

***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 3 juillet 2018

Section du dépôt légal

Intérêt des nouveaux traitements dans la prise en charge du myélome multiple

Élisabeth Hébert^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., BCOP

¹Pharmacienne, Hôpital général juif, Montréal, Québec (Québec) Canada;

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

Reçu le 19 avril 2018; Accepté après révision le 1^{er} mai 2018

À ce jour, le myélome multiple est encore une maladie incurable. Bien que le nombre de cas semble être stable au fil des années, l'amélioration substantielle de la survie des patients qui en sont atteints provoque une augmentation apparente de sa prévalence grâce aux nouvelles thérapies¹. Ainsi, les professionnels de la santé rencontreront de plus en plus de patients atteints de cette maladie. Le cours naturel de la maladie est tel que les patients traités feront une ou plusieurs rechutes ou encore que le mal deviendra réfractaire au traitement en cours. Le pharmacien aura alors certainement un rôle à jouer dans le choix d'une nouvelle ligne de traitement pour ces patients, mais aussi dans la gestion des effets secondaires.

L'article de Lemieux présente les plus récentes thérapies approuvées pour le traitement du myélome multiple (carfilzomib, ixazomib, daratumumab, élotuzumab et panobinostat)². On y retrouve en détail les données sur l'efficacité et l'innocuité de ces nouveaux agents ainsi qu'une description des populations à l'étude. La lecture de l'article permet de cerner clairement les différences entre les populations étudiées et d'avoir ainsi un regard critique face aux résultats obtenus de ces études de phase III, puisque ceux-ci ne permettent pas la comparaison directe entre eux. Compte tenu de la nature hétérogène de la maladie, il est difficile d'établir une classification simple des options de traitement lors d'une maladie réfractaire ou récidivante. Il faut prendre en considération la tolérance et l'efficacité des thérapies antérieures subies par le patient ainsi que l'état de celui-ci au moment du choix de la thérapie.

Plusieurs revues de littérature et lignes directrices émettent des recommandations de thérapies selon les différents contextes cliniques (traitement initial, lors de rechute ou réfractaire; admissibilité à la greffe autologue et comorbidités; cytogénétique présentant un risque élevé)³⁻⁷ mais la séquence optimale de traitement est encore inconnue à ce jour. Les recommandations préconisent donc l'usage de la mesure de maladie minimale résiduelle, surtout dans le cadre d'études cliniques⁵. De plus, la stratification du risque selon la présence d'anomalies cytogénétiques est désormais prise en considération dans le choix du traitement à privilégier, mais les données probantes ne l'appuient pas encore de façon formelle^{8,9}. Ainsi, il n'existe pas un seul régime thérapeutique optimal pour tous les patients, et

l'individualisation du traitement doit être effectuée à l'aide des données cliniques disponibles.

Outre ces questions cliniques encore en suspens, la recherche sur le traitement du myélome multiple continue de faire son chemin, et de nouveaux mécanismes d'action sont présentement à l'étude, dont l'inhibition sélective des exportations nucléaires (selinexor) et l'inhibition de la protéine antiapoptotique BCL-2 (venetoclax)³. De plus, l'usage des lymphocytes T à récepteur chimérique ouvre la porte à de nombreuses possibilités de traitement, selon les antigènes ciblés (CD38, CD138, SLAMF7, *kappa-light chain*, BCMA)^{10,11}. La recherche n'en est encore qu'à un stade préliminaire, mais force est de constater qu'un grand espoir réside dans cette nouvelle approche de traitement.

L'article de M. Lemieux aborde également le point de vue de la pharmacoeconomie entourant le traitement du myélome multiple². Tout comme la plupart des nouvelles thérapies récemment approuvées pour le traitement du cancer, le prix de ces nouvelles molécules est exorbitant, et la situation empire du fait que celles-ci s'utilisent principalement en combinaison et de façon continue pour l'obtention du contrôle de la maladie¹².

À ce jour, le contexte économique du Québec et du Canada ne permet pas l'usage universel de ces nouvelles thérapies, compte tenu du fardeau économique qu'elles feraient peser sur l'ensemble du budget de la santé. De plus, les lignes directrices présentement publiées ne prennent pas en considération l'impact économique dans l'énoncé des différentes lignes de traitement possibles, si bien qu'il est difficile de proposer des choix thérapeutiques en fonction de données probantes qui prennent en compte les facteurs économiques¹².

Dans ma pratique, je remarque que l'accès à ces nouveaux traitements se fait soit par l'entremise d'un programme de compassion, d'études cliniques ou d'une assurance privée. L'avenir nous dira si l'accès à ces molécules s'élargira grâce à une révision de leurs coûts résultant d'une négociation avec les instances gouvernementales ou d'une concurrence commerciale entre les différents agents thérapeutiques. Idéalement, les études à venir devraient inclure dans leur méthodologie une évaluation économique du choix du comparateur ainsi qu'une analyse des coûts-efficacité et coûts-utilité dans leurs objectifs secondaires de manière

à mettre en lumière l'impact de ces nouvelles avenues thérapeutiques sur le devenir des patients.

Financement

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

Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. L'auteur a déclaré avoir obtenu des honoraires de la compagnie Roche (Genentech).

Références

1. Statistique Canada. Tableau 103-0553 - Nouveaux cas et taux normalisé selon l'âge de cancer primitif de 1991 (d'après le fichier des totalisations du RCC de août 2015), selon le type de cancer et le sexe, Canada, provinces et territoires, annuel, CANSIM (base de données). [en ligne] : <http://www5.statcan.gc.ca/cansim/a26?lang=fr&id=1030553> (site visité le 18 avril 2018).
2. Lemieux P. Nouveautés thérapeutiques pour le traitement du myélome multiple. *Pharmactuel* 2018;51:78-87.
3. Orlowski RZ, Lonial S. Integration of novel agents into the care of patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2016;22:5443-52.
4. Moreau P. How I treat myeloma with new agents. *Blood* 2017;130:1507-13.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. [en ligne] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf (site visité le 18 avril 2018).
6. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H et coll. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl.4):iv52-61.
7. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O et coll. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016;3:1005-17.
8. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC et coll. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127:2955-62.
9. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J* 2015;5:e365.
10. Mikkilineni L, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma. *Blood* 2017;130:2594-602.
11. Kumar SK, Anderson KC. Immune therapies in multiple myeloma. *Cancer Res* 2016;22:5453-60.
12. Rajkumar SV, Harousseau L. Next-generation multiple myeloma treatment: a pharmacoeconomic perspective. *Blood* 2016;128:2757-64.

Évaluation de l'effet protecteur d'une exposition élevée ou faible aux statines sur l'incidence de démence de type Alzheimer selon le sexe et l'ethnie

Catherine Pagé Béchard^{1,3}, Pharm.D., M.Sc., Sophie Lachapelle^{1,4,5}, Pharm.D., M.Sc.,
Véronique Bédard^{1,6,7}, Pharm.D., M.Sc.

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

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

³Pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé, Laval (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Hôpital Notre-Dame-de-Fatima, La Pocatière (Québec) Canada;

⁵Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁶Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

⁷Pharmacienne, Hôpital d'Asbestos, Asbestos (Québec) Canada

Reçu le 18 juillet 2017; Accepté après révision par les pairs le 26 février 2018

Titre : *Sex and race differences in the association between statin use and the incidence of Alzheimer disease.* JAMA Neurol 2017;74:225-32¹.

Auteurs : Zissimopoulos JM, Barthold D, Brinton RD, Joyce G.

Commanditaires : L'étude a été financée par le National Institute on Aging du National Institutes of Health ainsi que par le fonds de recherche Zumberge de l'University of Southern California. Les sources de financement n'ont joué aucun rôle dans la conception et le déroulement de l'étude ou l'interprétation des résultats.

Cadre de l'étude : Les statines font partie des classes de médicaments les plus prescrites au Canada². Les données probantes appuyant leur utilisation en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires et leur profil d'innocuité favorable font des statines des agents grandement utilisés. Leur mécanisme d'action principal est la diminution des lipoprotéines de basse densité et de l'apolipoprotéine B par l'inhibition de l'enzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase. D'autres effets des statines, tels que l'augmentation des lipoprotéines de haute densité et la diminution du stress oxydatif grâce à des propriétés pléiotropes, pourraient également expliquer l'efficacité de ces molécules³. Des spécialistes ont émis l'hypothèse qu'un lien existerait entre un niveau élevé de cholestérol total et la formation de plaques amyloïdes associées à la maladie d'Alzheimer⁴. Des études à répartition aléatoire et observationnelles ont tenté d'évaluer cette hypothèse; certaines ont démontré un effet préventif des statines sur la démence, alors que d'autres ont révélé un effet plutôt neutre ou négatif⁵⁻⁹. Une récente revue systématique Cochrane a exposé des données probantes de bonne qualité soutenant que la prise de statines à un âge avancé n'avait démontré aucune vertu préventive de la démence¹⁰. D'autre part, le fardeau financier est non négligeable; les coûts engendrés par la maladie d'Alzheimer et les troubles cognitifs connexes pourraient s'élever jusqu'à 153 milliards de dollars en 2038 au Canada¹¹. Le but des auteurs de l'étude analysée ici était de comparer les taux de diagnostics d'Alzheimer selon une exposition élevée ou faible aux statines et possiblement de déterminer les caractéristiques des patients qui bénéficieraient du traitement.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective qui s'est déroulée de 2006 à 2013. La collecte d'information a été effectuée à partir des réclamations administratives d'un échantillon de 20 % de bénéficiaires du programme *Medicare* aux États-Unis. Le but était de comparer le taux de diagnostics d'Alzheimer entre des patients intensément et faiblement exposés aux statines. La période d'exposition s'est étendue de 2006 à 2008 et les diagnostics ont été évalués de 2009 à 2013. L'étude a été approuvée par les comités de révision de l'University of Southern California et du National Bureau of Economic Research. Un modèle de risques proportionnels de Cox a été utilisé dans le but d'établir la relation entre l'utilisation de statines et les diagnostics d'Alzheimer. Des courbes de Kaplan-Meier ainsi que des modèles de résidus de Schoenfeld ont également été utilisés. Les analyses statistiques effectuées selon la méthode d'appariement *Coarsened Exact Matching* ont tenté de contrôler les variables potentiellement confondantes pouvant être présentes de façon inégale entre les groupes exposés faiblement et fortement aux statines uniquement pour l'analyse des objectifs secondaires. Les variables utilisées étaient l'âge, le sexe, l'ethnie, la région, les années depuis le diagnostic de dyslipidémie, le niveau d'éducation et l'état de santé. Les analyses ont été effectuées sur la cohorte entière et répétées en fonction des variables suivantes : sexe et ethnicité.

Patients : Les patients ont été sélectionnés à partir des services de statines (simvastatine, atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pitavastatine, pravastatine et rosuvastatine) entre 2006 et 2012. En janvier 2006, ils devaient avoir atteint au

moins 65 ans, avoir reçu un diagnostic d'hyperlipidémie et bénéficier du programme *Medicare* depuis au moins deux ans au moment de l'inclusion. Aucune précision n'était apportée quant à la façon dont l'échantillon de 20 % des bénéficiaires du programme avait été choisi. Les non-utilisateurs de statines étaient exclus, de même que les patients ayant reçu un diagnostic de maladie d'Alzheimer avant 2009. Les patients devaient être des « utilisateurs de statines », dénomination désignant ceux qui avaient reçu au moins deux ordonnances de statines entre 2006 et 2012.

Interventions : L'intervention étudiée concernait l'exposition à une statine, laquelle était classée en deux catégories, soit une exposition élevée ou faible. Un participant se situait dans la catégorie élevée si le nombre de jours de service de statines, pendant deux des trois années suivantes, soit 2006, 2007 ou 2008, équivalait au moins au 50^e percentile du nombre de jours de statines renouvelées. Le nombre de jours correspondant au 50^e percentile n'était pas explicité dans l'étude. Les individus ayant fait une utilisation de statine inférieure au 50^e percentile étaient classés dans la catégorie de faible utilisation. Les auteurs ont précisé que le niveau d'exposition, qu'il soit faible ou élevé, variait peu entre les périodes d'évaluation de l'objectif clinique principal, soit de 2006 à 2008 et de 2009 à 2013. L'exposition aux quatre statines les plus utilisées, c'est-à-dire la simvastatine, l'atorvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine, a été évaluée de façon indépendante.

Points évalués : L'objectif principal de l'étude visait à mesurer la différence entre l'incidence de maladie d'Alzheimer selon l'importance de l'exposition à une statine (élevée ou faible). La variable permettant de mesurer l'objectif était un diagnostic de maladie d'Alzheimer à deux reprises entre 2009 et 2013. Cette donnée était déterminée par la présence du code 331.0 de la neuvième édition de l'*International classification of diseases*¹². Les objectifs secondaires visaient à évaluer l'association entre le degré d'exposition aux statines et la maladie d'Alzheimer selon le sexe, l'ethnie et le type de statine utilisée.

Résultats : La sélection initiale de l'échantillon de 20 % des bénéficiaires de *Medicare* a permis d'identifier 2 666 059 participants. De ceux-ci, près de 46 % ont été exclus sur la base du critère de non-utilisation de statines. Un autre 44 % a été exclu en raison de la présence d'une démence de type Alzheimer. Au final, la population à l'étude correspondait à 399 979 hommes ou femmes de différentes ethnies utilisant une statine. Les seules caractéristiques disponibles des patients selon leur degré d'exposition aux statines sont présentées au tableau I. Les femmes sont représentées en plus grande proportion (64,2 %) et la moyenne d'âge des participants était de 75,9 ans, avec une différence entre les deux groupes de 0,6 an. La grande majorité des personnes était d'origine caucasienne (77,6 %), suivies des Hispaniques (8,2 %), des Noirs (8,1 %) et d'autres ethnies (6,2 %). Quant aux comorbidités présentées, on remarque que dans le groupe fortement exposé aux statines, la proportion de troubles cardiovasculaires était légèrement supérieure. La simvastatine était la molécule la plus utilisée (62 % des femmes et 61 % des hommes). Le nombre de jours d'exposition à une statine était en moyenne de 278 jours par année pour l'ensemble des patients. Il est important de noter que cette valeur était plus faible chez les Hispaniques (254 jours pour les deux sexes) et les Noirs (255 jours pour les femmes et 254 jours pour les hommes) que chez les Blancs (282 jours pour les femmes et 284 jours pour les hommes). Les auteurs ont présenté peu de caractéristiques des patients en fonction des deux groupes d'exposition évalués. Ainsi, il est difficile de déterminer le degré de similarité entre ces groupes, malgré le fait que les auteurs attestent cette similarité.

Entre 2009 et 2013, l'incidence annuelle de démence de type Alzheimer rapportée dans la population à l'étude était de 1,72 % chez les femmes et 1,32 % chez les hommes. Ce taux d'incidence est plus faible chez les Caucasiens et les autres ethnies, alors qu'il était plus élevé dans la population noire et hispanique, tel que le démontre le tableau II.

Le résultat de l'analyse non ajustée de l'objectif principal a montré qu'une forte exposition à une statine de 2006 à 2008 a engendré une réduction du risque de développer la maladie d'Alzheimer de 10 % dans les cinq années suivantes, comparativement aux personnes moins exposées aux statines. La différence ajustée de l'incidence de maladie d'Alzheimer parmi les patients fortement exposés aux statines par rapport à ceux faiblement exposés dans la cohorte entière n'est pas rapportée de façon précise. Les résultats ajustés rapportent que chez les femmes, une exposition forte à une statine est

Tableau I. Caractéristiques des patients à l'étude

Caractéristiques	Exposition élevée (n = 162 922)	Exposition faible (n = 237 057)
Âge moyen (années)	75,9	
Moyenne de diplômés d'études secondaires (%)	74,4	
Score CMS-HCC moyen ^a	0,95	0,91
Comorbidités (%)		
Démence autre qu'Alzheimer	9,7	9,1
Antécédent d'infarctus du myocarde	8,2	6,6
Diabète	48,7	45,6
Antécédent d'accident cérébrovasculaire	18,7	17,4
Hypertension	93,5	90,7
Fibrillation auriculaire	17,2	14,7

Abréviations : CMS-HCC : Centers for Medicaid and Medicare Services - Hierarchical Condition Category

^aLe score CMS-HCC est un outil utilisé aux États-Unis par les compagnies d'assurance afin de prédire les coûts médicaux en attribuant un score basé sur les informations démographiques et le statut de santé des patients (plus le score est élevé, plus le nombre de comorbidités est élevé)

associée à une diminution de 15 % du risque d'avoir un diagnostic de maladie d'Alzheimer par rapport à une exposition faible (rapport de risque instantané [RRI] : 0,85; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,82-0,89, $p < 0,001$). Une diminution de ce risque de l'ordre de 12 % a été constatée chez les hommes (RRI : 0,88; IC 95 % : 0,83-0,93, $p < 0,001$) et ce risque variait selon l'ethnie. Les principaux résultats des objectifs secondaires de l'étude sont présentés au tableau III.

Tableau II. Principaux résultats de l'incidence de la maladie d'Alzheimer selon le sexe et l'ethnie^a

	Incidence maladie d'Alzheimer (%)
Selon le sexe	
Femmes	1,72
Hommes	1,32
Selon le sexe et l'ethnie	
Femmes	
Caucasiennes	1,64
Hispaniques	2,29
Noires	2,11
Autres ethnies	1,37
Hommes	
Caucasiens	1,23
Hispaniques	1,86
Noirs	1,94
Autres ethnies	1,29

^aAdapté du tableau II de Zissimopoulos et coll.¹

Tableau III. Comparaison de la diminution du risque d'incidence de la maladie d'Alzheimer entre les patients fortement et faiblement exposés à une statine en fonction du sexe, de l'ethnie et du type de statine^{a,b}

	RRI (IC 95 %)	Valeur p
Selon le sexe		
Femmes	0,85 (0,82 – 0,89)	< 0,001
Hommes	0,88 (0,83 – 0,93)	< 0,001
Selon le sexe et l'ethnie		
Femmes		
Caucasiennes	0,86 (0,82 – 0,89)	< 0,001
Hispaniques	0,88 (0,77 – 1,01)	0,06
Noires	0,82 (0,73 – 0,92)	< 0,001
Hommes		
Caucasiens	0,89 (0,84 – 0,95)	< 0,001
Hispaniques	0,71 (0,58 – 0,88)	0,001
Noirs	0,86 (0,69 – 1,07)	0,18
Selon le sexe et le type de statine		
Femmes		
Simvastatine	0,85 (0,81 – 0,90)	< 0,001
Atorvastatine	0,82 (0,77 – 0,87)	< 0,001
Pravastatine	0,82 (0,71 – 0,95)	0,01
Rosuvastatine	0,83 (0,70 – 0,97)	0,02
Hommes		
Simvastatine	0,87 (0,80 – 0,94)	0,001
Atorvastatine	0,90 (0,82 – 0,99)	0,02
Pravastatine	0,78 (0,63 – 0,97)	0,03
Rosuvastatine	0,90 (0,70 – 1,16)	0,40

Abréviations : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; RRI : rapport de risque instantané

^aAdapté du tableau III de Zissimopoulos et coll.¹

^bRésultats selon les rapports de risque instantané démontrant le risque qu'ont les patients fortement et faiblement exposés aux statines de développer une démence de type Alzheimer de 2009 à 2013 (résultats ajustés selon l'âge, le sexe, l'ethnie, la région, le nombre d'années depuis le diagnostic de dyslipidémie, le niveau d'éducation et l'état de santé).

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement ? Ne s'applique pas dans le contexte d'une étude observationnelle.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? OUI. Les conclusions rapportées portent sur les 399 979 patients de l'étude qui ont été observés de 2006 à 2009.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? Ne s'applique pas. Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective dans laquelle les bénéficiaires ont été évalués sur une période moyenne de 7,2 ans.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? Ne s'applique pas. À noter qu'il peut y avoir une confusion au sujet de la détermination du degré d'exposition aux statines. On ne peut exclure une erreur de classification de cette exposition, qui introduit un biais d'information. Un même patient pourrait avoir utilisé une des statines selon une exposition élevée pendant une certaine période, puis l'avoir abandonnée pour une autre statine prise pendant une durée plus courte, ce qui pourrait être catégorisé comme étant une faible exposition.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? NON.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? Il est difficile d'évaluer la similarité entre les groupes. Le tableau des statistiques descriptives présenté dans l'article rapporte les caractéristiques des patients selon le sexe et l'ethnie et non selon le degré d'exposition aux statines, malgré le fait que ce dernier critère soit important pour répondre à l'objectif principal de l'étude. Les auteurs mentionnent que les utilisateurs de statines avaient des variables confondantes similaires lorsqu'on les comparait selon leur degré d'exposition. Toutefois, il est impossible de conclure que les groupes sont comparables, puisque des informations non consignées dans la base de données administrative peuvent différer entre les groupes. Des variables qui n'ont pas été mesurées, telles que la dose de statine utilisée, la prise d'autres médicaments ou l'indice de masse corporelle, peuvent ne pas être comparables, ce qui limite la généralisation des résultats en raison de l'introduction d'éléments confondants.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? NON. La nature rétrospective de l'étude ne permettait aucun contrôle portant sur l'environnement des patients.
QUELS SONT LES RÉSULTATS ?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? Les auteurs rapportent que les patients plus fortement exposés à une statine ont, de façon relative, 10 % moins de risque d'avoir un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Chez les femmes, la diminution relative du risque d'avoir un tel diagnostic dans les cinq années suivantes en étant fortement exposées à une statine comparativement aux femmes faiblement exposées durant une durée moyenne de 7,2 ans est de 15 %. Chez les hommes, cette diminution relative se chiffre à 12 %. Il n'est pas possible de calculer la diminution du risque absolu en raison du fait que l'incidence de maladie d'Alzheimer n'est pas rapportée de façon précise pour l'ensemble des patients fortement exposés aux statines par rapport à ceux faiblement exposés, mais cette diminution du risque absolu semble faible. Les hommes hispaniques et les femmes noires étaient les deux groupes qui ont le plus bénéficié d'une exposition élevée aux statines par rapport à une exposition faible avec une diminution relative du risque de l'ordre respectivement de 29 % et de 18 %. Au contraire, les hommes caucasiens semblent être ceux qui en bénéficiaient le moins avec une diminution relative du risque de l'ordre de 11 %. Les hommes noirs et les femmes hispaniques étaient les deux groupes pour lesquels la diminution de l'incidence n'était pas statistiquement significative.
Quelle est la précision de l'effet évalué ? Pour le résultat de l'objectif principal mentionné plus haut, la précision est inconnue, puisqu'aucun intervalle de confiance n'est rapporté. Concernant les résultats des objectifs secondaires, les intervalles de confiance étaient assez étroits, tels que le rapporte le tableau III, ce qui indique que l'effet évalué était relativement précis.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES ?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ? NON. Les caractéristiques des patients selon le statut d'exposition sont très peu détaillées, il est donc impossible de savoir s'il existe un lien causal dans l'association qui a été décelée. De plus, le manque d'information sur les autres variables confondantes possibles empêche l'extrapolation des résultats à la population vieillissante actuelle. Les résultats ne sont donc pas applicables en pratique, d'autant plus que l'effet absolu semble très faible.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ? OUI/NON. Le choix de l'incidence de la maladie d'Alzheimer comme objectif à évaluer était adéquat. Compte tenu que l'incidence de la maladie est plus élevée dans le groupe des non-utilisateurs de statines (1,99 %), il aurait été intéressant de présenter les caractéristiques de ces patients conjointement avec celles des faibles et des grands utilisateurs et d'analyser l'incidence de la maladie en comparant ces différents groupes. Pour ce faire, il aurait fallu user de méthodes statistiques permettant un certain contrôle du biais d'indication d'utilisation d'une statine, tel qu'un score de propension. En effet, la statine étant utilisée tant en prévention qu'en traitement pour de multiples indications, les caractéristiques d'un non-utilisateur de statines peuvent grandement varier de celles d'un utilisateur de statines. La comparaison de ces deux groupes aurait permis de mettre en perspective l'effet de l'utilisation des statines.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ? NON. Les résultats sont statistiquement significatifs, mais compte tenu de la nature observationnelle de cette étude, un lien causal ne peut être établi. Les effets bénéfiques de l'exposition à une statine sur l'incidence de la maladie d'Alzheimer, si faibles soient-ils, pourraient être cliniquement très intéressants. Il n'est cependant pas possible de conclure que les statines diminuent l'incidence de la maladie d'Alzheimer compte tenu de plusieurs éléments potentiellement confondants qui restent inconnus et qui peuvent expliquer en partie les résultats obtenus.

Discussion

L'étude réalisée par les épidémiologistes Zissimopoulos et collaborateurs a tenté de préciser l'association entre l'exposition élevée à une statine et la réduction du risque d'avoir un diagnostic d'Alzheimer. La relation biologique rationnelle entre le franchissement de la barrière hématoencéphalique par les statines selon leur lipophilie et leur effet respectif sur le cholestérol et donc sur les plaques amyloïdes s'avère être le pilier justifiant l'intérêt porté à ce sujet³. À notre connaissance, cette étude est la seule à ce jour à évaluer la diminution de l'incidence de la maladie d'Alzheimer selon l'exposition à différentes statines des personnes d'ethnie et de sexe différents.

Les résultats démontrent un effet statistiquement significatif d'une exposition élevée à la simvastatine, à l'atorvastatine et à la pravastatine sur la diminution de l'incidence de la maladie d'Alzheimer dans l'ensemble des patients étudiés et à la rosuvastatine chez les femmes. Toutes les ethnies ont pu bénéficier de l'exposition élevée à une statine sur l'incidence d'Alzheimer, sauf les hommes noirs et les femmes hispaniques. Ces résultats s'avèrent toutefois discutables compte tenu de plusieurs faiblesses méthodologiques.

