infirmières, médecins, nutritionnistes, pharmaciens en distribution).

**ÉTUDE DESCRIPTIVE SUR LE TRAITEMENT DE LA  
FIBRILLATION AURICULAIRE POST-OPÉRATOIRE**

Virginie Héroux, B. Pharm.  
Sophie Sanfaçon, B. Pharm.  
candidates à la maîtrise en pratique pharmaceutique  
(établissement de santé).  
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)  
Université de Montréal

**Emplacement J**

**Introduction** : Bien que de nouvelles lignes directrices pour le traitement de la fibrillation auriculaire (FA) ont été émises, il n'y a actuellement pas de pratique standardisée pour le traitement de la FA post-opératoire au CHUS (Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke).

**Objectifs** : Évaluer le traitement de la FA post-opératoire au CHUS  
Mesurer la présence et le délai de la conversion en rythme sinusal (CRS)  
Vérifier l'efficacité et le délai du contrôle de la réponse ventriculaire (CRV)  
Mesurer la durée d'hospitalisation totale à l'unité de soins intensifs chirurgicaux (USIC)  
Estimer le coût de la médication du traitement de la FA post-opératoire pendant les premières 72 heures  
Vérifier la conformité à l'algorithme de traitement proposé

**Méthodologie** : Une étude descriptive rétrospective a été effectuée à partir des dossiers médicaux de 121 patients de l'USIC ayant présenté un épisode de FA post-opératoire.

**Résultats préliminaires** : La majorité des patients (93,4 %) ont eu une CRS dans un temps moyen de 14,77 heures. Le CRV a été atteint chez 95% des patients dans un délai moyen de 8,34 heures. L'hospitalisation moyenne totale était de 18,94 jours et de 5,73 jours à l'USIC. La conformité à l'algorithme était généralement partielle pour le CRV et pour la cardioversion chimique.

**Conclusion** (résultats préliminaires) : Plusieurs lacunes existent au niveau de l'application des recommandations, notamment au niveau de la cardioversion chimique, de par le choix et l'utilisation trop précoce de l'agent. Il serait justifié de viser une implantation plus formelle de l'algorithme afin d'optimiser les soins aux patients.

**DESCRIPTION DE L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS,  
PRODUITS NATURELS ET AUTRES SUBSTANCES DURANT  
LA GROSSESSE**

Vincent Nadeau, Éric Proulx<sup>(1)</sup>, Louise Beaulac-Baillargeon<sup>(2)</sup>  
(1) Hôpital St-François d'Assise (CHUQ)  
(2) Faculté de pharmacie, Université Laval

**Emplacement G**

La plupart des femmes ont des craintes face à l'utilisation de produits pendant qu'elles sont enceintes. Les buts de cette étude sont de mesurer la proportion de femmes qui rapportent utiliser des médicaments et d'identifier quels sont ces médicaments prescrits et en vente libre. En outre, elle permettra d'identifier les malaises rencontrés par les femmes durant leur grossesse. En janvier 2003, les femmes enceintes qui consultaient à la clinique de périnatalité et en grossesse à risque de l'hôpital St-François d'Assise ont été rencontrées pour une histoire médicamenteuse. Un questionnaire leur a été posé sur leurs habitudes de consommation des médicaments, produits naturels et autres substances comme l'alcool, le tabac, la caféine et les drogues. Parmi les 67 femmes rencontrées, 67,2% ont pris des médicaments sur prescription et 80,6% ont pris des médicaments de vente libre. De plus, 13,4% ont pris un produit naturel, 52,2% ont consommé de l'alcool, 17,9% fumaient et 88,1% ont consommé de la caféine. Les principaux malaises rencontrés sont l'insomnie à 61,2%, la constipation à 43,3%, les nausées à 59,7% et les brûlures d'estomac à 68,7%. Il est intéressant de remarquer que parmi les 62,7% des femmes qui ont pris de l'acide folique, seulement 26,9% en ont pris plus de 2 mois avant le début de leur grossesse. 90,0% des femmes ont pris un supplément vitaminique mais 4% des femmes ont commencé avant leur grossesse. Les femmes consomment donc plusieurs médicaments durant leur grossesse.

**DESCRIPTION RÉTROSPECTIVE DE L'UTILISATION D'OUTILS  
CLINIQUES PHARMACEUTIQUES**

Xavier Deschamps, B.Pharm., résident  
Nathalie Francoeur, B.Pharm., M.Sc.  
Josée Grégoire, B.Pharm., M.Sc.,  
Marjolaine Tremblay, MD,  
Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ

**Emplacement A**

**Objectifs** : Décrire l'utilisation par le pharmacien de trois outils cliniques correspondant à l'histoire pharmacothérapeutique, au sommaire pharmaceutique et au dossier clinique pharmaceutique pour des patients hospitalisés à l'Hôtel-Dieu de Québec aux unités de néphrologie et de cardiologie au cours de trois périodes spécifiques échelonnées de février 2001 à octobre 2002. Déterminer dans quelle mesure on retrouve une concordance entre les problèmes et interventions inscrits sur les outils cliniques du pharmacien et les notes ou modifications de la pharmacothérapie inscrites au dossier médical correspondant pour chaque patient. Déterminer dans quelle proportion le pharmacien note ses interventions au dossier médical.

**Méthodologie** : 54 dossiers-patients ont été retenus à l'aide d'une sélection aléatoire systématique réalisée à partir des dossiers pharmaceutiques conservés à la pharmacie de l'Hôtel-Dieu de Québec. Ces dossiers ont été répartis en six sous-groupes équivalents, déterminés à l'aide du secteur clinique, soit néphrologie ou cardiologie, et de trois périodes spécifiques d'hospitalisation. Les données ont été recueillies à l'aide des outils cliniques conservés à la pharmacie, et ont été recoupées avec le dossier médical correspondant pour chaque patient.

**Résultats** : Pour l'ensemble des secteurs et des périodes étudiés, 63,0% des histoires pharmacothérapeutiques, 50% des sommaires pharmaceutiques et 29,6% des dossiers cliniques pharmaceutiques sont complétés adéquatement par les pharmaciens. On retrouve une concordance au dossier médical pour 62,5% des problèmes identifiés dans l'histoire pharmacothérapeutique et pour 91,7% des problèmes mentionnés dans le dossier clinique. On retrouve une note écrite du pharmacien au dossier médical dans respectivement 2,5% et 3,0% des cas.

**Conclusion** : La proportion d'outils cliniques complétés adéquatement par le pharmacien est faible, en particulier pour les dossiers pharmaceutiques. Ceux-ci ne sont donc probablement plus adaptés aux besoins du pharmacien. On retrouve peu de notes laissées par le pharmacien au dossier médical en lien avec des problèmes reliés à la pharmacothérapie identifiés dans les outils cliniques. Le pharmacien documente peu ses interventions au dossier médical.