Mentionnons d'abord les points forts de l'étude. La question de recherche était clairement libellée et pertinente vu la controverse entourant l'effet des statines pour la prévention de la maladie d'Alzheimer, basée sur les précédentes études

observationnelles et à répartition aléatoire⁵⁻⁹. La taille de l'échantillon de la cohorte proche des 400 000 patients est une force importante de l'étude. L'objectif clinique principal a été mesuré à l'aide de la neuvième révision du système de codification de la *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes*¹². Cet outil semble approprié vu sa haute sensibilité et sa spécificité pour déterminer les diagnostics de démence^{12,13}. Par ailleurs, toute préoccupation d'ordre éthique, tant sur le plan du financement que des conflits d'intérêts, peut être écartée.

Au sujet des points faibles, une attention particulière doit être portée à la méthode de sélection des patients. Les auteurs ont mentionné dans la discussion que l'hyperlipidémie justifiait la prise de statine par les patients. Toutefois, ce critère d'inclusion n'a pas été explicitement mentionné dans la méthodologie de l'étude. On constate donc un biais d'admission puisque, par rapport à la population source, la probabilité que ces patients soient atteints de la maladie d'Alzheimer est plus forte, compte tenu des données probantes qui disent que des niveaux élevés de cholestérol sont associés à un risque plus élevé de démence Alzheimer¹⁴. D'ailleurs, les résultats laissent présumer que les patients de la population source couraient un risque de base plus élevé de développer la maladie que la population en général. En effet, l'exclusion d'environ 40 % des patients de l'étude en raison d'un diagnostic préexistant de maladie d'Alzheimer diffère grandement de la prévalence de maladie d'Alzheimer qui s'avère être de 10 % dans la population américaine âgée d'au moins 65 ans¹⁵.

Ensuite, la définition du degré d'exposition soulève quelques interrogations. La définition de faible exposition pouvait inclure des patients ayant régulièrement pris une statine, c'est-à-dire qu'ils remplissaient les mêmes critères que les patients soumis à une exposition élevée, mais après 2008, de même que d'autres n'ayant pris qu'un minimum de statines, soit deux services au cours des années 2006 à 2012. Ainsi, si un patient développe la maladie d'Alzheimer après la même durée totale d'exposition à une statine, mais qu'il est classé dans un groupe différent simplement en raison du moment de l'exposition, ceci entraîne un biais de temps immortel. L'un des biais majeurs est celui de la performance en raison du croisement des groupes, puisque des patients ont pu être exposés à différentes statines durant la période de temps étudiée et ainsi être analysés dans plusieurs groupes différents. Ceci engendre un nombre beaucoup plus important d'expositions que le nombre de patients à l'étude, ce qui augmente la possibilité d'obtenir un résultat significatif dans l'analyse des données. Dans ce cas, les résultats significatifs concernant la simvastatine et l'atorvastatine peuvent faire penser à une efficacité supérieure des statines lipophiles comparativement aux statines hydrophiles. Toutefois, la différence importante entre le nombre de patients inclus dans les groupes (444 134 patients pour les molécules lipophiles et 142 974 patients pour les molécules hydrophiles) limite l'interprétation de l'effet. Il est fort probable que la taille de l'échantillon des utilisateurs de molécules hydrophiles n'était pas suffisante pour permettre de démontrer un résultat statistiquement significatif et de généraliser les résultats de l'étude. De plus, la dose de statine utilisée n'a pas fait l'objet de cette recherche. Il s'agit cependant d'une variable confondante pour laquelle le manque d'information pourrait introduire un biais d'information. Le nombre de visites chez le médecin est également une variable pouvant introduire

un biais de constatation de l'exposition, compte tenu du diagnostic de la maladie d'Alzheimer qui doit être fait par un professionnel de la santé expérimenté. Les patients plus fidèles à leur traitement à la statine pourraient être moins malades et donc avoir moins besoin de consulter le médecin. Il est aussi possible qu'un ou plusieurs patients aient passé de l'assurance *Medicare* à une assurance privée, ce qui aurait causé une perte au suivi par l'impossibilité de retrouver le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Ce problème administratif potentiel n'a pas été pris en compte dans l'étude. En outre, un biais de rapport des résultats est reconnaissable, puisque les auteurs associent l'incidence supérieure de la maladie d'Alzheimer observée chez les Noirs et les Hispaniques à leur plus faible statut d'exposition aux statines. Le lecteur doit être vigilant, car la fréquence de la maladie d'Alzheimer chez les Noirs et les Hispaniques aux États-Unis est reconnue comme étant d'emblée plus élevée par rapport au reste de la population ayant atteint ou dépassé 65 ans¹⁵.

Du point de la relation biologique rationnelle, les plaques amyloïdes associées à la maladie d'Alzheimer se forment sur une période de temps prolongée. La mesure de l'exposition aux statines proche du développement de la maladie limite les conclusions qui pourraient être tirées de l'effet de cette classe de médicaments sur l'incidence de la maladie d'Alzheimer. Une exposition cumulative sur plusieurs années, donc une mesure plus tardive des résultats, aurait probablement été plus appropriée. Le recueil des taux de cholestérol sanguins aurait également permis d'appuyer l'hypothèse du mécanisme d'action des statines sur la formation des plaques amyloïdes.

Au sujet de l'analyse statistique, une critique peut être émise à l'égard de l'utilisation de la méthode d'appariement *Coarsened Exact Matching*. Comparativement au score de propension, ce test permet un ajustement des résultats plus facile et rapide, ce qui peut en affecter la validité¹⁶. De plus, pour améliorer la validité des résultats obtenus par les analyses statistiques effectuées, les auteurs ont inclus certaines variables potentiellement confondantes dans l'analyse. Toutefois, la collecte d'information au moyen d'une base de données administrative peut tout de même limiter l'accès à certaines des caractéristiques qui pourraient influencer l'effet du traitement sur l'incidence de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, certains facteurs de risque reconnus par la Société Alzheimer du Canada n'ont pas été pris en compte dans les analyses. On cite notamment les antécédents familiaux ou génétiques de démence, la présence du gène ApoE4, les antécédents personnels de maladies neurologiques et de traumatisme crânien¹¹. Le stade de la maladie au moment de son diagnostic et les autres traitements hypolipémiants n'ont pas été précisés. Ces informations auraient permis de mieux qualifier la population à l'étude et auraient été intéressantes pour évaluer la validité externe. D'autre part, il est important de noter que le changement de la statine que prend le patient est une variable confondante pouvant varier dans le temps, qui n'a pas été prise en compte dans les analyses statistiques. Un calcul de taille d'échantillon aurait aussi été souhaitable pour l'évaluation de l'atteinte de la puissance statistique, quoique l'obtention de résultats statistiquement significatifs avec la faible différence observée dans les incidences rapportées fait penser que l'échantillon était de taille suffisante.

Enfin, compte tenu de ces biais majeurs, on ne peut conclure qu'une statine en particulier ait un effet protecteur sur la maladie d'Alzheimer. L'impossibilité d'établir de comparaison entre les caractéristiques du groupe fortement exposé et celui faiblement exposé ne permet pas de conclure que les groupes étaient semblables et que la différence observée dans l'incidence de la maladie d'Alzheimer peut s'expliquer par une exposition plus importante aux statines. Cette étude n'apporte pas de données probantes suffisamment convaincantes pour justifier une modification des pratiques actuelles des soins pharmaceutiques en matière de prévention de la démence.

Les résultats obtenus confirment les données de la littérature sur le sujet, qui remontent au début des années 2000. À ce moment-là, une étude de cohorte a observé une réduction de la prévalence de la maladie d'Alzheimer de près de 70 % chez les patients utilisateurs d'une statine¹⁷. À la même période, une étude cas-témoins avait démontré une diminution de 71 % du risque relatif de recevoir un diagnostic de démence de type Alzheimer par les patients utilisateurs d'une statine¹⁸. Par la suite, trois revues systématiques portant principalement sur ces deux études ainsi que les études observationnelles subséquentes n'ont pu montrer qu'un faible avantage, voire un effet presque nul, sur la prévention à long terme¹⁹⁻²¹. Les auteurs ont rapporté que ces études étaient sujettes à plusieurs biais, dont celui d'indication, puisque les statines étaient prescrites pour une condition intimement liée au risque de développer une démence de type Alzheimer, par exemple à la suite d'un événement cardiovasculaire¹⁴. Ils notent également l'hétérogénéité non négligeable entre les études. En conséquence, la méta-analyse de Cochrane citée plus haut n'a choisi d'inclure que des études à répartition aléatoire et contrôlées par placebo qui étudiaient la prise de statine à long terme par une population exposée à un risque de démence¹⁰. En s'appuyant sur les données fournies par les deux plus grosses études, le groupe a conclu que les données probantes ne démontraient pas d'effet préventif de la prise de statines sur la détérioration de la fonction cognitive. De façon générale, les études à répartition aléatoire contrôlées exclues de cette méta-analyse ne montraient pas non plus d'effet protecteur des statines sur la démence⁵⁻⁹.

Donc, les résultats de l'étude observationnelle de Zissimopoulos et de ses collaborateurs abondent dans le même sens que les connaissances précédentes sur le sujet. Les études à répartition aléatoire n'ont pas démontré d'avantages des statines sur la prévention de la maladie

d'Alzheimer. Les études observationnelles démontrant des avantages étaient sujettes à de nombreux biais, tout comme celle de Zissimopoulos et de ses collaborateurs.

Conclusion

L'étude a tenté de mettre en évidence la différence entre le statut d'exposition aux statines et leur effet respectif sur l'incidence de la maladie d'Alzheimer selon le sexe et l'ethnie des patients. En raison des limites soulevées, on ne peut pas conclure à un effet protecteur supérieur de l'exposition élevée à une statine par rapport à une exposition faible sur la prévention de la démence de type Alzheimer. Il faudrait d'abord qu'une étude observationnelle de grande envergure démontre de façon plus convaincante que des caractéristiques préventives existent pour qu'une évaluation des différences entre les types de statines puisse avoir une portée clinique pertinente. Il serait également intéressant que de futures études prospectives se penchent sur les effets protecteurs des statines en prévention primaire de la maladie d'Alzheimer.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours *Communication scientifique* du programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables et collaborateurs ainsi que Mme Isabelle Racine, pharmacienne au Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, pour son aide dans la révision du manuscrit. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Zissimopoulos JM, Barthold D, Brinton RD, Joyce G. Sex and race differences in the association between statin use and the incidence of Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2017;74:225-32.
2. Statistique Canada. Consommation de médicaments sur ordonnance chez les Canadiens de 6 à 79 ans. [en ligne] <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2014006/article/14032-fra.pdf> (site visité le 19 mars 2017).
3. Barone E, Domenico FD, Butterfield DA. Statins more than cholesterol lowering agents in Alzheimer disease: their pleiotropic functions as potential therapeutic targets. *Biochemical pharmacology*. 2014;88:605-16.
4. Kivipelto M, Solomon A. Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease - epidemiological evidence. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;185:50-7.
5. Heart protection study collaborative group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
6. Sano M, Bell KL, Galasko D, Galvin JE, Thomas RG, van Dyck CH et coll. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology* 2011;77:556-63.
7. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW et coll. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010;74:956-64.
8. Sparks DL, Kryscio RJ, Sabbagh MN, Connor DJ, Sparks LM, Liebsack C. Reduced risk of incident ad with elective statin use in a clinical trial cohort. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:416-21.
9. Simons M, Schwarzler F, Lutjohann D, von Bergmann K, Beyreuther K, Dichgans J et coll. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol* 2002;52:346-50.
10. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. The Cochrane database of systematic review 2016;Cd003160.
11. Société Alzheimer du Canada 2010. Raz-démarée : Impact de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada. [en ligne] http://www.alzheimer.ca/~media/Files/national/Advocacy/ASC_Rising_Tide_Exec_summary_f.pdf (site visité le 19 mars 2017).
12. World health organization. Classification of diseases (ICD). [en ligne] <http://www.who.int/classifications/icd/en/> (site visité le 15 juin 2017).
13. Quan H, Li B, Saunders LD, Parsons GA, Nilsson CI, Alibhai A et coll. Assessing validity of ICD-9-CM and ICD-10 administrative data in recording clinical conditions in a unique dually coded database. *Health Serv Res* 2008;43:1424-41.
14. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GY, MacKnight C, Sadvnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 2008;178:548-56.
15. Alzheimer's association. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2017;13:325-73.
16. Iacus S, King G, Porro G. Causal inference without balance checking: Coarsened exact matching. *Political Analysis* 2012;20:1-24.
17. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000;57:1439-43.
18. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-31.
19. Song Y, Nie H, Xu Y, Zhang L, Wu Y. Association of statin use with risk of dementia: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:817-24.
20. Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:345-58.
21. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS. Statins and cognition: A systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1213-21.

Étude POLLUX : le daratumumab en combinaison avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple réfractaire

Vanessa King^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Marianne Boulé^{1,3}, Pharm.D., M.Sc., Frédéric Charpentier^{1,4}, Pharm.D., M.Sc., Katia Handfield^{5,6}, Pharm.D., M.Sc.

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

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

³Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁴Résident en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

⁶Clinicienne associée, Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 15 juillet 2017; accepté après révision par les pairs le 2 mars 2018

Titre de l'article : *Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma.* N Engl J Med 2016;375:1319-31¹.

Auteurs : Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani N et coll.

Commanditaires : L'étude est soutenue par Janssen Research and Development. Ce groupe est responsable d'établir le protocole de recherche de l'étude et de faire l'analyse statistique, plus spécifiquement en ce qui concerne la compilation et la gestion des données.

Cadre de l'étude : Le myélome multiple est un cancer caractérisé par la prolifération de plasmocytes malins dans la moelle osseuse². Depuis le début des années 2010, la survie de ces patients s'est beaucoup améliorée avec l'introduction de nouveaux agents, soit la thalidomide, le lénalidomide et le bortézomib³. Toutefois, la survie médiane demeure nettement inférieure chez les patients présentant un risque élevé, stade III selon l'*International staging system* révisé (R-ISS), soit 43 mois comparativement à 83 mois ou plus chez les patients ayant un stade I ou II R-ISS⁴⁻⁶. Le daratumumab est un anticorps monoclonal agissant sur le récepteur CD38, une protéine exprimée fortement à la surface des plasmocytes⁷. Selon des études in vitro, il entraînerait la mort de ces cellules tumorales de plusieurs façons : en activant le complément, en engendrant une cytotoxicité à médiation cellulaire et une phagocytose des cellules exprimant le CD38 de même qu'en tant qu'immunomodulateur⁸.

Les études de phase II, SIRIUS et GEN501, ont démontré l'efficacité du daratumumab en monothérapie pour traiter le myélome multiple récidivant ou réfractaire des patients ayant déjà présenté un échec à au moins deux lignes de traitement^{9,10}. Une cinquantaine d'études sont présentement en cours pour évaluer l'efficacité du daratumumab selon diverses combinaisons et lignes de traitement du myélome multiple¹¹.

Dans le cadre de l'étude POLLUX, les chercheurs évaluent l'efficacité du daratumumab lorsqu'il est combiné au lénalidomide et à la dexaméthasone pour des patients ayant reçu antérieurement au moins une ligne de traitement. Les sujets du bras comparateur recevaient le doublet lénalidomide et dexaméthasone, une combinaison approuvée au Québec en deuxième intention pour les patients ne pouvant pas recevoir le bortézomib^{12,13}.

Protocole de recherche : La publication est une analyse intermédiaire de l'étude ouverte, multicentrique et à répartition aléatoire de phase III menée auprès de patients atteints d'un myélome multiple récidivant, qui ont reçu antérieurement au moins une ligne de traitement. La répartition aléatoire dans les deux groupes parallèles a été faite selon un ratio 1:1 et stratifiée selon le nombre de lignes de traitement antérieures, le stade de la maladie et l'utilisation antérieure ou non de lénalidomide. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique indépendant de chaque site avant son démarrage. Le recrutement s'est déroulé de juin 2014 à juillet 2015.

Patients : Les patients inclus dans l'étude devaient avoir reçu un diagnostic de myélome multiple, avoir vu progresser la maladie selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG) et avoir reçu au moins un traitement antérieur pour le myélome multiple auquel ils avaient initialement répondu. Les patients n'étaient pas admissibles s'ils avaient cessé de prendre le lénalidomide pour des effets secondaires dans le passé ou s'ils souffraient d'un myélome multiple réfractaire au lénalidomide, défini comme une progression dans les 60 jours après la prise de cet agent immunomodulateur ou l'absence d'une réponse minimale avec cet agent. Les patients présentant une neutropénie (neutrophiles inférieurs ou égaux à $1,0 \times 10^9/L$), une anémie (hémoglobine inférieure ou égale à 75 g/L) et une thrombopénie (plaquettes inférieures à $75 \times 10^9/L$) n'étaient également pas admissibles, de même que ceux présentant une atteinte hépatique (définie comme une valeur égale ou supérieure à 2,5 fois la

limite supérieure de la normale pour l'aspartate transaminase, l'alanine transaminase ou la phosphatase alcaline ou à 1,5 fois la limite supérieure de la normale pour la bilirubine) et une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min).

Interventions : Le groupe témoin recevait le lénalidomide et la dexaméthasone alors que le groupe expérimental recevait en plus le daratumumab. Les patients recevaient le daratumumab à une dose de 16 mg/kg par voie intraveineuse, toutes les semaines pendant huit semaines (ce qui correspond aux cycles 1 et 2), puis toutes les deux semaines pendant 16 semaines (ce qui correspond aux cycles 3 à 6) et finalement toutes les quatre semaines. Les deux groupes de traitements recevaient le lénalidomide à une dose de 25 mg par voie orale du jour 1 à 21 de chaque cycle de chimiothérapie. La dose de lénalidomide était réduite à 10 mg si la clairance de la créatinine se situait entre 30 et 60 mL/min. Les patients du groupe expérimental recevaient 20 mg de dexaméthasone avant l'administration du daratumumab et 20 mg le lendemain en prévention des réactions liées à la perfusion, tandis que les patients du groupe témoin recevaient la dexaméthasone en une seule dose hebdomadaire de 40 mg. Les patients de plus de 75 ans ou ayant un indice de masse corporelle inférieur à 18,5 pouvaient recevoir une dose de dexaméthasone réduite de 20 mg à la discrétion de leur médecin traitant.

Points évalués : L'objectif primaire de cette étude visait à évaluer la survie sans progression (SSP). Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'intervalle de temps jusqu'à la progression, le taux de réponse globale, le taux de très bonne réponse partielle (TBRP) ou mieux (comprenant les TBRP, les réponses complètes [RC] et les réponses complètes strictes), le taux de réponse complète ou mieux (comprenant les RC et les réponses complètes strictes), le pourcentage de patients avec une maladie résiduelle minimale négative (MRM négative), l'intervalle de temps jusqu'à la réponse, la durée de la réponse, la survie globale et l'innocuité.

Résultats : Au total, 569 patients ont été répartis aléatoirement dans l'étude, soit 286 dans le groupe daratumumab en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone et 283 dans le groupe lénalidomide et dexaméthasone. La durée médiane du suivi des patients était de 13,5 mois au moment de l'analyse intermédiaire. Le taux de SSP à 12 mois était de 83,2 % dans le groupe expérimental (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 78,3-87,2) comparativement à 60,1 % dans le groupe témoin (IC 95 % : 54,0-65,7). Le rapport des risques [RR] pour la SSP au moment de l'analyse intermédiaire était de 0,37 dans le groupe daratumumab par rapport au groupe témoin (IC 95 % : 0,27-0,52; $p < 0,001$). L'effet bénéfique du traitement semble persistant dans l'ensemble des sous-groupes prédéfinis.

Le taux de réponse globale des patients ayant une réponse mesurable était significativement supérieur dans le groupe daratumumab comparativement au groupe témoin (92,9 % par rapport à 76,4 %; $p < 0,001$). Le taux de TBRP ou mieux était supérieur dans le groupe expérimental comparativement au groupe témoin (75,8 % par rapport à 44,2 %; $p < 0,001$). Le daratumumab a également démontré un avantage dans le taux de RC ou mieux (43,1 % par rapport à 19,2 %; $p < 0,001$). Bien que la mesure de la MRM soit encore peu utilisée en clinique, les auteurs ont rapporté un pourcentage de patients ayant une MRM négative (1 cellule tumorale par 10^4 globules blancs) plus élevé dans le groupe expérimental comparativement au groupe témoin (29 % par rapport à 8 %, $p < 0,001$). Les principaux résultats de l'étude sont résumés au tableau I.

En termes d'innocuité, les effets secondaires étaient similaires entre les groupes sauf pour les neutropénies, les diarrhées, les infections du système respiratoire et la toux, qui se sont produites à une plus grande fréquence d'au moins 10 % dans le groupe expérimental comparativement au groupe témoin. Il y avait plus de neutropénies de grade 3 ou 4 dans le groupe expérimental (51,9 %) que dans le groupe témoin (37 %). L'incidence de réactions liées à la perfusion (toux, dyspnée, vomissements) était de 47,7 % dans le groupe daratumumab, la majorité des réactions étant survenues lors de la première perfusion (92 %). La plupart des réactions étaient de grade 1 ou 2, toutefois, 15 patients (5,3 %) ont eu une réaction de grade 3.

Tableau I. Résultats concernant les patients ayant eu une réponse évaluable^a

Objectifs	Daratumumab (n = 281)	Témoin (n = 276)	Valeur de p
Réponse globale, n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)	< 0,001
Réponse complète ou mieux, n (%)	121 (43,1)	53 (19,2)	< 0,001
Réponse complète stricte, n (%)	51 (18,1)	20 (7,2)	ND
Réponse complète, n (%)	70 (24,9)	33 (12,0)	ND
Très bonne réponse partielle ou mieux, n (%)	213 (75,8)	122 (44,2)	< 0,001
Très bonne réponse partielle, n (%)	92 (32,7)	69 (25,0)	ND
Réponse partielle, n (%)	48 (17,1)	89 (32,2)	ND
Réponse minime, n (%)	5 (1,8)	26 (9,4)	ND
Maladie stable, n (%)	13 (4,6)	33 (12,0)	ND
Progression de la maladie, n (%)	0	4 (1,4)	ND
Seuil de maladie résiduelle minimale négative			
< 1 cellule tumorale / 10^4 globules blancs	29	8	< 0,001
< 1 cellule tumorale / 10^5 globules blancs	22	5	< 0,001
< 1 cellule tumorale / 10^6 globules blancs	10	2	< 0,001

Abréviations : ND : non disponible

^aAdapté de l'article original, permission obtenue du N Engl J Med^l

Grille d'analyse

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement ? OUI. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un ratio 1:1 et stratifiés selon le nombre de thérapies antérieures (une, deux ou trois, plus de trois), le stade de la maladie selon l'ISS (I, II ou III) au moment de la sélection des patients et l'utilisation antérieure de lénalidomide (oui ou non).
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? OUI.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? NON. Le suivi médian était de 13,5 mois au moment de cette analyse intermédiaire. Le suivi est toujours en cours. Les suivis d'évaluation de la réponse étaient prévus à chaque cycle (28 jours) pendant 18 mois, puis tous les deux cycles (56 jours) jusqu'à la progression de la maladie. Il est spécifié dans le protocole que les suivis à long terme seront faits jusqu'à ce qu'il y ait 334 décès. Un patient dans chaque groupe a été perdu au suivi au moment de l'analyse intermédiaire.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? OUI. L'objectif primaire de SSP était évalué selon une analyse en intention de traiter (ITT). Quant aux objectifs secondaires évaluant la réponse aux traitements, tel que l'exige l'IMWG, l'analyse intermédiaire porte uniquement sur les patients dont le stade de la maladie était mesurable à la visite de base ou à la visite subséquente, qui avaient reçu au moins un traitement et qui avaient eu au moins un suivi de leur maladie après la visite de base. L'analyse de l'innocuité a été réalisée chez tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? NON. L'étude est de type ouvert.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? OUI. Les deux groupes de traitement étaient similaires en ce qui concerne leurs caractéristiques de base, le stade de la maladie, le statut cytogénétique, le nombre de lignes de traitement antérieures et les traitements auxquels ils sont réfractaires.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? OUI et NON. L'étude offre très peu de données quant aux traitements reçus à l'extérieur du cadre de l'étude autant en termes de thérapies utilisées lors de rechutes que de traitements de soutien. Les lignes de traitements antérieures étaient similaires entre les deux groupes de traitements, mais il n'y a pas d'information concernant la durée et la séquence de ces traitements.
QUELS SONT LES RÉSULTATS ?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? À 13,5 mois, le daratumumab était associé à une augmentation de la SSP statistiquement significative de 63 % dans le groupe daratumumab comparativement au groupe témoin, ainsi que de 31,6 % de TBRP ou mieux que le groupe témoin. Il est trop tôt pour évaluer les effets sur la survie globale. Le taux de patients ayant une MRM négative, paramètre qui présente une corrélation avec la SSP, était également de trois à cinq fois supérieur dans le groupe daratumumab selon la définition utilisée ¹⁴ .
Quelle est la précision de l'effet évalué ? Le taux d'erreur alpha était fixé à 0,05. Une bonne précision des résultats a été obtenue étant donné l'étroitesse des intervalles de confiance.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES ?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ? OUI. Les caractéristiques de base des patients étudiés reflètent la pratique, dont l'âge médian de 65 ans et la distribution des stades selon l'ISS et l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Ces patients avaient préalablement reçu des traitements couramment recommandés au Canada, notamment une combinaison de bortézomib, de cyclophosphamide, de thalidomide avec ou sans dexaméthasone ^{15,16} . Les doses et le schéma posologique du lénalidomide et du bortézomib sont représentatifs de ce qui est recommandé dans les lignes directrices canadiennes. De plus, la réponse au traitement était évaluée à l'aide des critères de l'IMWG, qui sont des critères validés et aussi recommandés dans les lignes directrices ¹⁵ .
Les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min n'étaient pas admissibles, alors qu'il est connu que l'atteinte rénale est l'une des complications les plus fréquentes associées au myélome multiple ¹⁷ . Cette contrainte est liée à l'utilisation du lénalidomide, qui est contre-indiqué pour les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min. Les résultats ne s'appliquent donc pas à ces patients, ni aux patients dont la maladie a progressé sous le lénalidomide.
Au Québec, la combinaison lénalidomide et dexaméthasone est approuvée pour les patients ayant déjà reçu au moins deux thérapies pour leur maladie ou n'étant pas admissibles au traitement de bortézomib et de dexaméthasone, ce qui est le cas de plusieurs patients ^{12,13} . Ainsi, le traitement du groupe comparateur est représentatif de la pratique courante au Québec et les résultats s'appliquent à un groupe important de patients souffrant de myélome multiple.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ? OUI ET NON. L'objectif primaire de SSP est un objectif fréquemment utilisé dans les études de myélome multiple compte tenu de la forte corrélation entre ce paramètre et la survie globale ¹⁸ . Plusieurs autres objectifs secondaires pertinents, tels que le taux de réponse globale, le taux de TBRP ou mieux, le taux de RC ou mieux, la survie globale et l'innocuité, ont été évalués. Toutefois, aucune évaluation de la qualité de vie des patients n'a été réalisée.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ? OUI. À 13,5 mois, le risque de mort ou de progression de la maladie avait diminué de 63 % dans le groupe daratumumab. L'effet bénéfique s'observe également pour d'autres paramètres d'évaluation importants (TBRP, RC, MRM). Les résultats de cette analyse intermédiaire sont prometteurs et démontrent un avantage clinique important du daratumumab. La survie globale n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes de traitement, mais la période de suivi au moment de l'analyse intermédiaire était insuffisante pour conclure à un avantage.

Discussion

Les avancées médicales dans le domaine du traitement du myélome multiple sont importantes depuis ces dernières années. L'étude POLLUX, une grande étude ouverte à répartition aléatoire et stratifiée, apporte des données très intéressantes quant à la place du daratumumab, un anticorps anti-CD38, dans le traitement du myélome multiple. L'absence de placebo était justifiée dans cette étude, puisque le daratumumab cause un risque élevé de réactions liées à la perfusion et perturbe les tests de compatibilité sanguine¹⁹. Toutefois, il existe un risque de biais d'information en l'absence d'un comité indépendant pour l'évaluation des réponses cliniques, d'autant plus que la compagnie pharmaceutique a participé à l'analyse des résultats. Il reste

néanmoins que les résultats présentés ci-dessus en termes de SSP et de taux de réponse, dont les MRM négatives, sont tous en faveur de l'ajout du daratumumab au lénalidomide et à la dexaméthasone. Les valeurs de l'objectif primaire permettent même d'estimer le nombre nécessaire à traiter (NNT) de cinq patients sur 13,5 mois pour prévenir la progression de la maladie chez un de ces patients. Des mises à jour des données ont été présentées à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017. La survie globale a été améliorée de manière statistiquement significative lors de l'ajout du daratumumab, avec un RR de 0,63 (IC 95 % : 0,42-0,95)²⁰. La SSP était également supérieure dans le groupe daratumumab (24 mois comparativement à 17,5 mois, RR 0,41; IC 95 % : 0,31-0,53)²¹. La cytogénétique et les lactates déshydrogénases sont des facteurs pronostiques importants

maintenant intégrés à l'ISS, appelé R-ISS depuis 2015⁶. Les patients ayant les anomalies chromosomiques t(4;14), t(14;16) ou del17p sont considérés d'emblée comme présentant un risque élevé, soit un stade III R-ISS. La SSP des patients présentant un risque élevé était de 22,6 mois avec l'ajout du daratumumab comparativement à 18,2 mois dans le groupe lénalidomide et dexaméthasone (RR 0,53; IC 95 % : 0,25-1,13), tandis que les patients présentant un risque standard n'avaient pas encore atteint la SSP sous le daratumumab contre 18,5 mois sans daratumumab (RR 0,30; IC 95 % : 0,20-0,47). Cela suggère un bénéfice plus important chez les patients présentant un risque standard, toutefois ces résultats doivent être interprétés avec précaution puisqu'il y avait peu de patients présentant un risque élevé et qu'il s'agit d'une analyse *post-hoc*²¹.

En matière d'innocuité, 47,7 % des patients recevant le daratumumab ont eu des réactions liées à la perfusion, ce qui est comparable aux données existantes dans la littérature scientifique^{19,22}. Ces effets secondaires et l'administration intraveineuse du produit peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie des patients, surtout en début de traitement, un paramètre d'évaluation qui n'a pas été pris en compte dans cette étude. Il est à noter que 19 patients ont cessé le traitement en raison des effets indésirables dans le groupe expérimental comparativement à 23 patients dans le groupe témoin. L'arrêt du traitement en raison de la progression était plus fréquent dans le groupe témoin, soit 96 patients contre 40 patients dans le groupe daratumumab.

L'ajout du daratumumab dans l'arsenal thérapeutique soulève des questions quant au fardeau économique de la prise en charge des patients atteints de myélome multiple par les centres hospitaliers, étant donné l'administration intraveineuse du daratumumab. En effet, les coûts du daratumumab, mais également du lénalidomide et de la dexaméthasone, devront être pris en charge par les centres hospitaliers, alors qu'ils ne l'étaient pas dans le passé, car le doublet était géré en pharmacie communautaire. Une évaluation pharmacoéconomique devra être réalisée à cet effet ou une refonte des normes sur le remboursement de la chimiothérapie orale en concomitance avec la chimiothérapie intraveineuse²³.

L'étude CASTOR, une étude de phase III, multicentrique, contrôlée et ouverte évaluant l'ajout du daratumumab au bortézomib et à la dexaméthasone pour le traitement du myélome récidivant ou réfractaire à au moins une ligne de traitement, a été publiée récemment²². La population de cette étude était comparable à celle de l'étude POLLUX. Toutefois, les patients ont reçu plus de lignes de traitements antérieures dans l'étude CASTOR (médiane de deux comparativement à une), ce qui peut expliquer les SSP inférieures dans cette étude comparativement à l'étude POLLUX. En effet, les résultats démontrent une survie sans progression supérieure lors de l'ajout du daratumumab au bortézomib et à la dexaméthasone (non atteinte comparativement à 7,2 mois, RR 0,39; IC 95 %: 0,28-0,53), toutefois les RR sont similaires entre les deux études²². Cependant, la comparaison des résultats est faite sous toute réserve étant donné qu'il s'agit de deux études différentes.

D'autres triplets ont aussi été étudiés pour la même indication, dont l'ajout de la carflizomib (étude ASPIRE), de l'ixazomib (étude TOURMALINE 1) ou de l'elotuzumab (étude ELOQUENT 2) à la combinaison de lénalidomide et de dexaméthasone²⁴⁻²⁶. Bien que les triplets n'aient pas été comparés directement et que les populations diffèrent légèrement, les RR de SSP sont respectivement de 0,70, 0,73 et 0,68 comparativement à 0,37 avec le daratumumab. Toutefois, le choix de traitement pour les patients ayant une maladie récidivante ou réfractaire doit être adapté en fonction des lignes antérieures, de l'âge, des comorbidités, de la cytogénétique des patients ainsi que du profil d'innocuité des thérapies.

D'ailleurs, les résultats ne s'appliquent pas aux patients dont la maladie a progressé sous le lénalidomide, ceux-ci ayant été exclus de l'étude POLLUX. Plusieurs autres agents sont disponibles ou à l'étude pour ces patients, dont les nouvelles générations d'immunomodulateurs (IMiDS), les inhibiteurs du protéasome et l'immunothérapie²⁴⁻²⁶.

Conclusion

L'analyse intermédiaire de l'étude POLLUX montre l'avantage d'ajouter le daratumumab au lénalidomide et à la dexaméthasone en termes de SSP, de taux de TBRP ou mieux et d'atteinte d'une MRM négative. Les résultats récents présentés à l'ASCO 2017 démontrent également l'avantage de l'adjonction du daratumumab sur la survie globale²⁰. Si l'évaluation pharmacoéconomique s'avère positive, cette étude permettra l'ajout du daratumumab au lénalidomide ou au bortézomib en fonction de l'exposition antérieure et de la tolérance du patient, ce qui inscrit cet agent en continuité et flexibilité dans l'arsenal thérapeutique offert au Québec. De plus, les nombreuses études présentement en cours évaluant l'efficacité du daratumumab nous permettront de mieux situer la place de ce médicament dans le traitement du myélome multiple.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

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

Références

- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani N et coll. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319-31.
- Société canadienne du cancer. Myélome multiple. [en ligne] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/multiple-myeloma/?region=on> (site visité le 24 mai 2017).
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK et coll. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516-20.
- Kastritis E, Zervas K, Symeonidis A, Terpos E, Delimbassi S, Anagnostopoulos N et coll. Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the international staging system (ISS): an analysis of the greek myeloma study group (GMSG). *Leukemia* 2009;23:1152-7.
- Chan HSH, Chen CI, Reece DE. Current review on high-risk multiple myeloma. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12:96-108.
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L et coll. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863-9.
- de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC et coll. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol* 2011;186:1840-8.
- Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M et coll. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207-19.
- Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S et coll. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2016;128:37-44.
- Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ et coll. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1551-60.
- US national library of medicine. Daratumumab. *Clinical Trials*. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=daratumumab&cntry=&state=&city=&dist=> (site visité le 2 mars 2018).
- Liste des médicaments mise à jour le 3 mai 2017. Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Bibliothèque et archives nationales du Québec. [en ligne] http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/liste_med_2017_06_01_fr.pdf (site visité le 8 mars 2017).
- Groupe d'étude en oncologie du Québec. Myélome. [en ligne] <http://www.geoq.info/fr/pro/protocole-chimio-370-site-anatomique-40> (site visité le 14 février 2017).
- Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A et coll. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:28-35.
- Chaire myélome canada. Lignes de conduite sur le myélome multiple. Montréal, 2016. [en ligne] <http://www.chaire-myelome-canada.org/professionnels-de-la-sante/lignes-de-conduite-sur-le-myelome-multiple/> (site visité le 24 mai 2017).
- Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler C, Costello C et coll. NCCN guidelines insights: multiple myeloma, version 3. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:389-400.
- Société canadienne du cancer. Symptômes du myélome multiple. [en ligne] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/signs-and-symptoms/?region=on> (site visité le 20 février 2017).
- Félix J, Aragao F, Almeida JM, Calada FJM, Ferreira D, Parreira ABS et coll. Time dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer* 2013;13:1-12.
- Janssen inc. Monographie du daratumumab (Darzalex). Toronto, Ontario, Avril 2017.
- Lonial S. Daratumumab combinations in multiple myeloma. Présentée au congrès annuel de l'ASCO; Chicago, IL, 2017.
- Dangi-Garimella S. Daratumumab with standard regimen improves PFS in multiple myeloma, independent of cytogenetic risk. Présentée au congrès de l'American society of clinical oncology; Chicago, IL, 2017.
- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M et coll. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-66.
- Circulaire 2000-028. Normes et pratiques de gestion, 2000. [en ligne] [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3f4763bf7e3c23a78525660f00727c27/d6da7cdf54a465cf8525690a006f1db2/\\$FILE/2000-028.pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3f4763bf7e3c23a78525660f00727c27/d6da7cdf54a465cf8525690a006f1db2/$FILE/2000-028.pdf) (site visité le 20 juin 2017).
- Stewart AK, Rajkumar V, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A et coll. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-52.
- Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L et coll. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621-34.
- Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I et coll. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621-31.

L'immunothérapie pour le traitement de deuxième intention du carcinome urothélial avancé : quelle est la place du pembrolizumab ?

Marianne Bouchard¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Maude Bachand-Fournier¹⁻³, Pharm.D., M.Sc.,
Reda Rais^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Julie-Rose St-Pierre^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc.

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

²Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier universitaire de Québec, Québec (Québec) Canada;

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

⁴Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière, Saint-Charles-Borromée (Québec) Canada

Reçu le 21 septembre 2017; Accepté après révision par les pairs le 27 février 2018

Titre : *Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma.* N Engl J Med 2017;376:1015-26¹.

Auteurs : Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L et coll. pour les chercheurs de KEYNOTE-045.

Commanditaires : Cette étude a été financée par la compagnie Merck qui a participé à l'élaboration de l'étude, à l'analyse statistique, à l'interprétation des résultats, au financement des statisticiens d'un comité externe lors des analyses intérimaires, ainsi qu'à la rédaction et à la préparation de l'article.

Cadre de l'étude : En 2017, le cancer de la vessie se situait au quatrième rang des cancers les plus diagnostiqués chez les hommes au Canada et au 12^e rang chez les femmes². Il serait responsable de plus de 4 % de tous les cancers au Canada, tous sexes confondus².

Différentes combinaisons de chimiothérapie à base de platine ont été étudiées pour le traitement de première ligne de la maladie métastatique, notamment MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine), GC (gemcitabine et cisplatine), PCG (paclitaxel, cisplatine et gemcitabine) et carboplatine-gemcitabine³. Elles demeurent le traitement standard¹. La survie globale moyenne d'un patient atteint de maladie métastatique recevant le protocole MVAC en première ligne est de 15 mois⁴. Quant aux patients ayant progressé après un traitement à base de platine, la survie globale ne serait que d'environ cinq mois en l'absence de traitement⁵. Parmi les options thérapeutiques actuelles, on trouve en monothérapie les taxanes, la gemcitabine, le pemetrexed et la vinflunine (disponible uniquement en Europe)^{3,5}. Il est aussi possible d'administrer la combinaison de chimiothérapie que le patient n'a pas reçue en première ligne^{3,6}. La faible quantité de données disponibles et d'options de traitement justifie donc le besoin de nouvelles avenues thérapeutiques^{1,7}.

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4k⁸. L'étude de phase 1b KEYNOTE-012 et l'étude de phase 2 KEYNOTE-052 ont démontré son activité antitumorale pour le traitement du carcinome urothélial avancé^{9,10}. En inhibant le récepteur *programmed cell death-1* PD-1, le pembrolizumab bloque son interaction avec les ligands *programmed death-ligand* PD-L1 et PD-L2, ce qui annule l'inactivation des lymphocytes T et donc l'inhibition de la réponse immunitaire antitumorale⁸.

Protocole de recherche : KEYNOTE-045 est une étude à répartition aléatoire de phase III, ouverte et internationale. Elle compare le pembrolizumab à la chimiothérapie standard pour les patients souffrant de cancer urothélial avancé ayant récidivé ou progressé après une chimiothérapie à base de platine.

Patients : Pour être inclus, les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans et avoir une confirmation histologique ou cytologique de carcinome urothélial. Les autres critères d'inclusion comprenaient la prédominance histologique de cellules transitionnelles, la progression après une chimiothérapie à base de platine pour une maladie avancée ou pour une récidive moins de 12 mois après un traitement adjuvant ou néoadjuvant, le traitement par deux lignes ou moins de traitement de chimiothérapie pour la maladie avancée, la présence d'au moins une lésion mesurable selon les critères de la ligne directrice *Response Evaluation Criteria In Solid Tumor* RECIST version 1.1, et un score de statut de performance *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0, 1 ou 2. Les patients avec un statut de performance ECOG de 2 et ayant un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic pour un traitement de deuxième ligne étaient exclus de l'étude.

Interventions : Les patients ont été répartis aléatoirement selon un ratio 1:1 dans les bras pembrolizumab ou chimiothérapie. La chimiothérapie était au choix de l'investigateur, parmi les trois groupes suivants : docétaxel 75 mg/m², paclitaxel 175 mg/m², vinflunine 320 mg/m². Chaque traitement était administré par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. Une stratification de la répartition aléatoire a été effectuée selon quatre critères : le statut de performance ECOG (0 et 1 vs 2), la présence ou non de métastases hépatiques, le niveau d'hémoglobine (< ou ≥ 100 g/L) et le temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose de chimiothérapie (< ou ≥ trois mois). Le traitement se poursuivait jusqu'à progression de la maladie selon

l'évaluation des critères RECIST, mais pouvait être prolongé selon l'évaluation radiographique de l'investigateur et si le statut clinique du patient était stable. La conception de l'étude ne prévoyait aucun croisement. L'expression du PD-L1 était évaluée durant la période de sélection des patients comme critère d'inclusion supplémentaire. Un comité indépendant procédait à l'évaluation de la réponse au traitement à des moments fixes par des imageries de la tumeur ainsi que par l'évaluation des critères RECIST.

Points évalués : Les deux objectifs primaires de cette étude concernant l'efficacité visaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP). Ils étaient évalués à la fois dans la population totale et dans le sous-groupe de population ayant un score d'expression du PD-L1 ≥ 10 %. Comme objectifs secondaires, on retrouvait le taux de réponse objective, définie comme le pourcentage de réponse partielle et complète, la durée de réponse objectivée, définie comme l'intervalle de temps entre la réponse objective et la progression ou le décès, et l'innocuité. Cette dernière était analysée chez tous les patients ayant reçu au minimum une dose d'un traitement étudié. Pour ce qui est des objectifs touchant l'efficacité, ils étaient analysés selon la population en intention de traitement, c'est-à-dire ayant été répartis aléatoirement dans un des groupes.

Résultats : Entre novembre 2014 et 2015, 748 patients de 120 sites différents dans 29 pays, dont le Canada, les États-Unis, des pays d'Amérique latine, d'Europe et d'Asie, ont été enrôlés. Parmi ces patients, 542 ont été répartis aléatoirement et 521 ont reçu au moins une dose de traitement. La répartition aléatoire a attribué 270 patients au groupe pembrolizumab et 272 au groupe chimiothérapie. Le traitement des patients appartenant à ce dernier groupe était laissé au choix de l'investigateur, si bien que 84 patients ont reçu le docétaxel, 84 patients ont reçu le paclitaxel et 87 patients ont reçu la vinflunine. Par ailleurs, les caractéristiques de base des patients étaient similaires entre les deux groupes, tels que l'illustre le tableau I. Le score positif d'expression du marqueur tumoral PD-L1 ≥ 10 % a été atteint par 74 patients (27 %) dans le groupe pembrolizumab et 90 patients (33 %) dans le groupe chimiothérapie. La durée médiane de suivi a été de 14,1 mois (9,9-22,1) avec une durée médiane de traitement de 3,5 mois dans le groupe pembrolizumab et 1,5 mois dans le groupe chimiothérapie. L'étude a été interrompue prématurément lors de la deuxième analyse intérimaire, 22 mois après le début de l'étude, quand le seuil de supériorité du pembrolizumab sur le plan de la SG dans les deux populations a été atteint. Une thérapie subséquente a été administrée à 68 patients du groupe pembrolizumab et à 91 du groupe chimiothérapie, dont respectivement deux et 35 traitements d'immunothérapie.

Efficacité : Dans la population totale, la SG s'est significativement allongée pour atteindre 10,3 mois dans le groupe pembrolizumab, comparativement à 7,4 mois dans le groupe chimiothérapie (rapport de risque [RR] : 0,73; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,59-0,91, $p = 0,002$). Les principaux résultats sont présentés au tableau II. Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée en ce qui a trait à la SSP dans les deux populations. Le groupe pembrolizumab s'est également démarqué quant au taux de réponse objective avec 21,1 % (IC 95 % : 16,4-26,5), comparativement à 11,4 % dans le groupe chimiothérapie (IC 95 %, 7,9-15,8) ($p = 0,001$). Des données semblables sont observées dans la population avec un score d'expression du PD-L1 ≥ 10 %.

Innocuité : L'incidence globale d'effets secondaires liés au traitement était en faveur du groupe pembrolizumab avec 60,9 % comparativement à 90,2 % dans le groupe chimiothérapie. On observe cette même tendance pour les effets secondaires sévères (grade 3, 4, 5) avec respectivement 15 % et 49,4 %. Les principaux résultats d'innocuité sont présentés au tableau III. Dans le groupe pembrolizumab, 15 patients (5,6 %) ont dû cesser le traitement en raison d'effets secondaires comparativement à 28 patients (11 %) dans le groupe chimiothérapie. Tous grades confondus, les effets secondaires les plus fréquents qu'ont subis les patients ayant reçu le pembrolizumab étaient le prurit (19,5 %), la fatigue (13,9 %) et les nausées (10,9 %). Les patients ayant reçu la chimiothérapie présentaient plus fréquemment de l'alopécie (37,6 %), de la fatigue (27,8 %) et de l'anémie (24,7 %).

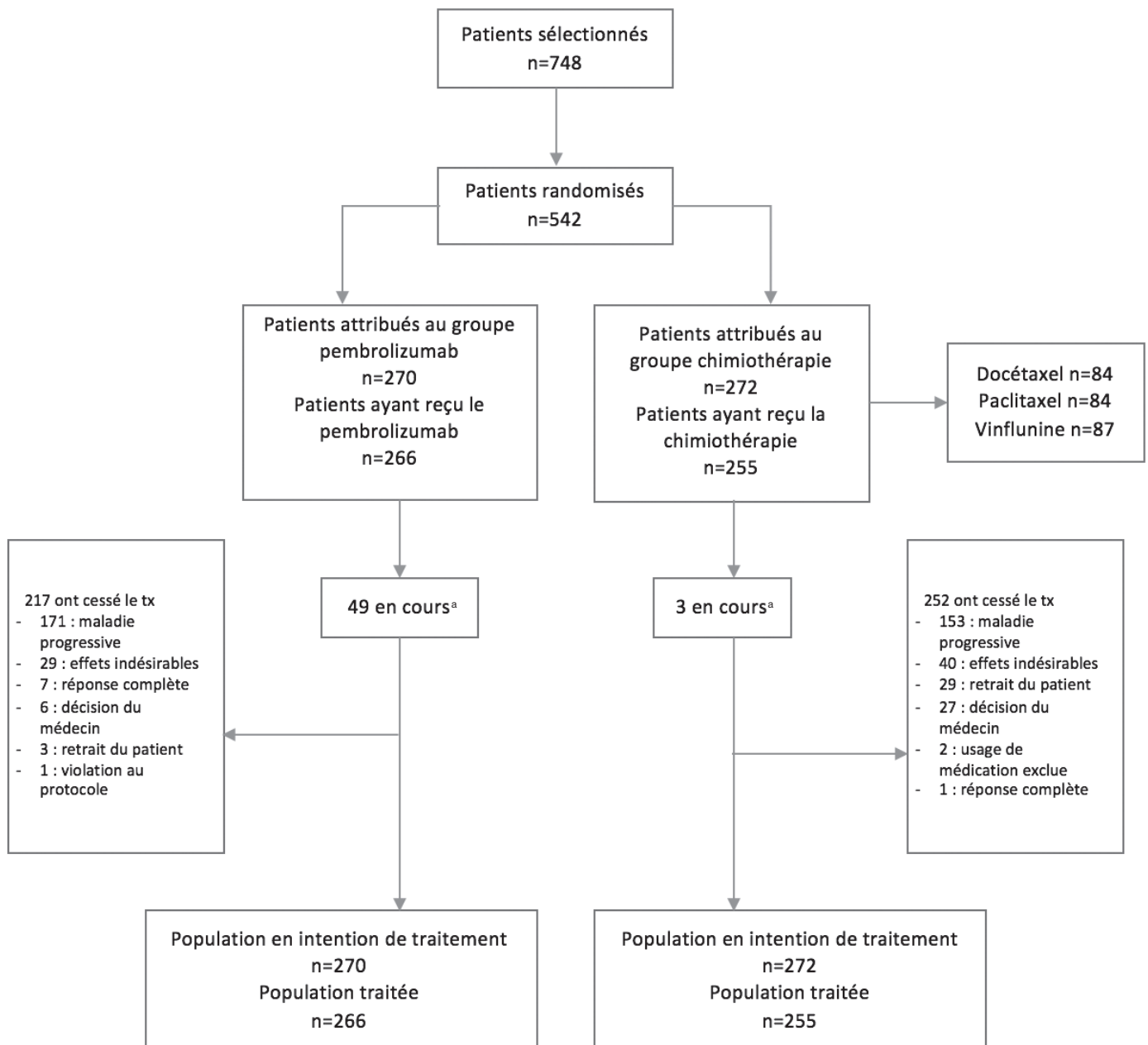


Figure 1. Répartition des patients

Abréviation : tx = traitement

Adapté de la Figure S1 de l'Appendix de Bellmunt et coll., permission obtenue du N Engl J Med¹

^a Patients en cours de traitement au moment de l'analyse de données

Tableau I. Caractéristiques de base des patients^a

Caractéristiques	Groupe pembrolizumab (n = 270)	Groupe chimiothérapie (n = 272)
Âge (années)		
Moyen	67	65
Intervalle	29-88	26-84
Hommes - n (%)	200 (74)	202 (74)
Score de statut de performance ECOG – n (%)		
0	119 (44)	106 (39)
1	143 (53)	158 (58)
2	2 (1)	4 (2)
Données manquantes	6 (2)	4 (2)
Fumeur actuel ou ancien – n/n total (%)	165/269 (61)	186/269 (69)
Cellules transitionnelles dans le test histologique – n/n total (%)	186/270 (68)	197/270 (73)
Score combiné positif pour l'expression du PD-L1 dans la tumeur 10 % - n/n total (%)	74/260 (29)	90/266 (34)
Site de la tumeur primaire dans la vessie ou l'urètre – n/n total (%)	232/270 (86)	234/271 (86)
Maladie viscérale – n/n total (%)	240/269 (89)	233/271 (86)
Métastases hépatiques – n/n total (%)	91/270 (34)	95/271 (35)
Concentration d'hémoglobine < 100 g/L – n/n total (%)	43/262 (16)	44/267 (17)
Nombre de facteurs de risque – n/n total (%)		
0	54 (20)	44 (16)
1	96 (36)	97 (36)
2	66 (24)	80 (29)
3 ou 4	45 (17)	45 (17)
Données manquantes	9 (3)	6 (2)
Fin ou arrêt de la plus récente thérapie depuis < 3 mois – n/n total (%)	103/269 (38)	104/271 (38)

Abréviations : ECOG : Échelle de statut de performance; PD-L1 : ligand du récepteur de mort cellulaire programmée¹

^aAdaptation du tableau 1 de Bellmunt et coll., permission obtenue du N Engl J Med¹

Tableau II. Principaux résultats d'efficacité de l'étudeⁱ

Objectifs d'efficacité	Groupe Pembrolizumab	Groupe Chimiothérapie	Rapport de (IC 95 %)	p
Population totale	(n = 270)	(n = 272)		
Primaires				
Survie médiane globale (mois)	10,3	7,4	0,73	0,002
IC 95 %	(8,0-11,8)	(6,1-8,3)	(0,59-0,91)	
Survie médiane sans progression (mois)	2,1	3,3	0,98	0,42
IC 95 %	(2,0-2,2)	(2,3-3,5)	(0,81-1,19)	
Secondaires				
Réponse tumorale objective (%)	21,1	11,4	ND	0,001
IC 95 %	(16,4-26,5)	(7,9-15,8)	ND	ND
Durée médiane de la réponse (mois)	Non atteint (1,6+-15,6+)	4,3 (1,4+-15,4+)	ND	ND
Survie estimée à 12 mois (%)	43,9	30,7	ND	ND
IC 95 %	(37,8-49,9)	(37,8-49,9)	ND	ND
Population PD-L1 ≥ 10 %	n = 74	n = 90		
Primaires				
Survie médiane globale (mois)	8	5,2	0,57	0,005
IC 95 %	(5-12,3)	(4,0-7,4)	(0,37-0,88)	ND
Survie médiane sans progression (mois)	ND	ND	0,89 (0,61-1,28)	0,24
Secondaires				
Réponse tumorale objective (%)	21,6	6,7	ND	ND
IC 95 %	(12,9-32,7)	(2,5-13,9 %)	ND	ND
Durée médiane de la réponse (mois)	2,1	2,1	ND	ND
IC 95 %	(1,4-5,3)	(1,9-2,2)	ND	ND

Abréviations : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; ND : non disponible; PD-L1 : ligand du récepteur de mort cellulaire programmée

Tableau III. Principaux résultats d'innocuité de l'étude^a

Objectifs de sécurité	Pembrolizumab (n = 270)		Chimiothérapie (n = 272)	
	Tous grades	Grade 3, 4, 5	Tous grades	Grade 3, 4, 5
Effets secondaires associés au traitement	162 (61%) ^b	40 (15 %)	230 (90 %)	126 (49 %)
Arrêt du traitement en raison d'un effet secondaire	15 (6 %)	12 (5 %)	28 (11 %)	16 (6 %)
Décès associés au traitement	4 (2 %)	4(2 %)	4 (2 %)	4 (2 %)
Effets liés au système digestif				
Nausées	29 (11 %)	1 (0,4 %)	62 (24 %)	4 (2 %)
Diarrhées	24 (9 %)	3 (1 %)	33 (13 %)	2 (1 %)
Perte d'appétit	23 (9 %)		41 (16 %)	3 (1 %)
Constipation	6 (2 %)		52 (20 %)	8 (3 %)
Effets hématologiques				
Neutropénie			39 (15 %)	34 (13 %)
Anémie	9 (3 %)	2 (1 %)	63 (25 %)	20 (8 %)
Autres				
Fatigue	37 (14 %)	3 (1 %)	71 (28 %)	11 (4 %)
Prurit	52 (20 %)		7 (3 %)	1 (0,4 %)
Neuropathie périphérique	2 (1 %)		28 (11 %)	5 (2 %)

^aAdaptation du tableau 2 de Bellmunt et coll., permission obtenue du N Engl J Med 1

^bDonnées présentées en format n (%)

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables ?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement ? OUI. Les patients ont été répartis aléatoirement dans les deux groupes à un ratio 1:1. La méthode de répartition aléatoire n'était pas décrite, mais était stratifiée selon des critères prédéfinis (statut de performance ECOG [0 et 1 vs 2], présence ou non de métastase hépatique, niveau d'hémoglobine [$<$ ou $\geq$ 100 g/L] et intervalle de temps depuis l'administration de la dernière dose de chimiothérapie [$<$ ou $\geq$ trois mois]). Dans le groupe témoin, la chimiothérapie était choisie par le prescripteur.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? OUI. Les données relatives à l'efficacité ont été calculées en intention de traiter elles portent sur tous les patients répartis aléatoirement ($n = 542$). L'innocuité a été calculée uniquement pour les patients ayant reçu au moins une dose ($n = 521$). Le suivi des patients a été mené jusqu'à la seconde analyse intermédiaire, après quoi l'étude a été interrompue prématurément en raison des résultats de SG avantagant le pembrolizumab.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? OUI. L'analyse a été menée en intention de traiter, et les patients ont été évalués selon le groupe dans lequel ils avaient été répartis aléatoirement.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? NON. L'étude n'a pas été menée à double insu, conformément aux études souvent faites en oncologie. L'évaluation radiologique pour la progression de la maladie a toutefois été menée à l'insu par des radiologues indépendants.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? OUI. Les caractéristiques relatives aux patients et à leur maladie étaient bien équilibrées dans les deux groupes, tel que le présente le tableau 1. Les chercheurs avaient prévu une stratification entre les groupes pour certaines caractéristiques.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? Les auteurs ne fournissent aucune information à cet effet. Il est donc impossible de savoir si certains patients bénéficiaient d'une prise en charge différente en dehors du cadre de l'étude. Des traitements de soutien différents entre les patients pour le soulagement des effets secondaires pourraient notamment influencer les résultats sur la tolérance.
Quels sont les résultats ?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? Le pembrolizumab a démontré un avantage significatif de SG dans le traitement de deuxième ligne du cancer urothélial avancé (10,3 mois, IC 95 % 8 à 11,8 mois) comparativement à la chimiothérapie (7,4 mois, IC 95 % 6,1 mois à 8,3 mois) (rapport de risque de décès, 0,73, IC 95 % 0,59 à 0,91 %, $p = 0,002$). La SSP n'était pas différente entre les deux groupes.
Quelle est la précision de l'effet évalué ? Les résultats sont accompagnés d'intervalles de confiance à 95 % et le seuil de significativité statistique est fixé à 2,5 %. Les intervalles de confiance pour l'objectif primaire en termes de survie globale étaient suffisamment larges pour se croiser. Les intervalles de confiance deviennent d'autant plus larges lorsque l'on traite les patients avec une expression du PD-L1 supérieure à 10 %. Toutefois, les résultats présentés sous forme de rapport de risque de décès sont relativement étroits, ce qui donne un résultat significatif (RR : 0,73; IC 95 % : 0,59-0,91). 470 patients devaient être recrutés dans l'étude afin d'obtenir une puissance statistique de 88 %, et 542 patients y ont participé, ce qui a largement permis d'obtenir la puissance souhaitée.
Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques ?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ? NON. La population à l'étude était plus jeune et avait un meilleur statut de performance clinique que la population rencontrée en clinique. En outre, peu de détails sont fournis quant aux comorbidités des patients. Enfin, les chimiothérapies sélectionnées ne sont pas représentatives des traitements utilisés dans les centres québécois, comme la combinaison méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine (MVAC) ¹⁵ . Toutefois, il pourrait s'agir d'une option intéressante pour les patients jeunes avec un bon ECOG, présentant une contre-indication à une combinaison de chimiothérapie, d'autant plus que le pembrolizumab a un profil de tolérance favorable.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ? NON. L'étude aurait pu s'intéresser à la mesure de l'indice de qualité de vie, étant donné l'avantage important que constitue l'immunothérapie en termes de tolérance au traitement. De plus, la pharmacoeconomie n'a pas été abordée dans l'article.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ? OUI. Le pembrolizumab a prolongé la survie des patients d'environ trois mois comparativement au groupe chimiothérapie, ce qui constitue un avantage intéressant dans le cadre d'un traitement d'oncologie de deuxième intention. La réduction des effets indésirables sévères avec l'immunothérapie constitue un avantage important.

Discussion

KEYNOTE-45 a permis de démontrer des avantages en termes de SG et de tolérance au traitement en faveur du groupe pembrolizumab comparativement aux chimiothérapies standards dans le traitement de deuxième ligne du carcinome urothélial avancé. Les résultats relatifs aux objectifs primaires nécessitent toutefois d'être interprétés à la lumière de deux aspects intéressants. Premièrement, les intervalles de confiance de la SG s'entrecoupent légèrement (10,3 mois; IC 95 % 8 à 11,8 mois contre 7,4 mois IC 95 % 6,1 à 8,3 mois). Dans l'absolu, il s'agit d'une amélioration de la survie d'environ trois mois, ce qui est cliniquement significatif pour le traitement de deuxième ligne d'un cancer avancé. Deuxièmement, la SSP ne s'est pas améliorée avec l'usage du pembrolizumab. L'article mentionne que la SSP à 12 mois a été grandement influencée à la baisse par le faible taux de réponse objective dans les deux groupes (< 30 %). Cette mesure est de plus en plus critiquée dans la littérature en oncologie, puisqu'elle n'est pas adaptée à l'usage de l'immunothérapie^{1,11}. Enfin, le score d'expression du PD-L1 n'a pas influencé les résultats des objectifs primaires.

Quant à la SG du groupe chimiothérapie (7,4 mois), elle est comparable à ce qu'on trouve dans la littérature scientifique³. De plus, l'étude a montré un net avantage en faveur du pembrolizumab pour la fréquence des effets indésirables liés au traitement (60,9 % contre 90,2 %) et pour les effets secondaires sévères (15 % contre 49,4 %). Les résultats sont toutefois présentés sans intervalle de confiance ou de seuil de significativité statistique. L'effet secondaire le plus fréquemment associé au pembrolizumab était le prurit (19,5 %). Cet effet indésirable peut être contrôlé avec des corticostéroïdes topiques ou des antihistaminiques¹². Les problèmes rares d'origine immune (pneumonite, troubles thyroïdiens, néphrite, etc.) ont été décrits dans des proportions similaires aux autres études effectuées sur le pembrolizumab^{1,13}.

L'étude présente plusieurs points forts. En plus d'être multicentrique, la population ($n = 542$) est très élevée comparativement aux autres études réalisées dans ce domaine^{3,14}. Bien que l'étude ne soit pas menée à l'insu, ce qui est souvent le cas en oncologie, les auteurs se sont assurés de proposer une méthodologie robuste en termes de puissance,

de seuil de significativité statistique et en proposant tout au moins que l'efficacité du traitement soit évaluée à l'insu par un comité de radiologistes indépendants. Les groupes à l'étude étaient bien équilibrés, sans différences significatives (tableau I). Plusieurs outils validés ont été utilisés dans le cadre de l'étude (par exemple les critères RECIST, NCITC, ECOG, etc.) et les résultats / impacts cliniques ont été mesurés selon des indicateurs qui se trouvent dans la plupart des études en oncologie (SG, SSP, taux de réponse objective, gradation des effets secondaires, etc.). Toutefois, les critères RECIST 1.1 utilisés ne sont pas spécifiques à l'immunothérapie¹¹.

Les points faibles de l'étude comprennent le fait que l'étude n'a pas été menée à l'insu, tant pour les patients que pour l'équipe traitante. Toutefois, cette pratique est comparable à la plupart des études d'oncologie. Cette caractéristique de l'étude pourrait justifier le plus grand nombre d'abandons dans le groupe chimiothérapie, ce qui entraîne un biais d'information. Une autre des limites très importantes de l'étude est une faible validité externe, étant donné que la plupart des patients rencontrés en pratique sont plus âgés que ceux de KEYNOTE-45, avec des scores ECOG moins avantageux (2 ou plus)². Il est mentionné dans l'étude que plusieurs patients ont reçu un traitement après la progression sous pembrolizumab, sans toutefois présenter les types de traitement reçus, ce qui est une source de biais d'information importante, puisque cela peut prolonger la survie des patients. De plus, il n'y a aucune information concernant les pertes au suivi, ce qui peut induire un biais de sélection potentiel. Il est également important de souligner l'importante contribution de Merck, le fabricant du Keytruda^{MD}, dans le cadre de cette étude.

L'interprétation des résultats est toutefois limitée par l'absence de certains traitements couramment utilisés en pratique au Québec, comme le protocole MVAC¹⁵. Par ailleurs, la vinflunine n'est pas disponible au Canada, ce qui en fait un comparateur sans intérêt pour la pratique d'ici. Enfin, les auteurs ne mettent pas en relation l'efficacité du traitement et son prix, qui est élevé, soit environ 12 000 \$ par mois de traitement¹⁶.

Cette étude est donc la première comparant un anticorps monoclonal avec la chimiothérapie chez une population atteinte d'un carcinome urothélial avancé. D'autres anticorps monoclonaux sont aussi étudiés en carcinome urothélial avancé, mais aucune étude ne les a comparés directement entre eux. Présentement, l'atézolizumab est le seul ayant obtenu l'approbation de Santé Canada, qui soit accessible par un programme de compassion¹⁹. Le durvalumab, l'avelumab, le nivolumab et le pembrolizumab sont pour leur part approuvés par la Food and Drug administration (FDA) aux États-Unis pour le traitement de deuxième ligne du carcinome urothélial avancé²⁰. Seul le pembrolizumab a fait l'objet d'une étude de phase III. L'utilisation de l'atézolizumab, du nivolumab, du durvalumab a été appuyée par des études de phase II et l'avelumab, par une étude de phase 1b²¹⁻²⁴. Les résultats des différentes molécules sont comparables, bien que le pembrolizumab semble offrir une SG plus longue¹. En

effet, l'atézolizumab a donné des résultats de SG de 7,9 mois, le nivolumab 8,7 mois et les résultats pour le durvalumab ne sont pas publiés à ce jour^{21,22}. Les profils de tolérance sont comparables entre les molécules²⁵⁻²⁶. Au moment de la rédaction, le pembrolizumab n'est pas remboursé au Québec, et les recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à cet effet sont toujours en attente. Aucun programme de compassion n'est en place pour cet agent.

Conclusion

L'étude KEYNOTE-45 a permis de positionner le pembrolizumab favorablement par rapport à la chimiothérapie pour le carcinome urothélial avancé réfractaire aux platines¹. Le pembrolizumab a démontré une amélioration de la SG de trois mois comparativement à la chimiothérapie. Les résultats pour la SSP n'ont pas été significatifs. Le profil d'innocuité du pembrolizumab est avantageux, l'agent produit nettement moins de toxicités que la chimiothérapie. Il faudra déterminer la place que prendra le pembrolizumab en relation avec les autres anticorps monoclonaux, compte tenu de l'arrivée de l'atezolizumab sur le marché canadien¹⁹.

Addendum

À la suite de la rédaction de cet article, l'INESSS a émis son positionnement sur le pembrolizumab en carcinome urothélial avancé²⁷. Un avis de refus d'ajout comme médicament d'exception à la Liste des médicaments - Établissements a été publié en mars 2018. Bien que le profil d'effets secondaires de l'immunothérapie soit avantageux en comparaison à la chimiothérapie et que la valeur thérapeutique du pembrolizumab ait été reconnue par l'INESSS, le rapport coût efficacité a été jugé défavorable. Les coûts estimés s'élèvent à 58,7 M\$ sur 3 ans.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours PHA-6074 Information sur les médicaments basée sur la preuve de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient la responsable. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

Références

1. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L et coll. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-26.
2. Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2017*. 2017. [en ligne] <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2017-FR.pdf?la=fr-CA> (site visité le 20 juin 2017).
3. Yafi FA, North S, Kassouf W. First- and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Curr oncol* 2011;18:e25-34.
4. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T et coll. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8.
5. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G et coll. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27:4454-61.
6. Han KS, Joung JY, Kim TS, Jeong IG, Seo HK, Chung J et coll. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin combination regimen as salvage chemotherapy for patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma after failure of gemcitabine and cisplatin chemotherapy. *Br J Cancer* 2008;98:86-90.
7. Rouanne M, Lorient Y, Lebreton T, Soria JC. Novel therapeutic targets in advanced urothelial carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;98:106-15.
8. Merck Canada Inc. Monographie de produit : pembrolizumab (Keytruda) [en ligne] http://www.merck.ca/assets/fr/pdf/products/KEYTRUDA-PM_F.pdf (site visité le 20 juin 2017).
9. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQ, Juco J et coll. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017;18:212-20.
10. Balar A, Bellmunt J, O'Donnell P.H, Castellano D, Grivas P, Vuky J et coll. Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: Preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. *Ann Oncol* 2017;35(suppl. 6):284.
11. Emens LA, Butterfield LH, Hodi FS Jr, Marincola FM, Kaufman HL. Cancer immunotherapy trials: leading a paradigm shift in drug development. *J Immunother Cancer* 2016;19:4:42.
12. Groupe d'étude en oncologie du Québec. ONCIBLE Guide de ressources : effets indésirables fréquents des thérapies ciblées. 2015. [en ligne] www.capho.org/sites/default/files/page-files/2015%20OnCible.pdf (site visité le 25 juin 2017).
13. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-32.
14. Gupta S, Gill D, Poole A, Agarwal N. Systemic immunotherapy for urothelial cancer: current trends and future directions. *Cancers (Basel)* 2017;9:15.
15. Castonguay V, Dumas O. Protocoles de traitement. Service d'hémo-oncologie de l'HDQ-HDL. 8e éd. Québec: Les presses de l'Université Laval; 2016.
16. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. KEYTRUDA^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique. 2016. [en ligne] www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Août_2016/Keytruda_2016_08.pdf (site visité le 26 juin 2017).
17. Lee JH, Kang SG, Kim ST, Kang SH, Choi IK, Park YJ et coll. Modified MVAC as a second-line treatment for patients with metastatic urothelial carcinoma after failure of gemcitabine and cisplatin treatment. *Cancer Res Treat* 2014;46:172-7.
18. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ et coll. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-77.
19. Santé Canada. Avis d'admissibilité à un avis de conformité avec conditions portant sur Tecentriq. 2017. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/tecentriq-qn-aa-196843-fra.php> (site visité le 26 juin 2017).
20. U.S. Food & Drug Administration. Hematology/oncology (cancer) approvals & safety notifications. 2017 [en ligne] <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm279174.htm> (site visité le 26 juin 2017).
21. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A et coll. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-20.
22. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J et coll. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-22.
23. Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Vainberg ZA, Luke J et coll. Safety and efficacy of durvalumab (MED14736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3119-25.
24. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, Patel MR, Wang D, Kelly K, et coll. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol* 2017;35:2117-24.
25. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev* 2017;54:58-67.
26. Farina MS, Lundgren KT, Bellmunt J. Immunotherapy in urothelial cancer: recent results and future perspectives. *Drugs* 2017;77:1077-89.
27. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. KEYTRUDA – Cancer urothélial, Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements – Médicament d'exception. 2018. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2018/Keytruda_2018_03.pdf (site visité le 28 mai 2018).

Nouveautés thérapeutiques pour le traitement du myélome multiple

Pierre Lemieux¹, B.Pharm., M.Sc.

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

Reçu le 25 septembre 2017; Accepté après révision par les pairs le 7 mars 2018

Résumé

Objectif : Le domaine de l'oncologie a été marqué en 2016 par l'arrivée sur le marché canadien de plusieurs nouveaux agents thérapeutiques pour le traitement du myélome multiple. Cet article vise à présenter le mécanisme d'action de ces agents, les données d'efficacité et d'innocuité rapportées dans les études pivots qui les ont évalués en plus de discuter de leur place dans la thérapie du myélome multiple en récidivant ou réfractaire.

Sources des données et sélection des études : Une revue de la documentation scientifique a permis de mettre en évidence les études de phases III évaluant les nouveaux agents utilisés pour le traitement du myélome multiple, soit le carfilzomib, l'élotuzumab, le daratumumab, l'ixazomib et le panobinostat.

Revue du sujet traité : Toutes les molécules présentées ont provoqué une amélioration de la survie sans progression avec des rapports de risque allant de 0,37 à 0,74. À l'exception du panobinostat, l'ensemble des nouvelles molécules a permis d'améliorer les taux de réponse globaux par rapport aux comparateurs. Enfin, seule l'étude portant sur le panobinostat possède des données suffisamment matures pour permettre l'évaluation de l'effet sur la survie globale, qui, dans son cas, n'a pas entraîné d'amélioration significative par rapport au groupe témoin.

Conclusion : Ces nouvelles options thérapeutiques offrent la possibilité d'une survie sans progression plus longue aux patients atteints de myélome multiple. Le choix entre l'un ou l'autre de ces agents doit toutefois être individualisé à chaque patient en raison notamment de leur profil d'effets indésirables particulier.

Mots clés : Carfilzomib, daratumumab, élotuzumab, ixazomib, myélome multiple, panobinostat

Introduction

Le myélome multiple consiste en une prolifération et une accumulation de plasmocytes anormaux généralement dans la moelle osseuse bien que des atteintes extramédullaires puissent être observées au cours de l'évolution de la maladie¹. Les manifestations du myélome consistent le plus souvent en une anémie (73 %), des douleurs liées aux atteintes osseuses (58 %), de l'insuffisance rénale (20 à 40 %) ainsi que de l'hypercalcémie (13 %)^{2,3}. L'âge médian au moment du diagnostic est de 70 ans alors que 37 % ont moins de 65 ans, 26 % sont âgés de 65 à 74 et 37 % ont plus de 75 ans³.

Les statistiques de 2016 sur le cancer démontrent que le myélome multiple affecte environ 7455 Canadiens et que près de 1450 décès y ont été associés, soit environ 1,8 % des décès causés par le cancer⁴. Les 2750 nouveaux diagnostics de myélomes multiples durant l'année 2016 représentent environ 1,4 % de tous les nouveaux cas de cancer au Canada. Sur une note plus positive, on constate qu'il a eu une amélioration substantielle de la survie nette à cinq ans normalisée selon l'âge en 2006-2008 par rapport à la période 1992-1994. Elle est effectivement passée de 28 à 42 % entre ces périodes, ce qui la place au troisième rang

des grandes améliorations derrière les lymphomes non hodgkiniens et les leucémies⁴.

L'avènement de l'autogreffe de moelle osseuse (AGMO) ainsi que de nouveaux agents thérapeutiques, tels que la thalidomide, le bortézomib ainsi que la lénalidomide sont grandement responsables de l'amélioration de la survie des patients au cours des deux dernières décennies⁵. Les gains observés en termes de survie sont d'ailleurs particulièrement marqués chez les patients âgés de moins de 65 ans au moment du diagnostic⁵.

Malgré le développement de nouvelles avenues thérapeutiques, le myélome multiple demeure une néoplasie incurable. L'évolution de la maladie se caractérise typiquement par une période de rémission, plus ou moins longue selon la réalisation ou non d'une AGMO à la suite d'une première ligne de traitement. Bien que l'autogreffe permette d'obtenir une réponse prolongée de grande qualité, il faut s'attendre à ce que toutes les personnes atteintes de myélome fassent une rechute un jour². Il s'ensuit alors une série de rechutes et de thérapies de sauvetage entrecoupées de périodes de rémission de plus en plus courtes au fur et à mesure que le nombre de lignes de traitements augmente⁶. Le présent article

Pour toute correspondance : Pierre Lemieux, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Centre hospitalier affilié universitaire régional, 1991, boulevard du Carmel, Trois-Rivières (Québec) G8Z 3R9, CANADA; Téléphone : 819-697-3333, p. 69860; Télécopieur : 819-372-3590; Courriel : pierre.lemieux@ssss.gouv.qc.ca

visé à exposer les résultats des principales études concernant l'efficacité et l'innocuité des agents développés pour répondre à ce besoin thérapeutique.

Sources des données et sélection des études

Une revue de la documentation scientifique a été réalisée afin de mettre en évidence les études de phase III évaluant les nouveaux agents utilisés pour le traitement du myélome multiple, soit le carfilzomib, l'élotuzumab, le daratumumab, l'ixazomib et le panobinostat. Il est à noter que ce dernier a été pris en compte malgré le fait que son utilisation ne soit pas encore approuvée au Canada, étant donné l'intérêt que lui confère son mécanisme d'action différent des autres agents ainsi que son utilisation aux États-Unis.

Revue du sujet traité

Carfilzomib

Le carfilzomib est un inhibiteur du protéasome de deuxième génération. L'action du carfilzomib se distingue de celle du bortézomib par une inhibition plus soutenue du protéasome ainsi qu'une plus grande sélectivité de celui-ci, ce qui pourrait notamment expliquer sa plus faible neurotoxicité⁷⁻⁸.

Le carfilzomib a été étudié dans deux études de phase III, soit ASPIRE et ENDEAVOR^{9,10}. La première étude publiée, ASPIRE, a comparé l'efficacité et l'innocuité du triplet carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone à celle du doublet lénalidomide et dexaméthasone pour les patients atteints d'un myélome multiple récidivant après une à trois lignes de traitements. Pour être inclus dans l'étude, les participants ne devaient pas connaître de progression de la maladie durant leur traitement au bortézomib s'ils en avaient reçu précédemment. De plus, si la lénalidomide avait été utilisée lors des traitements précédents, elle ne devait pas avoir été retirée pour cause de toxicité ou de progression durant les trois premiers mois de traitement ni durant les traitements s'il s'agissait du traitement le plus récent. L'intolérance au bortézomib ne constituait pas un critère d'exclusion. La dose de carfilzomib utilisée dans cette étude était de 27 mg/m² selon le schéma posologique présenté au tableau I. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression (SSP). Cette dernière s'est significativement améliorée dans le groupe attribué au triplet carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone comparativement au doublet lénalidomide et dexaméthasone. L'avantage sur la SSP a d'ailleurs été observé dans l'ensemble des sous-groupes étudiés bien que les améliorations semblent moins importantes chez les participants présentant des neuropathies périphériques au départ. Du côté des objectifs secondaires, on a observé une tendance à une amélioration de la survie globale (SG) en présence du carfilzomib malgré le fait qu'aucun groupe n'ait atteint la médiane de SG. Le taux de réponse global (TRG) ainsi que la qualité de vie se sont également améliorés significativement dans le groupe à l'étude.

L'étude ENDEAVOR a quant à elle comparé directement la deuxième génération d'inhibiteurs du protéasome,

le carfilzomib, avec la première, le bortézomib, en confrontant l'efficacité et l'innocuité de l'association carfilzomib-dexaméthasone à l'association bortézomib-dexaméthasone pour les patients touchés par un myélome réfractaire ou sujets à une rechute, ayant reçu un à trois traitements. Les participants admissibles devaient avoir présenté au minimum une réponse partielle à un traitement précédent. L'usage antérieur d'un inhibiteur du protéasome était permis, mais celui-ci devait avoir généré au minimum une réponse partielle et ne pas avoir été utilisé dans les six mois précédant l'inclusion. Il est à noter que la dose de carfilzomib était plus élevée dans l'étude ENDEAVOR que dans la précédente, soit 56 mg/m², selon le schéma posologique présenté au tableau II. La SSP, qui constituait également l'objectif principal de cette étude, s'était significativement améliorée dans le groupe recevant le carfilzomib, ce qui correspond à une réduction du risque de progression ou de décès de 47 %. L'avantage du nouvel inhibiteur du protéasome semble toutefois moins marqué pour les participants réfractaires à la lénalidomide contrairement aux autres sous-groupes qui ont subi une évaluation de la SSP. Le TRG s'est aussi significativement amélioré alors que la SG n'a pu être analysée étant donné l'imaturité des résultats. Il est à noter que le carfilzomib a entraîné moins de neuropathie périphérique tous grades confondus (19 % vs 52 %) et de grade ≥ 3 (2 % vs 8 %). Cette différence ne peut s'expliquer par le fait que le bortézomib ait été administré par voie intraveineuse à 21 % des participants à l'étude. Les auteurs soulignent en effet que la fréquence de cet effet indésirable a été plus grande avec l'administration sous-cutanée du bortézomib par rapport à l'administration intraveineuse. L'hypothèse la plus plausible pour expliquer ce phénomène veut que la voie sous-cutanée ait été préférée pour les participants ayant des antécédents de neuropathies périphériques.

Les effets indésirables signalés le plus souvent (> 20 %) selon les résultats regroupés des études cliniques sont l'anémie, les thrombocytopénies, la diarrhée, les nausées, la fatigue, la pyrexie, l'œdème périphérique, les infections des voies respiratoires, la dyspnée et la toux¹¹. Les données d'innocuité rapportent une incidence de 43,2 % d'événements indésirables possiblement associés à une réaction à la perfusion. Toutefois, la monographie du produit stipule que, dans les études de phases III, les réactions à la perfusion étaient de faible grade et n'étaient pas sévères dans le contexte où des stratégies de prise en charge, qui comprenaient une prémédication de dexaméthasone, ont été mises en place. Ce qui demeure préoccupant au sujet du carfilzomib est la fréquence des effets indésirables cardiovasculaires. Au cours des études ASPIRE et ENDEAVOR, l'incidence de l'hypertension de grade ≥ 3 était respectivement de 4,3 % à 9 %, par rapport à 1,8 % et 3 % dans les groupes témoins. Des cas d'insuffisance cardiaque tous grades confondus ont également été rapportés chez 6,4 % et 8,2 % des patients comparativement à 4,1 % et 2,9 % au sein des groupes comparateurs. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue des événements cardiovasculaires ne sont pas encore élucidés bien que des hypothèses soient émises quant au rôle du carfilzomib dans la dysfonction endothéliale¹². Malheureusement, le dépistage par échocardiographie ou par dosages en séries du *N-Terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) ne semble pas être une stratégie de prévention efficace. L'étude ENDEAVOR n'a pas permis de

Tableau I. Caractéristiques des études cliniques de phase 3 portant sur un triplet en combinaison avec la lénalidomide

Caractéristiques	ASPIRE ⁹	POLLUX ¹⁸	ELOQUENT-2 ¹⁵	TOURMALINE-MM1 ²⁰
Molécule à l'étude	Carfilzomib	Daratumumab	Elotuzumab	Ixazomib
Design	Phase 3 ouverte randomisée multicentrique	Phase 3 ouverte randomisée multicentrique	Phase 3 ouverte randomisée multicentrique	Phase 3 contrôlée par placebo à double insu randomisée multicentrique
N	792	569	646	722
Population à l'étude	MM récidivant ou récidivant et réfractaire (1 à 3 tx antérieurs)	MM récidivant ou récidivant et réfractaire (≥1 tx antérieur)	MM récidivant ou réfractaire (1 à 3 tx antérieurs)	MM récidivant, réfractaire ou récidivant et réfractaire (1 à 3 tx antérieurs)
Posologie				
Molécule à l'étude	Cycle 1 (<i>q</i> 28 jrs) 20 mg/m ² IV jrs 1 et 2 27 mg/m ² IV jrs 8, 9, 15, 16 Cycles 2 à 12 (<i>q</i> 28 jrs) 27 mg/m ² IV jrs 1, 2, 8, 9, 15, 16 Cycles 13 à 18 (<i>q</i> 28 jrs) 27 mg/m ² IV jrs 1, 2, 15, 16 Cycle 19 et suivants Carfilzomib retiré	Cycles 1 et 2 (<i>q</i> 28 jrs) 16 mg/kg jrs 1, 8, 15, 22 Cycles 3 à 6 (<i>q</i> 28 jrs) 16 mg/kg jrs 1 et 15 Cycle 7 et suivants (<i>q</i> 28 jrs) 16 mg/kg jr 1	Cycles 1 et 2 (<i>q</i> 28 jrs) 10 mg/kg jrs 1, 8, 15, 22 Cycle 3 et suivants (<i>q</i> 28 jrs) 10 mg/kg jrs 1 et 15	4 mg PO jrs 1, 8, 15
Lénalidomide	25 mg PO jrs 1 à 21	25 mg PO jrs 1 à 21	25 mg PO jrs 1 à 21	25 mg PO jrs 1 à 21
Dexaméthasone	40 mg PO jrs 1, 8, 15, 22 (Si carf : 30 min à 4 h avant carfilzomib)	40 mg PO jrs 1, 8, 15, 22 (Si dara : divisé sur 2 jours avec 20 mg pré-daratumumab)	40 mg PO jrs 1, 8, 15, 22 (Si elotu : 8 mg IV + 28 mg PO)	40 mg PO jrs 1, 8, 15, 22
Résultats principaux				
SSP médiane	Carf-Len-Dex : 26,3 mois Len-Dex : 17,6 mois RR = 0,69; <i>p</i> = 0,001	Dara-Len-Dex : ND Len-Dex : 18,4 mois RR = 0,37; <i>p</i> < 0,001	Elotu-Len-Dex : 19,4 mois Len-Dex : 14,9 mois RR = 0,70; <i>p</i> < 0,001	Ixa-Len-Dex : 20,6 mois Placebo-Len-Dex : 14,7 mois RR = 0,74; <i>p</i> = 0,01
TRG	Carf-Len-Dex : 87,1 % Len-Dex : 66,7 % <i>p</i> < 0,001	Dara-Len-Dex : 92,9 % Len-Dex : 76,4 % <i>p</i> < 0,001	Elotu-Len-Dex : 79 % Len-Dex : 66 % <i>p</i> < 0,001	Ixa-Len-Dex : 78,3 % Placebo-Len-Dex : 71,5 % <i>p</i> = 0,04
SG médiane	Carf-Len-Dex : 73,3 % ^a Len-Dex : 65,0 % ^a RR = 0,79; <i>p</i> = 0,04	ND	ND	ND

Abréviations : Carf : carfilzomib; Dara : daratumumab; Dex : dexaméthasone; Elotu : elotuzumab; h : heures; IV : intraveineux; Ixa : ixazomib; jrs : jours; kg : kilogramme; Len : lénalidomide; m2 : mètres carrés; mg : milligrammes; min : minutes MM : myélome multiple; ND : non disponible; PO : per os; RR : rapport de risque; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRG : taux de réponse global; tx : traitement

^aSurvie globale à 24 mois

déterminer les facteurs associés à un risque cardiovasculaire accru. Il est pertinent de souligner que les participants atteints d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association (NYHA), d'infarctus du myocarde récent, de trouble de la conduction, d'angine de poitrine ou d'arythmie non maîtrisée par un médicament étaient exclus des études. Une attention particulière devrait être portée au contrôle de la tension artérielle avant d'entreprendre un traitement au carfilzomib ainsi qu'au volume d'hydratation nécessaire pour la prévention du syndrome de lyse tumorale et de toxicité rénale, particulièrement chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires. Tous les patients recevant le carfilzomib devraient être soumis à une surveillance étroite des symptômes de surcharges liquidiennes, étant donné que les événements cardiaques peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement¹¹.

Élotuzumab

L'élotuzumab constitue le premier anticorps monoclonal destiné au traitement du myélome multiple à être homologué au Canada. Cet anticorps est dirigé vers la glycoprotéine *Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family*

member 7 (SLAMF7), exprimée à la surface des cellules myélomateuses¹⁵. La liaison de l'anticorps à la glycoprotéine provoque la mort des cellules touchées par l'intermédiaire de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (CCDA), qui implique les cellules tueuses naturelles (*natural killers* [NK]). SLAMF7 est également exprimé sur les cellules NK. L'élotuzumab stimule ainsi directement les cellules NK et provoque une activité cytotoxique accrue par l'augmentation de la production de cytokines et la libération de granules cytotoxiques. Bref, le mécanisme d'action de l'élotuzumab est médié par les cellules NK qui se trouvent activées de façon directe et indirecte afin d'arriver à l'extermination des cellules du myélome.

L'étude ELOQUENT-2 a comparé l'ajout de l'élotuzumab à la combinaison lénalidomide et dexaméthasone par rapport à la combinaison seule chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant reçu une à trois lignes de traitements¹⁵. Les patients ayant été traités à la lénalidomide étaient admissibles à condition qu'ils aient présenté au moins une réponse partielle, qu'ils n'aient pas cessé le traitement en raison d'effets indésirables, que la maladie n'ait pas progressé durant les traitements ou dans les

Tableau II. Caractéristiques des études cliniques de phase 3 portant sur un doublet ou un triplet en combinaison avec le bortézomib

Caractéristiques	ENDEAVOR ¹⁰	CASTOR ¹⁷	PANORAMA-1 ²⁴
Molécule à l'étude	Carfilzomib	Daratumumab	Panobinostat
Design	Phase 3 ouverte randomisée multicentrique	Phase 3 ouverte randomisée multicentrique	Phase 3 contrôlée par placebo à double insu randomisée multicentrique
N	929	498	768
Population à l'étude	MM récidivant ou récidivant et réfractaire (1 à 3 tx antérieurs)	MM récidivant ou récidivant et réfractaire (≥ 1 tx antérieur)	MM récidivant ou récidivant et réfractaire (1 à 3 tx antérieurs)
Posologie			
Molécule à l'étude	<u>Cycle 1 (q 28 jours)</u> 20 mg/m ² IV jrs 1 et 2 56 mg/m ² IV jrs 8, 9, 15, 16 <u>Cycle 2 et suivants</u> 56 mg/m ² IV jrs 1, 2, 8, 9, 15, 16	<u>Cycles 1 à 3 (q 21 jrs)</u> 16 mg/kg jrs 1, 8, 15 <u>Cycles 4 à 8 (q 21 jrs)</u> 16 mg/kg jour 1 <u>Cycle 9 et suivants (q 28 jrs)</u> 16 mg/kg jour 1	<u>Cycles 1 à 8 (q 21 jours)</u> 20 mg PO jrs 1, 3, 5, 8, 10, 12 <u>Cycles 9 à 12 (q 42 jours)</u> 20 mg PO jrs 1, 3, 5, 8, 10, 12, 22, 24, 26, 29, 31, 33
Bortézomib	1,3 mg/m ² SC ou IV jrs 1, 4, 8, 11 (q 21 jours)	<u>Cycles 1 à 8 (q 21 jours)</u> 1,3 mg/m ² SC jours 1, 4, 8, 11	<u>Cycles 1 à 8 (q 21 jours)</u> 1,3 mg/m ² IV jrs 1, 4, 8, 11 <u>Cycles 9 à 12 (q 42 jours)</u> 1,3 mg/m ² IV jrs 1, 8, 22, 29
Dexaméthasone	<u>Avec carfilzomib</u> 20 mg PO ou IV jrs 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 <u>Avec bortézomib</u> 20 mg PO ou IV jrs 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12	20 mg PO ou IV jrs 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12	<u>Cycles 1 à 8 (q 21 jours)</u> 20 mg PO jrs 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 <u>Cycles 9 à 12 (q 42 jours)</u> 20 mg PO jrs 1, 2, 8, 9, 22, 23, 29, 30
Résultats principaux			
SSP médiane	Carf-Dex : 18,7 mois Bor-Dex : 9,4 mois RR = 0,53; <i>p</i> < 0,0001	Dara-Bor-Dex : ND Bor-Dex : 7,2 mois RR = 0,39; <i>p</i> < 0,001	Pano-Bor-Dex : 12,0 mois Placebo- Bor-Dex : 8,1 mois RR = 0,63; <i>p</i> < 0,0001
TRG	Carf-Dex : 76,7 % Bor-Dex : 63,2 % <i>p</i> < 0,0001	Dara-Bor-Dex : 82,9 % Bor-Dex : 63,2 % <i>p</i> < 0,001	Pano-Bor-Dex : 60,7 % Placebo-Bor-Dex : 54,6 % <i>p</i> = 0,09
SG médiane	ND	ND	Pano-Bor-Dex : 40,3 mois Placebo- Bor-Dex : 35,8 mois RR = 0,94; <i>p</i> = 0,54 ^a

Abréviations : Bor : bortézomib; Carf : carfilzomib; Dara : daratumumab; Dex : dexaméthasone; h : heures; IV : intraveineux; jrs : jours; kg : kilogramme; m2 : mètres carrés; mg : milligrammes; min : minutes MM : myélome multiple; ND : non disponible; Pano : panobinostat PO : per os; RR : rapport de risque; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRG : taux de réponse global; tx : traitement

^aRésultats finaux²⁵

neuf mois qui ont suivi la dernière dose et que son utilisation ait été limitée à un maximum de neuf cycles. La dose d'élotuzumab était de 10 mg/kg selon le schéma posologique présenté au tableau I. Une amélioration de 4,5 mois par rapport à la SSP médiane, qui était l'objectif principal, a été observée dans le groupe recevant l'élotuzumab, et cette amélioration est demeurée présente dans l'ensemble des sous-groupes analysés, y compris les patients ayant présenté de la résistance au plus récent traitement antitumoral. Le TRG s'est aussi significativement amélioré, bien que le taux de réponse complète ait été plus faible dans le groupe expérimental. Ceci pourrait s'expliquer par l'interférence que l'élotuzumab cause sur la mesure des protéines sériques. Les données sont encore immatures pour mener à une évaluation statistique de la SG.

Au cours de l'étude ELOQUENT-2, l'élotuzumab a été associé à une augmentation des effets indésirables, dont les principaux sont les thrombocytopénies (84 %), la fatigue (47 %), la diarrhée (47 %), la fièvre (37 %), la constipation (36 %), la toux (31 %) et la nasopharyngite (25 %)¹⁵. Notons toutefois que l'ajout de l'élotuzumab se fait essentiellement

sentir sur les effets indésirables de grade 1 et 2 de sorte que les données sur la qualité de vie ne démontrent aucun impact significatif et que les experts s'entendent pour dire que l'élotuzumab est une molécule très bien tolérée par les patients¹⁶. Bien que l'élotuzumab doive être administré après une prémédication constituée de diphenhydramine, de ranitidine et d'acétaminophène ou leur équivalent, environ 10 % des participants à l'étude ont présenté des symptômes de réaction à la perfusion, généralement de la fièvre, des frissons et de l'hypertension. Toutefois, la grande majorité de ces réactions étaient de grade 1 ou 2 alors que 1 % était de grade 3 et qu'aucune réaction de grades 4 ou 5 n'a eu lieu. Il faut noter également que seul 1 % des participants ont abandonné le traitement en raison de réactions à la perfusion. Enfin, les auteurs de l'étude ELOQUENT-2 soulignent que le taux d'infection est comparable entre les deux groupes lorsqu'il est ajusté en fonction de la durée d'exposition aux médicaments à l'exception des infections à herpes zoster. Par contre, la prophylaxie antivirale était permise dans cette étude sans être obligatoire, contrairement à ce qui a été fait au sein des études ASPIRE et ENDEAVOR, où une prophylaxie antivirale était requise^{9,10}.

Daratumumab

Le second anticorps monoclonal approuvé au Canada pour le traitement du myélome multiple est le daratumumab, qui a tout d'abord été homologué en monothérapie à la suite d'une étude de phase II. Le mécanisme d'action de cet anticorps dirigé contre la protéine CD38 est multifactoriel et implique une composante de cytotoxicité médiée par les anticorps et une autre liée à son activité immunomodulatrice¹⁷. Une fois l'anticorps lié à la cellule myélomateuse, l'activation du système du complément, l'activation de cellules NK, la phagocytose dépendante des anticorps et l'apoptose par réticulation provoquent la lyse tumorale. La protéine CD38 s'exprime également à la surface de cellules B et T régulatrices de sorte que l'administration du daratumumab entraîne une augmentation du nombre de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ et de lymphocytes T auxiliaires CD4+.

Deux études de phase III, CASTOR et POLLUX, ont étudié son utilisation à plus large échelle pour le traitement du myélome multiple^{18,19}. La comparaison de la combinaison daratumumab, bortézomib et dexaméthasone au doublet bortézomib et dexaméthasone a fait l'objet de l'étude CASTOR. Dans cette étude, les participants devaient avoir reçu au moins une ligne de traitement et présenté au moins une réponse partielle à l'une d'entre elles. S'ils avaient été traités avec du bortézomib ou un autre inhibiteur du protéasome, les participants ne devaient pas être réfractaires à celui-ci ni avoir présenté d'effets indésirables inacceptables ou avoir des neuropathies périphériques de grade égal ou supérieur à 2. La dose de daratumumab était de 16 mg/kg selon le schéma d'administration présenté au tableau II. La SSP était l'objectif principal de l'étude et a été significativement améliorée par l'ajout du daratumumab, malgré le fait que la médiane n'ait pas été atteinte dans le groupe daratumumab au moment de la publication des résultats. Ces résultats préliminaires publiés après un suivi médian de 7,4 mois ne permettent pas de statuer sur la présence d'avantages pour la survie globale alors que le TRG s'est amélioré par l'ajout du daratumumab à la combinaison bortézomib-dexaméthasone.

L'étude POLLUX quant à elle évaluait l'ajout du daratumumab à la combinaison lénalidomide et dexaméthasone comparativement à la combinaison seule¹⁹. Comme dans l'étude CASTOR, les sujets devaient avoir reçu précédemment au moins une ligne de traitement et y avoir répondu. Les sujets avec une maladie réfractaire à la lénalidomide ou ayant présenté des effets indésirables inacceptables associés à la lénalidomide étaient exclus de l'étude. Au cours de l'étude POLLUX, la dose de daratumumab était de 16 mg/kg, mais elle était administrée sur un cycle de 28 jours pour l'ajuster à l'administration de la lénalidomide (tableau I). Encore une fois, la SSP médiane n'était pas encore atteinte dans le groupe daratumumab au moment de la publication des résultats de l'analyse provisoire, mais la SSP s'est tout de même trouvée significativement améliorée par l'ajout du daratumumab. En ce qui a trait au TRG, il s'est significativement amélioré par l'ajout de l'anticorps anti-CD38, alors que les résultats portant sur la SG sont encore immatures à ce jour.

Un des effets indésirables le plus redouté du daratumumab est sans contredit les réactions à la perfusion. Plusieurs précautions doivent être prises afin de réduire le risque de réaction, notamment en ce qui a trait à la pré- et postmédication, la vitesse d'administration et la surveillance des patients recevant

le daratumumab. Les réactions à la perfusion sont survenues respectivement chez 45,3 % et 47,7 % des participants au cours des études CASTOR et POLLUX, malgré la prémédication prévue au protocole. La majorité de ces réactions étaient de grade 1 ou 2 alors que 8,6 % et 5,3 % des participants ont présenté une réaction de grade 3 et 96 % d'entre elles ont eu lieu lors de la première perfusion¹⁷. Aucune réaction de grade 4 n'a été observée. Les manifestations des réactions à la perfusion consistaient généralement en une congestion nasale, des frissons, de la toux, une irritation de la gorge, un bronchospasme et de la dyspnée.

Les effets secondaires, dont l'incidence est plus grande en présence du daratumumab dans les études CASTOR et POLLUX, sont : neutropénie (respectivement 18 % et 59 %), diarrhée (32 % et 43 %), infection des voies respiratoires supérieures (25 % et 32 %), toux (24 % et 29 %), constipation (20 % et 29 %), dyspnée (19 % et 18 %) et fièvre (16 % et 20 %). Certaines réactions indésirables liées au daratumumab étaient toutefois spécifiques lorsqu'il était combiné au bortézomib et à la dexaméthasone, soit la thrombocytopénie (59 %) et les neuropathies périphériques (47 %). En combinaison avec la lénalidomide et la dexaméthasone, il provoquait surtout de la fatigue (35 %), des spasmes musculaires (26 %) de la nasopharyngite (24 %) et des nausées (24 %).

Ixazomib

L'ixazomib est le premier inhibiteur du protéasome administré par voie orale. Il s'agit d'un promédicament qui s'hydrolyse en milieu aqueux en libérant le métabolite actif²⁰. Sa structure chimique contenant une partie d'acide boronique s'apparente davantage au bortézomib et agira de façon similaire en inhibant de manière réversible la sous-unité 20S du protéasome.

L'étude TOURMALINE-MM1 a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'ixazomib dans le traitement du myélome multiple récidivant, réfractaire ou récidivant et réfractaire²¹. Elle comparait l'association ixazomib, lénalidomide et dexaméthasone à l'association placebo, lénalidomide et dexaméthasone pour des participants ayant reçu une à trois lignes de traitement, tel que le présente le tableau I. Cette combinaison offre l'avantage d'être le premier triplet administré en totalité par voie orale. Les participants présentant une neuropathie de grade 1 accompagnée de douleurs ou une maladie de grade 2 ou encore une maladie réfractaire à un inhibiteur du protéasome ou à la lénalidomide étaient exclus de l'étude. Les participants ayant une maladie réfractaire primaire avaient toutefois la possibilité de participer à l'étude. L'ajout de l'inhibiteur du protéasome a permis d'obtenir un avantage statistiquement significatif de près de six mois sur la SSP médiane. Cet avantage n'était pas observable sur la SG dans le contexte de l'analyse provisoire puisque les données sur la SG étaient encore immatures, la valeur médiane n'étant pas encore atteinte dans les deux groupes. Le TRG quant à lui s'est amélioré significativement de près de 7 % dans le groupe ayant reçu l'ixazomib.

En ce qui concerne l'innocuité, l'ixazomib a été bien toléré, puisque la majorité des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquents avec l'association ixazomib, lénalidomide et dexaméthasone sont la diarrhée (45 %), l'érythème cutané (36 %), la constipation (35 %), les thrombocytopénies (31 %), les nausées (29 %),

l'œdème périphérique (28 %), les neuropathies périphériques (27 %), les douleurs dorsales (24 %) et les vomissements (23 %). Il faut rappeler encore une fois que ces réactions indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée et que les réactions de grade 3 les plus fréquentes à la combinaison placebo, lénalidomide et dexaméthasone étaient les thrombocytopénies (19 % *vs* 9 %), les diarrhées (6 % *vs* 3 %) et les éruptions cutanées (5 % *vs* 2 %).

Panobinostat

Au moment d'écrire ces lignes, le panobinostat n'est pas disponible sur le marché canadien. La compagnie le fabricant a déposé une demande d'approbation de drogue nouvelle à Santé Canada pour ensuite la retirer en juin 2016²². Le panobinostat est un paninhibiteur des histones déacétylases (HDAC), dont notamment HDAC6²³. Cette dernière facilite le transport des agrégats de protéines mal repliées, les aggresomes, vers le lysosome où ils sont dégradés. La voie métabolique impliquant la dégradation des aggresomes par le lysosome est particulièrement sollicitée lors de l'inhibition de l'activité du protéasome. De cette façon, le panobinostat pourrait agir en synergie avec les inhibiteurs du protéasome afin d'augmenter le stress cellulaire et l'apoptose des cellules myélomateuses par l'accumulation de protéines mal repliées. Un autre paninhibiteur des HDAC, le vorinostat, a d'ailleurs démontré des avantages sur la SSP quand il est ajouté au bortézomib, sans que cet avantage soit considéré comme cliniquement significatif²⁴. Selon les données *in vitro*, le panobinostat aurait une activité inhibitrice au moins dix fois supérieure à celle du vorinostat²⁵.

Une étude de phase III menée par San-Miguel et coll. a évalué l'efficacité et l'innocuité du panobinostat en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone comparativement à la combinaison placebo, bortézomib et dexaméthasone²⁶. Cette étude, nommée PANORAMA-1, portait sur des participants atteints de myélome multiple récidivant ou récidivant et réfractaire. Étaient exclus les participants atteints d'une maladie réfractaire au bortézomib et ceux avec une maladie réfractaire primaire, c'est-à-dire avec une maladie qui était réfractaire à toutes les lignes de traitement antérieures. La dose de 20 mg de panobinostat était à prendre par voie orale selon la séquence présentée au tableau II. La combinaison avec le panobinostat s'est démontrée supérieure à la combinaison avec le placebo sur le plan de la SSP alors que le TRG ne s'était pas amélioré de façon statistiquement significative. Les résultats finaux concernant la mortalité ont démontré que les avantages de la SSP ne se sont pas traduits par une amélioration de la SG²⁷.

Les effets indésirables les plus fréquents avec la combinaison panobinostat, bortézomib et dexaméthasone par rapport à la même combinaison avec le placebo sont les thrombocytopénies (98 %), les neutropénies (75 %), la diarrhée (68 %), la fatigue (57 %), les nausées (36 %), l'œdème périphérique (29 %), la diminution de l'appétit (28 %), la fièvre (26 %), les vomissements (26 %)²⁵. Il faut noter que les diarrhées sévères de grade 3 ou 4 sont survenues le plus souvent en présence du panobinostat comparativement au placebo (25 % *vs* 8 %) et qu'elles représentent le principal effet indésirable non hématologique. Les effets indésirables cardiovasculaires constituent également une source de préoccupations en raison de l'augmentation d'arythmies (12 % *vs* 5 %) et d'événements cardiaques ischémiques

(4 % *vs* 1 %) observés avec la combinaison comportant le panobinostat par rapport au placebo²⁸.

Discussion

Le choix de traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire se complique grandement avec l'arrivée de quatre, voire cinq, nouvelles molécules sur le marché canadien. Une comparaison des avantages et des inconvénients de chacune de ces molécules devient donc essentielle dans le contexte où elles se font concurrence pour occuper la même place dans l'arsenal thérapeutique. Puisqu'il n'existe aucune comparaison directe entre ces nouveaux agents, l'analyse doit prendre en considération les différences, parfois subtiles, entre les populations ciblées dans les études pivots mentionnées précédemment.

Le tableau III présente quelques-unes des différences entre les études de phase III portant sur les molécules mentionnées précédemment. Soulignons la limite de clairance de la créatine plus grande dans les études PANORAMA-1 et ASPIRE. De plus, le pourcentage de participants avec une cytogénétique dénotant un risque accru est plus élevé dans l'étude ELOQUENT-1. Par contre, il est important de souligner que, dans cette étude, le seuil de cellules positives pour la délétion 17p utilisé pour identifier la présence d'un myélome avec cette anomalie chromosomique était faible (< 1 %). Si un seuil de 60 % avait été utilisé, comme dans l'étude ASPIRE, la proportion de patients avec une anomalie chromosomique défavorable s'élèverait plutôt à 30 % dans leur population¹⁵. La proportion de participants avec un score de l'*International Stadification System* (ISS) égal à un (1) ainsi que celle des participants ayant reçu une seule ligne de traitement antérieure sont supérieures dans l'étude TOURMALINE-MM1, ce qui révèle une population moins affectée par la maladie et aussi moins lourdement traitée. Cette étude est par ailleurs la seule à avoir inclus des participants souffrant d'une maladie réfractaire primaire. L'exclusion des sujets réfractaires à un inhibiteur du protéasome ou à la lénalidomide soulève toutefois la question à savoir quelles thérapies avaient alors été utilisées pour ces patients atteints d'une maladie réfractaire primaire. Au sujet des maladies réfractaires, notons la grande variabilité entre les études dans les proportions de maladies réfractaires à un inhibiteur du protéasome ou à un immunomodulateur. Enfin, il semble pertinent de souligner qu'aucune étude évaluant un triplet en combinaison avec la lénalidomide n'a utilisé les mêmes ajustements posologiques de cet agent selon la fonction rénale et que seule l'étude ELOQUENT-2 a respecté les recommandations de la monographie.

Les différences entre les études se remarquent notamment dans les résultats des groupes comparateurs. En effet, bien que les régimes utilisés dans les groupes comparateurs soient les mêmes dans les différentes études, la SSP va de 14,7 à 18,4 mois dans les études utilisant la combinaison lénalidomide et dexaméthasone et de 7,2 à 9,4 mois dans les études la comparant au bortézomib. Il est alors difficile de comparer les valeurs absolues de survie sans progression. C'est pourquoi plusieurs experts se basent sur la valeur du RR pour comparer l'efficacité des nouveaux agents thérapeutiques dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire^{29,30}. Selon cette ligne de pensée, les

Tableau III. Principales différences dans les populations à l'étude au sein des études de phase 3

Caractéristiques	Doublet	Triplet en combinaison avec le bortézomib			Triplet en combinaison avec la lénalidomide		
	ENDEAVOR	CASTOR	PANORAMA-1	ASPIRE	POLLUX	ELOQUENT-2	TOURMALINE-MM1
Molécule à l'étude	Carfilzomib	Daratumumab	Panobistat	Carfilzomib	Daratumumab	Elotuzumab	Ixazomib
Temps depuis diagnostic (années)	ND	3,8	ND	3,1	3,6	3,5	3,6
ClCr limite (mL/min)	15	20 ^a	60	50	30	30	30 ^a
Haut risque cytogénétique (%)	23	22 (n = 355)	18 (n = 204)	13	16 (n = 439)	41 del(17p): 32 % ^b	19
Score ISS = 1 (%)	44	39	40	17	49	43	64
1 tx antérieur (%)	50	47	51	43	N/D	48	61
Réfractaire primaire	exclu	exclu	exclu	exclu	exclu	ND	inclus (6 %)
Réfractaire à un IP	Bor : 1,8 %	exclu	exclu	Bor : 14,9 % ^c	IP : 18,1 %	Bor : 22 %	IP : 2 %
Réfractaire à un Imid	Len : 15,3 %	Imid : 32,9 %	ND	Imid : 21,8 % Len : 7,2 %	Imid : 3,7 %	Thal : 10 % Len : exclu	Thal : 23 % Len : exclu ^d

Abréviations : Bor : bortézomib; ClCr : clairance de la créatinine; del(17p) : délétion 17p; Imid : immunomodulateur; IP : inhibiteur du protéasome; ISS : international stadification system; min : minutes; ND : non disponible; Thal : thalidomide

^amL/min/1,73m²

^bIl n'y avait pas de seuil de cellules positives pour la del(17p), si une cellule de l'échantillon analysé était positive pour la mutation, le patient était considéré comme ayant une del(17p) positif

^cDéfini comme une non-réponse au bortézomib

^dUn sujet a été identifié comme étant réfractaire à la lénalidomide après son inclusion selon une révision par le commanditaire de l'étude

RR observés avec les combinaisons incluant le daratumumab dans les études CASTOR et POLLUX se distinguent par rapport à ceux des autres molécules. Par ailleurs, l'ixazomib représente la molécule produisant les effets les plus modestes, d'autant plus que la population étudiée était moins affectée par la maladie et qu'environ neuf mois ont été nécessaires pour que les avantages sur la SSP apparaissent.

Plusieurs facteurs doivent être pris en considération dans l'évaluation des traitements à favoriser dans le contexte d'un myélome en progression. Parmi ces facteurs, on retrouve les caractéristiques des thérapies antérieures (durée de la réponse, progression durant la thérapie et effets indésirables), les caractéristiques de la maladie (présence d'anomalies chromosomiques, de dysfonction d'organe ou de maladie extramédullaire) ainsi que les caractéristiques du patient (statut de performance, présence de comorbidités, préférence du mode d'administration et objectifs du traitement)¹. Les dernières lignes directrices de l'International Myeloma Working Group (IMWG) portant sur le myélome multiple récidivant, publiées en 2016, proposent que les patients ayant une maladie présentant un mauvais pronostic soient pris en considération pour recevoir un régime thérapeutique composé de trois ou quatre agents alors que les patients avec des caractéristiques de maladies indolentes soient pris en compte pour subir une thérapie à un ou deux agents, tout en soulignant que des études sont nécessaires pour valider ces recommandations¹. Il est aussi important de noter que ces recommandations ont été élaborées alors que les données concernant les études ELOQUENT-2 et TOURMALINE-MM1, n'étaient pas disponibles. Le profil d'effets indésirables des triplets évalués dans ces études fait en sorte que des triplets comportant l'elotuzumab ou l'ixazomib sont envisageables même pour des patients frères³¹.

En ce qui a trait aux patients dont la cytogénétique démontre qu'il existe un risque élevé, la variabilité dans la définition

du seuil de délétion 17p [del(17p)] pour que cette anomalie chromosomique soit considérée présente et l'absence d'étude spécifique sur le sujet font en sorte qu'il devient difficile de statuer si un agent possède ou non un avantage particulier. Certains auteurs soulignent que l'elotuzumab et l'ixazomib semblent démontrer une efficacité intéressante pour cette population bien que le seuil pour la del(17p) dans les études était respectivement < 1 % et 5 %¹⁶. Il n'existe présentement pas de seuils reconnus officiellement, mais ceux-ci sont inférieurs à celui de 10 % utilisé dans d'autres études et loin derrière les seuils de 50 et 60 % que certains ont démontré comme ayant le plus grand impact sur la survie sans événement et la survie globale³²⁻³⁷. Deux analyses de sous-groupes ont par ailleurs été publiées sur l'efficacité du carfilzomib et de l'ixazomib pour les patients présentant des anomalies chromosomiques les exposant à un risque élevé. Le carfilzomib en combinaison avec la lénalidomide et la dexaméthasone a démontré un RR pour la SSP de 0,70 ($p = 0,0829$) par rapport au groupe témoin pour les patients avec une translocation t(4:14), t(14:16) ou del(17p) faisant partie de la population à l'étude dans ASPIRE³⁸. Dans cette étude, le seuil de la del(17p) était situé à 60 %. Les données des patients ayant les mêmes anomalies chromosomiques retrouvées dans l'étude TOURMALINE-MM1 démontrent que l'ixazomib en combinaison avec la lénalidomide et la dexaméthasone diminue significativement le risque de progression par rapport au groupe témoin (RR = 0,543, $p = 0,021$)³⁹. Malgré le fait que le seuil de la del(17p) était situé à 5 % dans ce cas-ci, l'analyse en fonction de différents seuils de présence de la del(17p) (5, 20 et 60 %) a tout de même permis de constater que l'ajout d'ixazomib était bénéfique à la SSP dans tous les cas. Les lignes directrices de l'IMWG sur le traitement du myélome multiple d'un patient dont la cytogénétique révèle qu'il est exposé à un risque élevé, publiées en 2016, soulignent qu'il n'existe pas de consensus présentement sur le pourcentage du seuil de

cellules présentant la del(17p) et mentionnent que des seuils de 20 et 60 % ont été proposés par des experts⁴⁰. De plus, ces lignes directrices mettent en valeur la capacité du bortézomib à surmonter partiellement les effets négatifs de t(4;14) et del(17p) sur la SSP et la SG et celle de la lénalidomide à améliorer la SSP des patients avec t(4;14) et del(17p). Elles mentionnent aussi l'avantage sur la SSP observé chez les patients dont la cytogénétique révélait un risque élevé dans les études ASPIRE et TOURMALINE-MM1. Enfin, l'IMWG conseille d'utiliser une combinaison d'inhibiteur de protéasome avec la lénalidomide ou la pomalidomide et la dexaméthasone pour les patients dont la cytogénétique a nouvellement révélé un risque élevé.

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a recommandé de ne pas inscrire aux listes des médicaments le carfilzomib en doublet ou en triplet, le daratumumab en association avec la lénalidomide ou le bortézomib, ainsi que l'ixazomib⁴¹. De son côté, le ministre a décidé de refuser l'inscription de l'ixazomib et du carfilzomib en triplet tandis qu'un avis de sursoir à la décision a été émis pour le daratumumab et pour le carfilzomib en doublet⁴¹. Le *Pan-canadian oncology drug review* (PCODR) a de son côté émis une recommandation de remboursement à condition que le prix soit ajusté afin que le ratio coût-efficacité soit acceptable pour les deux combinaisons comportant le carfilzomib et le daratumumab⁴²⁻⁴⁴. Une mention a aussi été ajoutée à propos du daratumumab à l'effet qu'une évaluation de faisabilité doit aussi être effectuée en raison de préoccupations face à une augmentation des ressources nécessaires pour son administration intraveineuse et la prise en charge des réactions à la perfusion. Cet organisme canadien a également émis un avis affirmant qu'il ne recommandait pas le remboursement de l'ixazomib pour l'indication soumise par le fabricant, soit pour le traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure et dont la cytogénétique a révélé un risque élevé ou ceux ayant reçu au moins deux lignes de traitements antérieures⁴⁵. Aucune évaluation n'a été effectuée concernant l'elotuzumab ou le panobinostat, tant au niveau provincial que national.

Conclusion

D'importants gains sur la survie et la qualité de vie des patients atteints de myélome multiple ont été réalisés avec l'arrivée de nouveaux agents thérapeutiques. Les avantages du point de vue de la SSP varient de façon importante selon les agents utilisés avec des rapports de risque allant de 0,37 à 0,74 et il sera nécessaire d'attendre des données plus matures pour connaître l'impact de ces agents sur la survie globale. Leurs différents profils d'effets indésirables constituent une

occasion de mettre en lumière le rôle du pharmacien dans le choix et le suivi de la thérapie, particulièrement dans le contexte de triplets qui, parfois, peuvent être sujets à des effets indésirables supplémentaires par rapport aux doublets couramment utilisés. Plusieurs études sont d'ailleurs en cours afin d'évaluer différentes combinaisons de triplets possibles incluant les molécules citées précédemment et d'autres plus anciennes, notamment la pomalidomide⁴⁶. Des efforts devront être portés sur la séquence optimale à utiliser avec ces nouveaux agents étant donné la possibilité d'une modification de la biologie cellulaire en présence d'une maladie réfractaire. D'autre part, le développement des connaissances sur la cytogénétique de la maladie et le développement de thérapies adaptées sera particulièrement intéressante à suivre.

Plusieurs nouveaux agents thérapeutiques sont en développement pour le traitement du myélome multiple, dont de nouvelles classes thérapeutiques, comme les inhibiteurs sélectifs des exportations nucléaires (sélinexor)⁴⁷. Les études cliniques portant sur le pembrolizumab en combinaison avec la lénalidomide (KEYNOTE-185) ou la pomalidomide (KEYNOTE-185) ont toutefois démontré des résultats décevants, puisqu'une augmentation du nombre de décès a été observée dans le groupe expérimental par rapport au groupe témoin⁴⁸. Ces résultats ont incité la Food and Drug Administration (FDA) à suspendre, le 20 septembre 2017, toutes les études portant sur une association d'inhibiteur du *programmed cell death-1/ programmed death-ligand 1* (PD-1/PD-L1) avec un agent immunomodulateur, y compris les études sur le nivolumab et le durvalumab⁴⁸⁻⁵⁰. Beaucoup d'espoirs sont portés sur la thérapie par les cellules T exprimant un récepteur chimérique (*CAR-T cells*) bien que les données à ce sujet demeurent très préliminaires⁵¹.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

L'auteur tient à remercier Mme Mélanie Masse pour la révision du présent article. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

Références

1. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O et coll. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016;30:1005-17.
2. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A et coll. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
3. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-60.
4. Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer : Statistiques canadiennes sur le cancer 2016. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2016. [en ligne] cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2016-FR.pdf (site visité le 1er mai 2017).
5. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK et coll. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516-20.
6. Borrello I. Can we change the disease biology of multiple myeloma? *Leuk Res* 2012;36 (suppl. 1):S3-12.
7. Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA, Buchholz TJ, Dajee M, Ho MN et coll. Antitumor activity of PR-171,

- a novel irreversible inhibitor of the proteasome. *Cancer Res* 2007;67:6383-91.
8. Arastu-Kapur S, Anderl JL, Kraus M, Parlati F, Shenk KD, Lee SJ et coll. Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: a link to clinical adverse events. *Clin Cancer Res* 2011;17:2734-43.
 9. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špicka I, Oriol A et coll. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-52.
 10. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R et coll. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:27-38.
 11. Amgen Canada Inc. Monographie du carfilzomib (Kypolis). Mississauga, Ontario. Décembre 2016.
 12. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, Psimenou E, Zogas D, Eleutherakis-Papaikou E et coll. Cardiac and renal complications of carfilzomib in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* 2017;1:449-54.
 13. Franken B, van de Donk NW, Cloos JC, Zweegman S, Lokhorst HM. A clinical update on the role of carfilzomib in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2016;7:330-44.
 14. Weisel K. Spotlight on elotuzumab in the treatment of multiple myeloma: the evidence to date. *Onco Targets Ther* 2016;9:6037-48.
 15. Lonia S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Špicka I et coll. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;37:621-31.
 16. Orlowski RZ, Lonia S. Integration of novel agents into the care of patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2016;22:5443-52.
 17. Janssen Inc. Monographie de produit du daratumumab (Darzalex). Toronto, Ontario. Avril 2017.
 18. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M et coll. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-66.
 19. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ et coll. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319-31.
 20. Muz B, Ghazarian RN, Ou M, Luderer MJ, Kusdono HD, Azab AK. Spotlight on ixazomib: potential in the treatment of multiple myeloma. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:217-26.
 21. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L et coll. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621-34.
 22. Santé Canada. Sommaire de décision réglementaire – panobinostat (*Farydak) [en ligne] <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detailTwo.php?linkID=RDS00176> (site visité le 29 janvier 2018).
 23. Hideshima T, Richardson PG, Anderson KC. Mechanism of action of proteasome inhibitors and deacetylase inhibitors and the biological basis of synergy in multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 2011;10:2034-42.
 24. Dimopoulos M, Siegel DS, Lonia S, Qi J, Hájek R, Facon T et coll. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol* 2013;14:1129-40.
 25. Atadja P. Development of the pan-DAC inhibitor panobinostat (LBH589): successes and challenges. *Cancer Lett* 2009;280:233-41.
 26. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A et coll. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1195-206.
 27. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A et coll. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e506-e15.
 28. Novartis pharmaceuticals corporation. Monographie de produit américaine du panobinostat (Farydak). East Hanover, New Jersey. Février 2015.
 29. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2017;35:1312-9.
 30. Boudreaux JS, Touzeau C, Moreau P. Triplet combinations in relapsed/refractory myeloma: update on recent phase 3 trials. *Expert Rev Hematol* 2017;10:207-15.
 31. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Buadi FK, Dispenzieri A et coll. Therapy for relapsed multiple myeloma: guidelines from the Mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(4):578-98.
 32. Reece D, Song KW, Fu T, Roland B, Chang H, Horsman DE et coll. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood* 2009;114:522-5.
 33. Chang H, Qi C, Yi QL, Reece D, Stewart AK. p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. *Blood* 2005;105:358-60.
 34. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C et coll. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007;109:3489-95.
 35. Avet-Loiseau H, Lelux X, Roussel M, Moreau P, Guerin-Charbonnel C, Caillot D et coll. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010;28:4630-4.
 36. Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, Caillot D, Hulin C, Marit G et coll. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol* 2012;30:1949-52.
 37. An G, Li Z, Tai YT, Acharya C, Li Q, Qin X et coll. The impact of clone size on the prognostic value of chromosome aberrations by fluorescence in situ hybridization in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2015;21:2148-56.
 38. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, Dimopoulos MA, Špicka I, Masszi T et coll. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood* 2016;128:1174-80.
 39. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, Masszi T, Viterbo L et coll. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood* 2017;130:2610-8.
 40. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonia S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC et coll. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127:2955-62.
 41. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Tableau synthèse des recommandations et décisions des médicaments innovateurs. [en ligne] http://www.inesss.qc.ca/fi-admin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Tableau-synthese_rec_decisions_med_novateurs.xlsx (site visité le 3 février 2018).
 42. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final recommendation for carfilzomib for relapse multiple myeloma. [en ligne] https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_carfilzomib_kypolis_mm_rel_fn_rec.pdf (site visité le 3 février 2018).
 43. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final recommendation for carfilzomib (with lenalidomide) for relapse multiple myeloma. [en ligne] https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_carfilzomib_kypolis_mm_fn_rec.pdf (site visité le 3 février 2018).
 44. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final recommendation for daratumumab for relapse multiple myeloma. [en ligne] https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_2ndln_fn_rec.pdf (site visité le 3 février 2018).
 45. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final recommendation for ixazomib for relapse multiple myeloma. [en ligne] https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ixazomib_ninlaro_mm_fn_rec.pdf (site visité le 3 février 2018).
 46. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Phase 3 study comparing pomalidomide and dexamethasone w/ without daratumumab in subjects with relapsed or refractory MM who received at least one prior line of therapy with both lenalidomide and a proteasome inhibitor. (NCT03180736). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180736?term=NCT03180736&rank=1> (site visité le 9 septembre 2017).
 47. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). A phase 3 randomized, controlled, open-label study of selinexor, bortezomib, and dexamethasone (SvD) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). (NCT03110562). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03110562?term=NCT03110562&rank=1> (site visité le 9 septembre 2017).
 48. Food and Drug Administration. FDA Alerts Healthcare Professionals and Oncology Clinical Investigators about Two Clinical Trials on Hold Evaluating KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Patients with Multiple Myeloma. [en ligne] <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm574305.htm> (site visité le 4 février 2018).
 49. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). A Phase II Trial of Nivolumab, Lenalidomide and Dexamethasone in High Risk Smoldering Myeloma. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02903381?term=nivolumab&cond=Multiple+Myeloma&rank=3> (site visité le 4 février 2018).
 50. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). A Study of Durvalumab in Combination With Lenalidomide With and Without Dexamethasone in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02685826?term=durvalumab&cond=Multiple+Myeloma&rank=4> (site visité le 4 février 2018).
 51. Fan FX, Zhao W, Zhao J, He A, Chen Y, Cao X et coll. Durable remissions with BCMA specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in patients with refractory/relapsed multiple myeloma. (Abstract LBA3001). Présenté au congrès annuel de l'Association américaine d'oncologie clinique (ASCO). Chicago, IL, 5 juin 2017.

Abstract

Objective: In oncology, 2016 was marked by the arrival on the Canadian market of different novel therapeutic agents for the treatment of multiple myeloma. The purpose of this article is to present their mechanism of action, the efficacy and safety data reported in pivotal studies that have evaluated them, and to discuss their role in the treatment of recurrent and refractory multiple myeloma.

Data sources and study selection: A review of the scientific literature was conducted to identify the phase III studies evaluating the new agents used in the treatment of multiple myeloma, namely, carfilzomib, elotuzumab, daratumumab, ixazomib and panobinostat.

Topic review: All of the drugs presented led to an improvement in progression-free survival, with risk ratios ranging from 0.37 to 0.40. With the exception of panobinostat, all of the new drugs achieved better overall response rates than the comparators. Finally, only the study with panobinostat has enough data for evaluating the effect on overall survival, which, in this case, did not lead to a significant improvement when compared to the control group.

Conclusion: These novel treatment options offer multiple myeloma patients the possibility of longer progression-free survival. The choice between these agents should, however, be individualized for each patient, mainly because of their specific adverse effects profile.

Keywords: Carfilzomib, daratumumab, elotuzumab, ixazomib, multiple myeloma, panobinostat

Sensibilisation au bon usage des antipsychotiques pour soulager les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence chez la personne âgée en centre de soins de longue durée (SENS-AP)

Catherine Pagé Béchard¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Shafik Dissou^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Iman Jundi^{1,2,5}, Pharm.D., M.Sc., Mylène Chiasson¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Catherine Ménard³, B.Pharm., M.Sc., Mélanie Richer³, B.Pharm., M.Sc., Claudine Laurier⁶, Ph.D.

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

²Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Hôpital de la Cité-de-la-Santé de Laval, Laval (Québec) Canada;

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

⁴Pharmacien, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre, Hôpital du Haut Richelieu, Saint-Jean-sur-Richelieu (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Notre-Dame, Montréal (Québec) Canada;

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

Reçu le 22 septembre 2017; Accepté après révision par les pairs le 3 février 2018

Résumé

Objectif : Cette étude a évalué l'impact d'une intervention multimodale sur le taux de conformité à des critères de bon usage des ordonnances d'antipsychotiques pour des patients atteints de symptômes comportementaux et psychologiques de la démence en centre de soins de longue durée.

Méthodologie : Cette étude a comparé le taux d'ordonnances conformes selon trois critères (dose adéquate en gériatrie, molécule recommandée et validité de l'indication) cinq et une semaine avant l'intervention, puis un et trois mois après celle-ci. L'intervention comprenait la distribution d'un algorithme encadrant la prescription d'antipsychotiques, des notes rédigées par des résidents en pharmacie dans les dossiers médicaux non conformes et des rencontres avec l'équipe traitante. L'analyse du taux de conformité des dossiers a été effectuée avec un modèle d'équations d'estimations généralisées.

Résultats : Des 188 utilisateurs d'antipsychotiques identifiés dans trois centres de soins de longue durée de Laval, 126 ont été inclus dans l'analyse primaire. Le suivi de ces utilisateurs a permis de décrire la conformité de leur ordonnance aux critères de bon usage. Le taux de conformité est passé de 74,6 % au temps 0 à 81,5 % au temps 1 ($p = 0,240$) puis à 89,5 % au temps 2 ($p < 0,001$ pour la différence entre les temps 0 et 2 et $p = 0,031$ pour la différence entre les temps 1 et 2).

Conclusion : Une intervention multimodale peut améliorer la qualité de l'usage des antipsychotiques pour soulager les patients des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence en centre de soins de longue durée.

Mots-clés : Antipsychotique, démence, gériatrie, trouble de comportement, trouble neurocognitif majeur

Introduction

Les troubles neurocognitifs (TNC) sont un problème de santé fréquent en centre d'hébergement de soins de longue durée (CHSLD). Selon l'Enquête sur les problèmes neurologiques dans les établissements au Canada effectuée en 2011-2012, 45 % des résidents en CHSLD auraient un diagnostic de TNC¹. Cette maladie s'accompagne fréquemment de certains symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD), tels que l'agitation, la psychose, l'agressivité, les cris, l'errance et la résistance aux soins². Les

antipsychotiques sont souvent utilisés en première ligne de traitement des SCPD. Selon des données de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), 36,5 % des résidents en soins de longue durée présentant une déficience cognitive grave ont reçu au moins une ordonnance d'antipsychotique en 2014³. Ce taux s'établissait à 28,7 % parmi les personnes souffrant de déficience cognitive légère ou modérée. Or, la publication en 2016 des lignes directrices de pratique de l'American Psychiatric Association (APA) rappelle que les antipsychotiques devraient être utilisés pour les patients atteints de TNC uniquement si les SCPD sont sévères et si le

comportement du patient cause un préjudice important ou si le patient est dangereux pour lui-même ou les autres⁴. Les recommandations du consensus de la quatrième Conférence canadienne sur le diagnostic et le traitement de la démence sont semblables; l'utilisation des antipsychotiques doit être réservée en cas d'agitation sévère, d'agressivité ou de psychose qui présentent un risque pour le patient ou les autres⁵. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) du Québec propose des recommandations similaires; l'utilisation des antipsychotiques est indiquée lors de SCPD graves ou dangereux, en situation d'urgence ou en cas de détresse psychologique grave⁶. Selon les données probantes actuelles, les indications pour lesquelles les antipsychotiques sont efficaces pour le traitement des TNC se limiteraient à l'agressivité, à l'agitation et aux symptômes psychotiques^{4,7}.

Par ailleurs, les recommandations de l'APA et du MSSS du Québec rappellent l'importance de privilégier les mesures non pharmacologiques et de réserver les approches pharmacologiques uniquement pour les cas de symptômes sévères^{4,8}. Cette prudence envers l'usage des antipsychotiques s'explique entre autres par les risques qui leur sont associés, tels que l'apparition de symptômes extrapyramidaux et l'augmentation des risques de chute, d'accident vasculaire cérébral et même de décès^{7,9-11}. Plusieurs études ont fait état d'une augmentation du risque de décès liés à l'usage d'antipsychotiques pour les patients ayant reçu un diagnostic de TNC, avec un taux de mortalité jusqu'à 1,7 fois plus élevé chez les utilisateurs de ces agents comparativement aux non-utilisateurs^{12,13}. On a également pu établir un lien entre l'augmentation du risque de décès et une dose plus élevée d'antipsychotiques atypiques¹⁴. Malgré la publication en 2005 d'un avis de Santé Canada mettant en garde contre une augmentation du risque de décès, l'usage des antipsychotiques pour les personnes de plus de 65 ans atteintes de TNC a augmenté de 6,5 % entre 2006 et 2009 au Québec^{10,15}. Ces risques soulignent l'importance d'une réévaluation continue de l'utilisation des antipsychotiques, d'autant plus que les SCPD fluctuent en fonction de la progression des TNC et qu'il est donc possible de tenter avec succès un sevrage selon l'évolution de la maladie.

La littérature médicale mentionne à maintes reprises l'importance de faire des interventions pour assurer un usage optimal des antipsychotiques. Une méta-analyse comprenant 22 études a rapporté que les interventions visant à réduire l'usage des antipsychotiques semblaient bénéfiques, mais que les données concernant la persistance dans le temps des effets de ces interventions étaient peu évoquées dans les publications disponibles¹⁶. Dans cette méta-analyse, neuf des 11 études ayant une méthodologie robuste ont démontré une réduction significative de l'usage des antipsychotiques. Les interventions étaient variables : programmes éducationnels, revues de la médication, soins directs aux patients et interventions multifactorielles. Une étude a présenté un algorithme de sevrage des antipsychotiques en mentionnant que ce sevrage, même lorsque ces agents avaient été pris pendant longtemps, ne semblait pas avoir d'effets délétères pour le patient¹⁷. Une étude du Royaume-Uni à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, a évalué l'effet d'un sevrage d'antipsychotique sur la mortalité¹². Le risque de décès des patients attribués au groupe placebo était inférieur après 12 mois à celui des patients qui poursuivaient la prise d'un antipsychotique (rapport de risque [RR] : 0,58; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %]

0,36-0,92). Cette différence persistait à 24 et 36 mois. Des 82 patients du groupe placebo, seulement sept ont repris un antipsychotique après la période comparative de 12 mois. Une étude montréalaise a démontré une réduction statistiquement significative de la proportion d'utilisateurs d'antipsychotiques dans un centre grâce à un programme éducationnel interdisciplinaire visant l'équipe de soins et comportant entre autres une formation accompagnée de la remise d'un guide¹⁸. Une étude réalisée à l'Hôpital de la Cité-de-la-Santé de Laval en 2013 a évalué l'impact d'un outil clinique accompagné d'une formation sur la réévaluation des antipsychotiques en milieu hospitalier¹⁹. Cette étude n'a pas démontré de résultats significatifs quant au taux de réévaluation, probablement en raison d'un manque de puissance.

Dans ce contexte, une intervention multimodale destinée à des établissements de soins de longue durée du Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval a été mise sur pied. Elle comprenait un outil encadrant la prescription d'antipsychotiques pour les personnes âgées de plus de 65 ans atteintes de SCPD, des notes rédigées par les résidents en pharmacie du groupe d'intervention dans le dossier médical de ces personnes ainsi que des rencontres auprès des médecins traitants et du personnel soignant. L'objectif primaire de la présente étude est d'évaluer l'impact de cette intervention sur la qualité de l'usage des antipsychotiques pour ces patients.

Méthode

Protocole de recherche et population

Cette étude quasi expérimentale de type pré-post a été réalisée dans trois CHSLD de Laval. L'intervention a eu lieu du 10 au 28 avril 2017. Le logiciel de pharmacie GesphaRx8 (CGSI@SOLUTIONS-TI Inc., Québec, QC, Canada) a été utilisé pour identifier les patients de plus de 65 ans ayant une ordonnance active d'antipsychotique le 3 avril 2017, soit une semaine avant l'intervention (temps 0). L'ordonnance active pouvait être une ordonnance prévoyant une prise régulière ou une prise au besoin dans la mesure où le dossier rapportait au moins une prise au cours du dernier mois. Pour être inclus, les patients devaient avoir plus de 65 ans et avoir reçu un diagnostic de TNC. Étaient exclus les patients dont le dossier mentionnait un diagnostic de délirium actif au moment de la collecte de données, pour qui des soins de confort étaient prodigués, qui avaient une ordonnance d'antipsychotique depuis moins de 90 jours, qui résidaient dans une unité de soins psychiatriques, qui avaient reçu un diagnostic psychiatrique pouvant justifier l'utilisation d'un antipsychotique indépendamment de l'unité où ils étaient hébergés ou qui étaient hébergés dans une unité de soins temporaires.

L'usage d'antipsychotiques par les personnes incluses dans l'étude a été évalué au temps 0 (3 avril 2017) et un mois auparavant (temps -1; 2 mars 2017). Il a aussi été évalué un mois et trois mois après l'intervention (respectivement temps 1 le 29 mai 2017 et temps 2 le 31 juillet 2017).

Au temps 0, deux sous-groupes de patients ont été constitués. Les utilisateurs de longue date comprenaient les personnes qui avaient une ou des ordonnances actives depuis au moins 90 jours. Leur suivi s'est prolongé au

temps 1 et 2. Les utilisateurs récents sont ceux qui avaient reçu une nouvelle ordonnance d'antipsychotique dans les 60 jours précédant la mesure et qui n'avaient pas utilisé d'antipsychotique dans les 30 jours précédant cette nouvelle ordonnance. Aux deux autres points de mesure (temps 1 et 2), de nouveaux utilisateurs récents ont été sélectionnés afin d'explorer l'effet de l'intervention sur leur nouvel usage. Cependant, comme il était prévu que le nombre de nouveaux utilisateurs serait limité, l'étude a principalement ciblé les utilisateurs de longue date, les utilisateurs récents ne faisant l'objet que d'analyses exploratoires. Les utilisateurs récents ont été analysés séparément des utilisateurs de longue date. D'une part, les nouvelles ordonnances délivrées après l'intervention des évaluateurs avaient plus de chances d'être conformes que celles des utilisateurs de longue date pour lesquels les traitements à long terme sont plus difficiles à modifier. D'autre part, un délai de 90 jours sans prise d'antipsychotique a été choisi pour qualifier une utilisation récente en raison du délai de réévaluation de toute ordonnance d'antipsychotique qui devrait avoir lieu au cours d'une période de trois à quatre mois, après quoi le médecin traitant peut apporter des changements. Le comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital de la Cité-de-la-Santé de Laval a préalablement approuvé l'étude.

Intervention

L'intervention était constituée d'un outil d'encadrement à la prescription d'antipsychotiques sous forme d'algorithme (voir figure 1), de rencontres avec des membres de l'équipe traitante (médecins, infirmières et préposés aux bénéficiaires) ainsi que de la rédaction, par les résidents en pharmacie du groupe d'intervention, de recommandations dans les dossiers des patients ayant des ordonnances non conformes à des critères de qualité explicites. L'outil d'encadrement est une version mise à jour et adaptée au contexte des soins de longue durée de l'algorithme conçu en 2013 à la Cité-de-la-Santé de Laval dans le cadre de l'étude AP-STOP¹⁹. La nouvelle version de l'outil réalisée avec la collaboration de pharmaciens experts en gériatrie et de médecins œuvrant en CHSLD a été approuvée par le comité de pharmacologie de l'Hôpital de la Cité-de-la-Santé de Laval. Environ dix minutes étaient allouées aux rencontres individuelles avec les médecins. Ces dernières servaient à présenter l'outil en plus de discuter de l'importance de la réévaluation des antipsychotiques et de leur usage adéquat. Les rencontres avec les infirmières et les préposés aux bénéficiaires se déroulaient en groupe de 10 à 15 personnes. Elles duraient environ 15 à 20 minutes et avaient pour but de présenter l'outil en insistant sur l'importance des mesures non pharmacologiques et la détection des effets secondaires. Les recommandations formulées dans les dossiers étaient rédigées sous forme de notes standardisées et contenaient une suggestion adaptée au cas (par exemple : réévaluation à faire en cas de dose non optimale et de symptômes persistants, d'indication incertaine ou d'effets secondaires, sevrage en cas de stabilité des SCPD depuis au moins trois mois, changement de molécule en cas de dose maximale atteinte avec des symptômes persistants ou réduction de dose si la dose maximale n'était pas respectée) basée sur l'algorithme développé.

Collecte de données

Les quatre résidents en pharmacie ont développé une grille de collecte standardisée pour uniformiser la collecte des

données. Cette grille a été testée à l'aide de quatre dossiers aléatoirement choisis avant le temps 0 pour s'assurer de l'uniformité de la collecte et pour limiter les variations qui pourraient être introduites lors de l'extraction des données.

Objectifs

L'objectif primaire visait l'étude de la qualité de l'usage des antipsychotiques selon la conformité aux trois critères suivants : indication valide, dose appropriée en gériatrie (voir figure 1) et choix d'une molécule recommandée par les lignes directrices de l'APA⁴. Les indications recommandées par l'APA sont l'agitation, l'agressivité ou les symptômes psychotiques. Chacun de ces symptômes doit être qualifié de sévère. L'évaluation de la gravité des symptômes a été jugée de façon subjective par les évaluateurs lors de la collecte des données en fonction des notes décrivant le comportement des patients apparaissant au dossier. Les molécules recommandées par l'APA sont la rispéridone, l'aripiprazole et l'olanzapine. La quétiapine n'est pas recommandée par l'APA ni par le consensus canadien en raison du manque de données confirmant son efficacité, mais elle demeure un premier choix dans les cas de démence à corps de Lewy et de démence parkinsonienne^{5,9}. Quant au guide du MSSS du Québec sur l'approche pharmacologique des SCPD, il n'exclut pas l'usage de la quétiapine, compte tenu de son utilisation répandue, mais dont l'efficacité est moins bien appuyée par la littérature scientifique. Pour cette raison, nous l'avons considérée comme étant conforme sans égard au diagnostic. Ces quatre molécules étaient les seules appropriées à un usage régulier. L'APA ne faisant pas la distinction entre l'utilisation chronique ou au besoin (PRN) dans ses recommandations de molécules, l'usage de l'halopéridol PRN a été considéré adéquat lorsque le patient présentait un danger imminent, tel que le propose le Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ)⁹. Quand elle était utilisée PRN, la loxapine était considérée comme une molécule adéquate après des discussions qui ont eu lieu avec des pharmaciens travaillant dans le milieu. Ses propriétés pharmacologiques en font une solution de remplacement intéressante à l'halopéridol en situation urgente, notamment parce qu'elle risque moins d'engendrer des réactions extrapyramidales²⁰. Ces deux molécules, en plus des quatre citées plus haut, étaient les seules considérées comme étant conformes à un usage PRN.

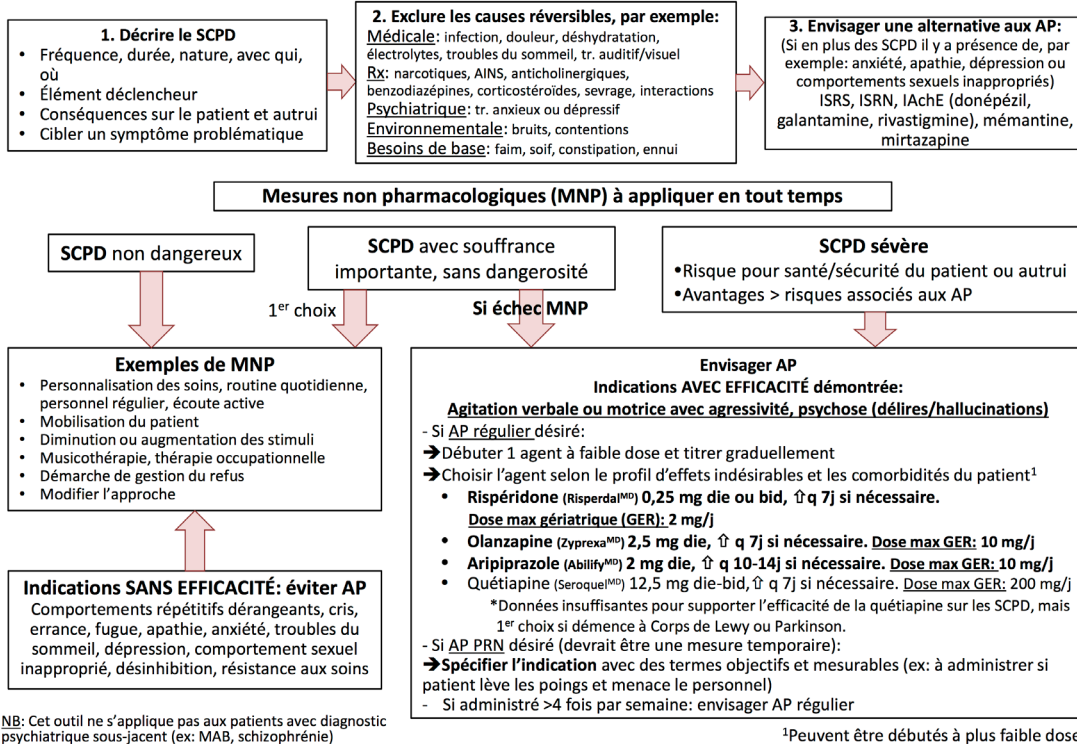
Un patient était considéré comme ayant une ordonnance conforme si cette dernière répondait aux trois critères mentionnés ci-dessus. Les patients utilisateurs de longue date, dont l'antipsychotique avait été arrêté en cours d'étude, étaient considérés comme ayant une ordonnance conforme aux temps suivants, car aucune indication n'exigeait la présence d'un antipsychotique. L'unité d'analyse de la conformité était le patient. En cas de multiples ordonnances, dès que l'une d'entre elles n'était pas conforme, le patient était considéré comme ayant un traitement non conforme. Les patients utilisateurs de deux ordonnances d'antipsychotiques (ordonnances pour une prise quotidienne et ordonnances au besoin) étaient considérés comme étant conformes si elles répondaient aux critères établis.

La conformité à chaque critère individuel (dose, molécule et indication) et la présence de réévaluation dans les six mois qui suivaient une première ordonnance d'un antipsychotique ont été considérées comme des objectifs secondaires. Les

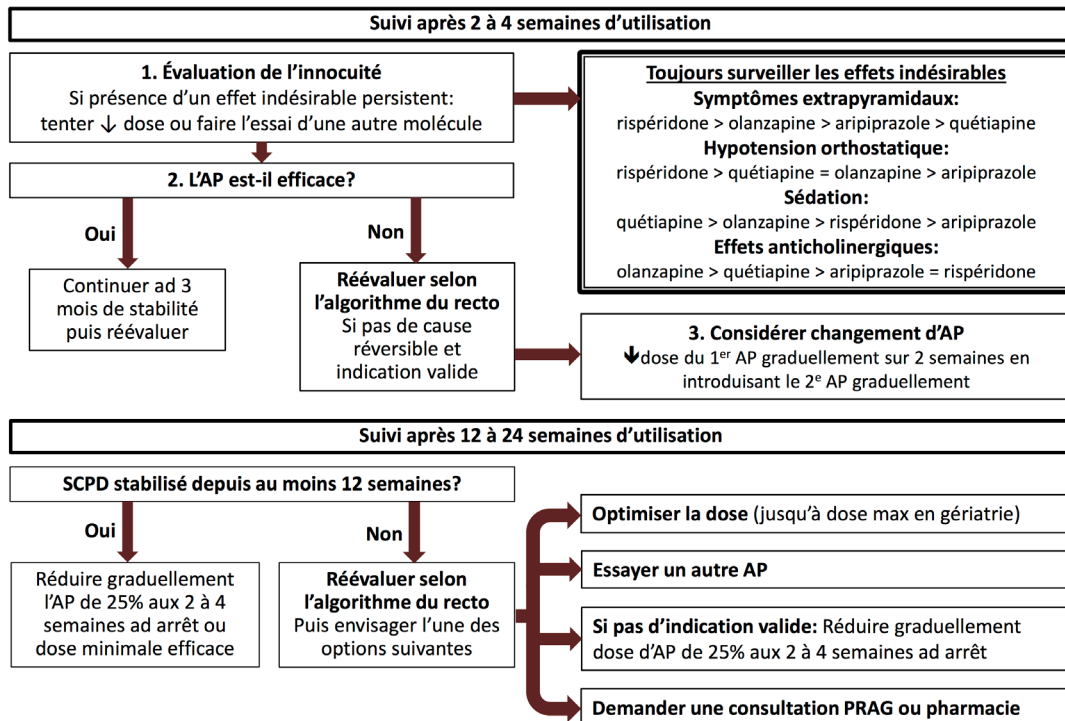
Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) chez la personne âgée

Centre intégré
de santé et de services
sociaux
de Laval
Québec

INITIER LA PRISE D'UN ANTIPSYCHOTIQUE (AP):



RÉÉVALUATION DE LA PRISE DE L'AP EN SCPD



Garder en tête les risques associés aux AP : ↑ risque d'AVC et mortalité toute cause après 12 semaines d'utilisation régulière

Figure 1. Outil présenté à l'équipe traitante

Abréviations : ad : jusqu'à; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien; AP : antipsychotique; AVC : accident vasculaire cérébral; bid : deux fois par jour; die : chaque jour; ex. : exemple; GER : gériatrie; IAcE : inhibiteur de l'acétylcholinestérase; ISRN : inhibiteur de la recapture sérotonine-noradrénaline; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine; j : jour; MAB : maladie affective bipolaire; max. : maximum; MNP : mesures non pharmacologiques; PRAG : programme régional ambulatoire de gériatrie; PRN : au besoin; q : tous les / toutes les; Rx : médicament; SCPD : symptômes comportementaux et psychologiques de la démence; tr. : trouble

L'autorisation de publier cette figure a été obtenue du directeur des services professionnels du Centre de santé et de services sociaux de Laval, Hôpital de la Cité-de-la-Santé de Laval

évaluateurs ont déterminé la présence de réévaluations lors de la revue des dossiers. Un patient était considéré comme ayant été réévalué si les notes médicales des six derniers mois précisaient, au moins une fois, les SCPD du patient et l'utilisation d'un antipsychotique pour les soulager. Le médecin traitant devait avoir modifié la dose, tenté un sevrage, changé d'agent, réévalué les comportements du patient en les décrivant ou évalué l'efficacité de l'antipsychotique. L'APA recommande une réévaluation accompagnée d'une tentative de sevrage dans les quatre mois suivant la stabilisation de l'état du patient. Le MSSS recommande quant à lui un délai de trois mois. Par contre, comme la réévaluation des patients stables n'est pas effectuée à cette fréquence en CHSLD, il a été convenu qu'un délai de trois à six mois était acceptable étant donné la pratique actuelle. Cette recommandation, basée sur l'opinion des intervenants consultés, figure dans l'algorithme développé pour l'intervention et se reflète aussi dans notre évaluation des objectifs secondaires. Le critère de réévaluation et le début d'un sevrage sont des aspects importants de l'utilisation des antipsychotiques dans le cas où l'état d'un patient est stabilisé depuis plusieurs mois. Cependant, compte tenu que notre intervention proposait aux médecins de réévaluer l'usage de l'antipsychotique en cas d'absence de réévaluation dans les six derniers mois au moyen des notes dans les dossiers, il aurait été confondant d'évaluer cette variable dans le critère de conformité aux temps 1 et 2.

L'étude portait aussi sur le lien entre certaines variables (l'âge, l'unité de soins, la sévérité de la démence selon le *Mini-Mental State Examination* [MMSE] de Folstein, la présence de médicaments pouvant affecter l'état cognitif et la présence d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou de mémantine et la qualité de l'usage au temps 0). Les médicaments pouvant affecter l'état cognitif qui ont été ciblés sont les anticholinergiques selon la mise à jour des critères de Beers 2015 en raison de leur mécanisme d'action pouvant exacerber les symptômes des TNC, les benzodiazépines, le zopiclone ou le zolpidem et les analgésiques narcotiques en raison du risque d'exacerbation de la confusion²¹. Les données démographiques des utilisateurs de longue durée se rapportent au temps 0 et à l'entrée dans l'étude pour les utilisateurs récents. La durée de la prise de l'antipsychotique était comptabilisée à partir de l'admission du patient dans son centre. Dans le cas où un changement d'antipsychotique avait eu lieu avant le début de l'étude, mais qu'il n'y avait pas eu de période d'arrêt de prise, la durée de prise était calculée à partir de la première prescription d'antipsychotique.

Analyse statistique

Le calcul de la taille de l'échantillon est basé sur la possibilité de mettre en évidence une différence à deux moments différents dans la proportion des utilisateurs à long terme dont l'usage du médicament était conforme. Une erreur de type 1 de 5 % (alpha bilatéral de 0,05) avec une puissance de 80 % a été fixée pour obtenir une différence du taux de conformité de 15 % pour des échantillons dépendants. En estimant à 50 % la proportion de patients ayant une ordonnance conforme au temps 0 avec une corrélation intra-sujet de 0,2 entre chaque temps de mesure, la taille d'échantillon nécessaire était de 175 patients. Le taux de roulement des patients en CHSLD était estimé à 10 % sur la durée de l'étude, donc 195 patients étaient initialement nécessaires afin d'obtenir une puissance appropriée à la fin de l'étude. Ces calculs ont été effectués avec

le logiciel PASS 14 (NCSS, Kaysville, UT, USA) à l'aide d'un test de comparaison de proportions (*Confidence Intervals for One Proportion*). Un taux de conformité de 50 % a été utilisé afin d'estimer la plus grande taille d'échantillon possible.

Les données démographiques ont été illustrées respectivement sous forme de moyennes avec des écarts-types et sous forme de proportions pour les variables continues et catégorielles. Pour l'évaluation de l'objectif primaire, une différence de proportion avec un IC95 % a été estimée à l'aide d'un modèle de régression GEE (*Generalized Estimating Equation*). Les comparaisons de conformité au temps 0 par rapport au temps 1, au temps 0 par rapport au temps 2 et au temps 1 par rapport au temps 2 ont eu lieu. L'évolution entre le temps -1 et le temps 0 a également été analysée afin d'estimer l'évolution normale de la conformité des prescriptions d'antipsychotiques. Les patients ont été regroupés par prescripteur dans le modèle GEE uniquement pour l'analyse de l'objectif primaire afin prendre en compte le fait que les observations relatives aux patients dépendent en partie du prescripteur. Aucune analyse de la conformité par prescripteur n'a été effectuée.

Pour les objectifs secondaires, des analyses univariées ont été faites avec un IC95 %. Le test *t* de Student a servi à évaluer les variables continues, et le chi deux (χ^2) l'a été pour les variables catégorielles. Des statistiques descriptives ont permis de quantifier la conformité de l'utilisation parmi les patients de la cohorte des utilisateurs récents. Les tests statistiques ont été faits à l'aide de SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) pour l'objectif primaire et IBM SPSS Statistics version 24 (IBM, Armonk, NY, USA) pour les autres analyses.

Résultats

Au temps 0, 188 utilisateurs d'antipsychotiques ont été identifiés avec le logiciel de pharmacie (taux d'utilisation de 43,3 %). De ces patients, 126 ont été inclus dans la cohorte des utilisateurs de longue date. Les principales raisons d'exclusion de la cohorte étaient la présence d'un diagnostic psychiatrique, l'absence de diagnostic de TNC et la prise d'un antipsychotique depuis moins de 90 jours. Le taux d'utilisation global d'antipsychotiques des trois CHSLD était de 43,3 % au temps 0, de 42,4 % au temps 1 et de 41,5 % au temps 2. La figure 2 montre la composition des groupes en cours d'étude.

Le tableau I présente les données démographiques des utilisateurs de longue date au moment de leur entrée dans l'étude au temps 0. Les patients, âgés de $86,4 \pm 7,1$ ans en moyenne, majoritairement des femmes (71,4 %), étaient atteints de démence d'Alzheimer (46,8 %) et prenaient un antipsychotique depuis en moyenne 749 ± 554 jours. Le tableau III de l'annexe présente également les données des patients exclus de l'étude.

Du 10 au 28 avril 2017, les membres de l'équipe d'intervention ont rencontré neuf des 11 médecins travaillant aux trois CHSLD et 35 infirmiers et préposés aux bénéficiaires. Ils leur ont présenté le nouvel algorithme en les informant de l'usage approprié des antipsychotiques pour les SCPD. Quarante (40) notes ont été rédigées dans les dossiers des patients ayant au moins une ordonnance jugée non conforme ou n'ayant pas

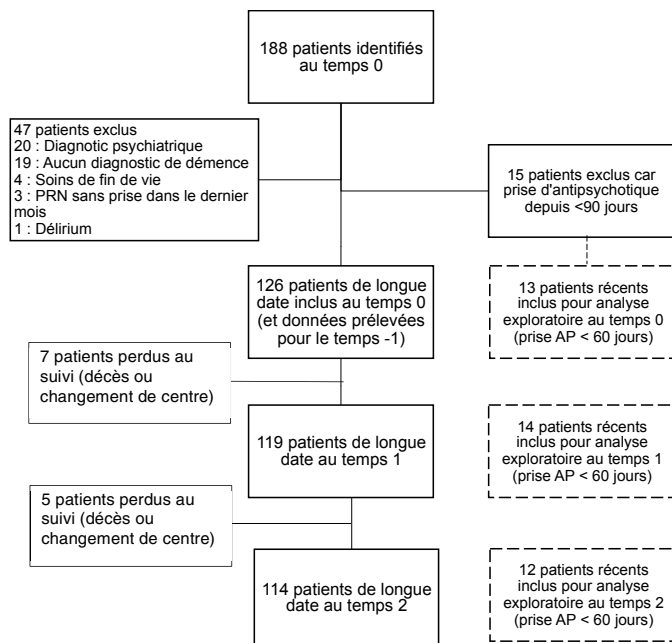


Figure 2. Diagramme de composition des groupes au cours de l'étude
Abréviations : AP : Antipsychotique; PRN : au besoin

subi de réévaluation de la pertinence de l'antipsychotique depuis plus de six mois. Ces notes recommandaient d'effectuer une réévaluation (20 notes, 50 %), de tenter un sevrage (19 notes, 47,5 %) ou d'ajuster la dose (une note, 2,5 %). Le suivi de quatre notes rédigées entre le temps 1 et le temps 2 n'a pu être fait, car les patients étaient décédés ou avaient changé de centre et leurs archives n'étaient pas disponibles au moment de l'étude. Des 36 interventions dont le déroulement a pu être évalué, 30 avaient été prises en compte au temps 1 (83,3 %) et 32 avaient été prises en compte à la fin de l'étude au temps 2 (88,9 %). La prise en compte d'une note étant définie par exemple par une prescription pour une diminution de dose si un sevrage avait été proposé ou par une nouvelle note au dossier du médecin justifiant l'utilisation de l'antipsychotique si une réévaluation était recommandée.

Les résultats concernant la conformité des ordonnances des utilisateurs de longue date sont présentés à la figure 3. Le modèle ajuste les comparaisons pour les autocorrélations liées au médecin traitant. La conformité est passée de 74,6 % au temps 0 à 81,5 % au temps 1 (différence de proportion : 6,9 %; IC95 % : -0,3-15,1, $p = 0,24$) puis à 89,5 % au temps 2 (différence de proportion : 14,9 %; IC95 % : 8,2-21,8, $p < 0,0001$ pour la différence entre le temps 0 et le temps 2 et différence de proportion : 8,0 %; IC95 % : 2,2-13,1, $p = 0,03$ pour la différence entre temps 1 et 2). Une légère augmentation non statistiquement significative de la conformité entre les temps -1 et 0 a été notée (différence de proportion : 1,6 %; IC95 % : -0,6-3,8, $p = 0,48$). Par rapport à une comparaison simple, l'ajustement pour l'autocorrélation n'a modifié les niveaux de signification que de façon très marginale (données non présentées).

Aucune variable individuelle n'a démontré de lien statistiquement significatif avec le taux de conformité (âge : $p = 0,98$, MMSE : $p = 0,41$, unité de soins : $p = 0,09$, présence

Tableau I. Données démographiques des utilisateurs de longue date d'antipsychotiques avec TNC au temps 0

Caractéristiques	n = 126
Âge (années), M (ÉT)	86,4 ± 7,1
Sexe, n (%)	
Hommes	36 (28,6)
Femmes	90 (71,4)
Nombre de problèmes de santé diagnostiqués au dossier, M (ÉT)	7,6 ± 3,0
Nombre de médicaments habituels autres que les antipsychotiques, M (ÉT)	8,9 ± 4,0
Clairance de la créatinine (mL/min) ^a , M (ÉT)	43,8 ± 18,2
Résultat du Mini-Mental State Examination de Folstein ^b , M (ÉT)	13,2 ± 7,2
Type de TNC, n (%)	
Alzheimer	59 (46,8)
Vasculaire	7 (5,6)
Mixte (Alzheimer + vasculaire)	41 (32,5)
Corps de Lewy	5 (4,0)
Fronto-temporale	3 (2,4)
Alzheimer et Lewy	2 (1,6)
Alzheimer et fronto-temporale	1 (0,8)
Non spécifiée au dossier	8 (6,3)
Prise de médicaments affectant l'état cognitif, n (%)	59 (46,8)
Anticholinergiques	6 (4,8)
Narcotiques	20 (15,9)
Benzodiazépines	46 (36,5)
Hypnotique en Z	0 (0)
Prise d'inhibiteur de l'acétylcholinestérase ou mémantine, n (%)	42 (33,3)
Durée de prise moyenne d'antipsychotique (jours), M (ÉT)	749 ± 554

Abréviations : ET : écart-type; M : moyenne; min : minutes; mL : millilitre; n : nombre; TNC : trouble neurocognitif

^aClairance de la créatinine calculée avec la formule Cockcroft-Gault

^b49 MMSE disponibles au dossier, 73 données manquantes

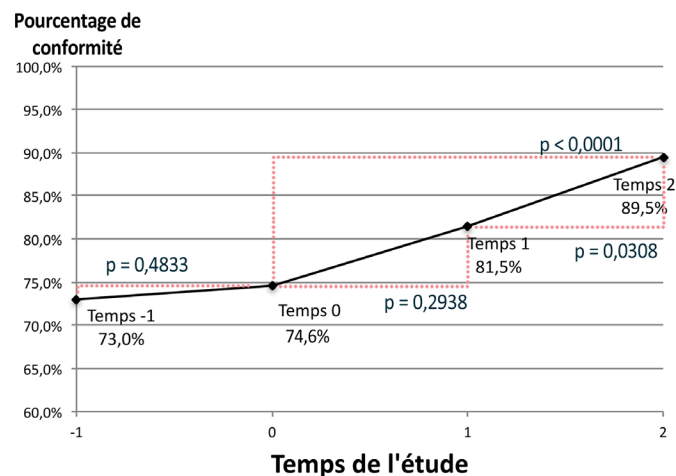


Figure 3. Conformité des ordonnances des utilisateurs de longue date d'antipsychotiques avec TNC selon chaque critère en fonction du temps

Les comparaisons sont ajustées pour les autocorrélations liées au médecin traitant (modèle GEE) n = 126 pour le temps -1, n = 126 pour le temps 0, n = 119 pour le temps 1 et n = 114 pour le temps 2

de médicaments affectant l'état cognitif : $p = 0,42$ et présence d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou de mémantine $p = 0,68$) au temps 0.

Le tableau II présente les objectifs secondaires. Le critère de conformité le moins souvent rempli était la présence d'une indication valide, et ce, à tous les temps. Les médicaments ainsi que leur dose étaient majoritairement appropriés à tous les temps de l'étude. Une amélioration significative de la présence d'une indication conforme a été notée entre le temps 0 et 2 ($p < 0,001$). Aucune amélioration statistiquement significative n'a été notée pour le choix du médicament et de sa dose. Les réévaluations ont augmenté de façon statistiquement significative (de 62,5 % à 85,7 % entre temps 0 et temps 1, $p < 0,0001$ et de 62,5 % à 86,8 % entre temps 0 et temps 2, $p < 0,0001$). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le temps 1 et le temps 2 et entre le temps -1 et le temps 0.

Peu de patients ont répondu aux critères d'inclusion du sous-groupe d'utilisateurs récents. Le pourcentage de patients dont les ordonnances étaient conformes était de 76,9 % au temps 0 (10/13), 57,1 % au temps 1 (8/14) et 58,3 % au temps 2 (7/12) (tableau IV de l'annexe). Le tableau V de l'annexe présente les diverses indications relevées sur les prescriptions d'antipsychotiques et le tableau VI de l'annexe présente les molécules utilisées ainsi que leurs doses.

Discussion

La présente étude s'est penchée sur la conformité de la prescription d'antipsychotiques à des patients souffrant de TNC et traités en CHSLD. Elle a permis de constater une amélioration absolue de 14,9 % de la qualité de l'usage (74,6 *vs* 89,5 %) en quatre mois à la suite de l'implantation d'une intervention multimodale, une différence statistiquement et cliniquement significative. Cette augmentation de

la conformité semble être secondaire à l'intervention puisqu'il n'y avait pas de variation statistiquement ou cliniquement significative parmi les patients suivis durant le mois précédant l'étude (différence de conformité entre temps -1 et temps 0 : 1,6 %; IC95 % : -0,6-3,8, $p = 0,48$). Plusieurs études de qualité méthodologique variable ont démontré une diminution de l'utilisation d'antipsychotiques pour les patients en centre de soins de longue durée¹⁶. Monette et coll. ont observé dans une étude pré-post une diminution de l'usage hebdomadaire d'antipsychotiques par des patients présentant des SCPD après des séances éducationnelles sur les SCPD et leur gestion, données au personnel médical, où une insistance particulière était mise sur la réévaluation²². Patterson et coll. ont, dans une étude à répartition aléatoire contrôlée en grappe, démontré une réduction du taux d'utilisation de psychotropes (antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques) après que des pharmaciens ont évalué mensuellement durant un an la pharmacothérapie de patients âgés en CHSLD en portant un intérêt particulier aux psychotropes (rapport de cotes = 0,26; IC95 % : 0,14-0,49)²³. Ces résultats contrastent avec ceux présentés par Hagen et coll. Ces derniers ont observé une augmentation non significative de l'utilisation d'antipsychotiques malgré la mise en place d'une intervention dans plusieurs centres albertains²⁴. Les auteurs expliquent cette augmentation par l'effet qu'a eu l'ajout de la rispéridone aux formulaires des CHSLD ainsi que la promotion faite par l'industrie pharmaceutique pour augmenter l'utilisation d'antipsychotiques atypiques.

Le pourcentage de patients dont les ordonnances étaient conformes avant l'intervention (temps 0) dans l'étude était de 74,6 %, ce qui est plus élevé que ce qui avait été prévu, mais se rapproche tout de même des données canadiennes qui font état d'un taux d'utilisation potentiellement inapproprié d'antipsychotiques estimé à 30,3 % au Canada en 2014. Cette donnée a été recueillie auprès de

Tableau II. Conformité des ordonnances des utilisateurs de longue date d'antipsychotiques avec TNC selon chaque critère en fonction du temps

Caractéristiques	Temps -1 <i>n</i> = 126 (%)	Temps 0 <i>n</i> = 126 (%)	p^a t-1 vs t0	Temps 1 <i>n</i> = 119 (%)	p^a t0 vs t1	Temps 2 <i>n</i> = 114 (%)	p^a t1 vs t2	p^a t0 vs t2
Molécule adéquate	124 (98,4)	124 (98,4)	1,00	117 (98,3)	0,95	113 (99,1)	0,59	0,62
Type de prise d'AP								
Régulière	62 (49,2)	62 (49,2)		52 (43,7)		45 (39,5)		
PRN seulement	13 (10,3)	13 (10,3)		8 (6,7)		10 (8,8)		
Régulière et PRN	51 (40,5)	51 (40,5)		42 (35,3)		36 (31,6)		
Aucune prise	0 (0)	0 (0)		17 (14,3)		23 (20,2)		
Dose adéquate	122 (96,8)	122 (96,8)	1,00	115 (96,6)	0,93	110 (96,5)	0,95	0,89
Validité de l'indication								
Valide	97 (77,0)	99 (78,6)	0,76	102 (85,7)	0,15	106 (93,0)	0,07	0,002
Non valide	17 (13,5)	16 (12,7)		11 (9,2)		4 (3,5)		
Non documenté	12 (9,5)	11 (8,7)		6 (5,0)		4 (3,5)		
Réévaluation dans les six derniers mois ^b	71 (60,1)	75 (62,5)	0,80	102 (85,7)	< 0,001	99 (86,8)	0,80	< 0,001

Abréviations : AP : antipsychotique; *n* : nombre; PRN : au besoin; t-1 : temps -1; t0 : temps 0; t1 : temps 1; t2 : temps 2; TNC : trouble neurocognitif; vs : versus.

^aTest de χ^2

^bSeuls les patients avec antipsychotique depuis au moins 6 mois sont pris en compte pour la réévaluation

patients résidant en CHSLD et exclut les patients atteints de psychose³. Malgré ce haut taux de conformité, une amélioration statistiquement significative a tout de même été notée entre le temps 0 et le temps 2. Il est possible que le taux de conformité ait été sous-estimé lors du temps 1, puisque certains patients pouvaient être en cours de sevrage. Par exemple, le patient prenant un antipsychotique pour des cris et dont le médecin avait entrepris le sevrage à la suite de l'intervention était considérée non conforme si le sevrage n'était pas achevé. Ceci pourrait expliquer l'absence de différence statistiquement significative entre le temps 0 et le temps 1. Le taux de conformité initialement élevé a pu s'expliquer par l'exclusion de l'objectif primaire du critère de la réévaluation des antipsychotiques. Bien qu'une réévaluation régulière soit recommandée par l'APA, il a été impossible d'inclure ce paramètre dans l'objectif primaire, puisqu'il était impossible de le décrire pour les patients dont la durée de prise de l'antipsychotique était de moins de six mois.

La présente étude donne une nouvelle dimension à la littérature scientifique, en évaluant l'agent utilisé, son indication ainsi que sa dose. Bien qu'une diminution de l'usage des antipsychotiques soit importante étant donné les risques encourus par leur prise, il est tout de même important de prendre en compte l'efficacité des agents utilisés. Seules la rispéridone, l'aripiprazole et l'olanzapine sont recommandées par l'APA pour traiter les SCPD, quel que soit le type de TNC, et ce, même si leurs avantages sont relativement modestes.

La quétiapine est considérée comme étant indiquée pour les patients atteints de démence à corps de Lewy ou de Parkinson, en raison de leur plus grande sensibilité aux symptômes extrapyramidaux des autres molécules. Selon les recommandations de l'APA et du RUSHGQ, la quétiapine ne devrait pas être utilisée pour les autres patients souffrant de TNC en raison du manque de données sur son efficacité^{4,9}. La quétiapine est l'antipsychotique le plus utilisé au Canada selon l'ICIS³. Cette donnée canadienne se reflète bien dans cette étude, où la quétiapine était prescrite à 49,2 % des utilisateurs de longue date. Nous avons considéré de façon prudente que l'usage de quétiapine était approprié, quel que soit le diagnostic mentionné au dossier, étant donné l'absence de validation des diagnostics dans l'étude. Toutefois si on se fie au diagnostic rapporté au dossier, seulement 5,6 % des patients étaient atteints d'une démence à corps de Lewy ou parkinsonienne. Le taux de conformité évalué a donc pu être surestimé, puisque les évaluateurs ont présumé que l'usage de la quétiapine était conforme en tout temps.

Notre étude possède certaines limites. D'abord, le protocole de recherche pré-post limite la capacité de comparer l'évolution de la conformité à la suite de l'intervention à l'évolution normale de la conformité à la suite des soins. Un protocole prévoyant un groupe témoin parallèle aurait cependant été difficilement réalisable étant donné le nombre restreint de CHSLD affiliés à l'Hôpital de la Cité-de-la-Santé dans la région de Laval et le risque possible de contamination. La courte durée de l'étude empêche de voir si l'intervention a des effets pérennes. En effet, comme le temps 2 se situait trois mois après l'intervention, il est difficile de déterminer si les changements apportés par les médecins dans leur pratique persisteront avec le temps

et si les nouvelles ordonnances d'antipsychotiques seront davantage conformes, ce qui n'a pas pu être évalué chez les utilisateurs récents étant donné leur faible nombre. Une mesure réalisée six mois après l'intervention aurait été intéressante, puisque certains patients étaient toujours en cours de sevrage de leur antipsychotique à la fin de l'étude. L'impact des mesures non pharmacologiques sur l'utilisation des antipsychotiques n'a pas été évalué dans cette étude, malgré les avantages qu'on aurait pu en retirer. Tel que le décrivent Monette et coll., la baisse de l'usage d'antipsychotiques peut tout de même augmenter la nécessité de recourir à des contentions physiques et les risques y étant associés^{22, 23}.

Une autre limite de l'étude est liée à l'absence d'insu lors de la collecte de données. Les évaluateurs collectant les données aux temps 1 et 2 ont donc pu être plus attentifs à la description d'une indication, ce qui a pu les inciter à surestimer l'effet de l'intervention. Certaines classes de médicaments pouvant affecter l'état cognitif ont été relevées, mais il faut noter que la prise d'antidépresseurs, de stabilisateurs de l'humeur ou d'anticonvulsivants n'a pas été évaluée. Ceux-ci pourraient cependant avoir un effet sur les SCPD. Un patient sous antidépresseur pourrait potentiellement être moins anxieux ou moins agité et donc moins enclin à se faire prescrire un antipsychotique.

Bien que la taille de l'échantillon prévue n'ait pas été atteinte, les résultats obtenus ont tout de même été statistiquement significatifs et la puissance statistique n'est pas une préoccupation pour l'objectif primaire, sauf peut-être pour la différence entre le temps 0 et le temps 1. Pour ce qui est des utilisateurs récents, on s'attendait au faible nombre de patients recrutés. L'apparente détérioration du taux de conformité dans ce sous-groupe doit donc être interprétée avec prudence. Il faut noter que, puisqu'il s'agissait chaque fois de nouveaux utilisateurs différents, l'effet de l'intervention ne pouvait passer que par la transmission préalable de l'outil et de l'information à l'équipe traitante. Les notes au dossier rédigées par les résidents en pharmacie ne pouvaient pas avoir d'influence, puisqu'elles étaient inexistantes avant un premier usage. Or la réévaluation du dossier par un résident en pharmacie est une part importante de la prise en charge du patient, tel que le démontrent Patterson et coll.²³.

Il est aussi important de noter que la mesure de la qualité de l'usage ne comportait pas l'évaluation de la gravité des symptômes de façon objective ni l'évaluation de l'innocuité de la médication. Le fait que la collecte de données ait été faite de façon rétrospective à partir des dossiers aurait complexifié l'évaluation de ces paramètres. L'obtention d'informations aurait surtout été assujettie à la qualité de la tenue des dossiers par le personnel médical et moins à la rigueur des évaluateurs. Il est ainsi possible que la conformité des ordonnances ait été surévaluée, puisque la réelle gravité des SCPD n'a pu être évaluée. L'absence d'évaluation de l'innocuité nous empêche en outre d'estimer adéquatement quelques-uns des risques associés à la prise d'antipsychotiques qui pourraient contrebalancer les avantages obtenus. L'impact de d'autres interventions, pharmacologiques ou non, n'a pas été mesuré. Il est donc difficile d'évaluer l'impact de l'ajout d'une nouvelle médication à un patient préalablement stable après le retrait d'un antipsychotique. Il en va de même pour

les mesures non pharmacologiques, dont la contribution n'a pas été prise en compte.

Notre étude comporte certaines forces. Ainsi, l'observation au temps -1 a permis d'avoir une idée de l'évolution de la situation en l'absence d'intervention permettant de relativiser l'effet de celle-ci. L'élaboration d'un formulaire de collecte de données standardisé a permis d'uniformiser la collecte tout au long de l'étude. Il en est de même pour l'algorithme qui a permis de formuler des critères explicites de qualité amenant un jugement objectif de ces critères. Par ailleurs, en étant multicentrique, cette étude a permis une plus grande généralisation des résultats à l'extérieur des centres étudiés.

Conclusion

Des interventions éducationnelles auprès de l'équipe médicale semblent améliorer l'usage des antipsychotiques administrés aux patients présentant un diagnostic de TNC en CHSLD. Bien que les effets de ces interventions aient été observés à court terme, les résultats justifient la mise en place de formations destinées au personnel soignant afin d'optimiser les soins offerts aux aînés. Il serait toutefois intéressant de voir l'impact de tels programmes à long terme.

Annexes

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

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Les auteurs sont reconnaissants envers monsieur Miguel Chagnon, statisticien, pour le soutien qu'il leur a apporté dans les analyses statistiques et envers madame Stéphanie Caron, pharmacienne, pour sa collaboration tout au long du projet. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

- Wong SL, Gilmour H, Ramage-Morin PL. La maladie d'Alzheimer et les autres formes de démence au Canada. Statistique Canada, Rapports sur la santé 2016;27:12-7.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Processus clinique visant le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2014/14-829-05W.pdf> (site visité le 17 octobre 2016).
- Institut canadien d'information sur la santé. Utilisation d'antipsychotiques chez les personnes âgées résidant dans les établissements de soins de longue durée. [en ligne] https://secure.cihi.ca/free_products/LTC_AiB_v2_19_FR_web.pdf (site visité le 5 octobre 2016).
- Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD et coll. The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2016;173:543-6.
- Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Hermann N, Rockwood K, Rosa-Neto P et coll. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCCD4). *Canadian Geriatrics Journal* 2012;15:120-6.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Approche pharmacologique visant le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence. [en ligne]. Disponible : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2014/14-829-07W.pdf> (site visité le 10 octobre 2016).
- Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934-43.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Approche non pharmacologique visant le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2014/14-829-06W.pdf> (site visité le 10 octobre 2016).
- Regroupement des unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec. Annexe 5 : Gestion des antipsychotiques dans le traitement des SCPD reliés à la démence en UCDG tirée de Guide de gestion médicamenteuse en UCDG. [en ligne] http://www.rgrv.com/fr/document/guide_gestion_medicamentouse.pdf (site visité le 29 octobre 2016).
- Santé Canada. Avis important concernant l'innocuité des médicaments antipsychotiques atypiques pour les personnes atteintes de démence. [en ligne] <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2005/13696a-fra.php> (site visité le 5 octobre 2016).
- Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS et coll. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525-38.
- Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K et coll. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8:151-7.
- Langballe EM, Engdahl B, Nordeng H, Ballard C, Aarsland D, Selbaek G. Short-and long-term mortality risk associated with the use of antipsychotics among 26,940 dementia outpatients: a population-based study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;22:321-31.
- Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS et coll. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:438-45.
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Étude sur l'usage des antipsychotiques. Volet III : Personnes âgées de 25 ans ou plus, principalement celles de 65 ans ou plus avec un diagnostic de démence. Rapport rédigé par Elena Morarescu. ETMIS 2011;8:1-70.
- Thompson Coon J, Abbott R, Rogers M, Whear R, Pearson S, Lang I et coll. Interventions to reduce inappropriate prescribing of antipsychotic medications in people with dementia resident in care homes: a systematic review. *J Am Medical Dir Assoc* 2014;15:706-18.
- Miarons M, Cabib C, Barón FJ, Rofes L. Evidence and decision algorithm for the withdrawal of antipsychotic treatment in the elderly with dementia and neuropsychiatric symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:1389-98.
- Vida S, Monette J, Wilchesky M, Monette M, Friedman R, Nguyen A et coll. A long-term care center interdisciplinary education program for antipsychotic use in dementia: program update five years later. *Int Psychogeriatr* 2012;24:599-60.
- Dufour M, Gerardi S, Jodoin-Poirier ME, Richer C, Gravel J, Joncas M et coll. Recherche évaluative du programme AP-STOP : Antipsychotiques: sensibilisation à leur bon usage pour les troubles de comportement des personnes âgées atteintes de démence. *Pharmactuel* 2015;48:17-28.
- Procyshyn RM, Bezchilnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of Psychotropic Drugs. 21e éd. Boston: Hogrefe Publishing Corporation;2015. 408p.
- American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227-46.
- Monette J, Monette M, Sourial N, Vandal AC, Wolfson C, Champoux N et coll. Effect of an interdisciplinary educational program on antipsychotic prescribing among residents with dementia in two long-term care centers. *J Appl Gerontol* 2013;32:833-54.
- Patterson SM, Hughes CM, Crealey G, Cardwell C, Lapane KL. An evaluation of an adapted U.S. model of pharmaceutical care to improve psychoactive prescribing for nursing home residents in northern Ireland (fleetwood northern Ireland study). *J Am Geriatr Soc* 2010;58:44-53.
- Hagen BF, Armstrong-Esther C, Quail P, Williams RJ, Norton P, Le Navenec CL et coll. Neuroleptic and benzodiazepine use in long-term care in urban and rural Alberta: characteristics and results of an education intervention to ensure appropriate use. *Int Psychogeriatr* 2005;17:631-52.
- Hofmann H, Hahn S. Characteristics of nursing home residents and physical restraint: a systematic literature review. *J Clin Nurs* 2014;23:3012-24.

Abstract

Objective: This study evaluated the impact of a multimodal intervention on the compliance rate with certain criteria on the appropriate use of antipsychotic medication orders for patients with behavioural and psychological symptoms of dementia in long-term care centres.

Methodology: This study compared the rate of compliant medication orders according to three criteria (proper geriatric dose, recommended drug and valid indication) 5 weeks and 1 week before and 1 month and 3 months after the intervention. The intervention involved distributing an algorithm for guiding antipsychotic prescribing, pharmacy residents writing notes for noncompliant patient charts and meetings with the healthcare team. The analysis of the medical record compliance rate was performed using a generalized estimate equation model.

Results: Of the 188 antipsychotic users identified at three long-term care centres in Laval, 126 were included in the primary analysis. Tracking these users enabled us to describe the compliance of their medication orders with the appropriate use criteria. The compliance rate increased from 74.6% at time 0 to 81.5% at time 1 ($p = 0.240$) and then to 89.5% at time 2 ($p < 0.001$ for the difference between times 0 and 2 and $p = 0.031$ for that between times 1 and 2).

Conclusion: A multimodal intervention can improve the quality of the use of antipsychotics to relieve the behavioural and psychological symptoms of dementia in patients in long-term care centres.

Keywords: Antipsychotic, behavioural disorder, dementia, geriatrics, major neurocognitive disorder

Description de l'application de la Loi 41 au Centre hospitalier universitaire de Québec – site Hôpital Saint-François d'Assise

Nancy Audet¹⁻³, B.Pharm., M.Sc., Isabelle Bilodeau^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Geneviève Tremblay⁵, B.Pharm., M.Sc., Élisabeth Bourrassa⁶, B.Pharm., M.Sc.

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

²Résidente en pharmacie, CHU de Québec, Hôpital Saint-François d'Assise, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Hôpital de Saint-Georges, Saint-Georges (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Institut universitaire en santé mentale de Québec (IUSMQ), Québec (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Adjointe au chef de département Hôpital du Saint-Sacrement et Hôpital Saint-François d'Assise, Département de pharmacie, CHU de Québec – Université Laval, Québec (Québec), Canada;

⁶Pharmacienne, Adjointe aux soins pharmaceutiques et aux affaires professionnelles, Département de pharmacie, CHU de Québec – Université Laval, Québec (Québec), Canada

Reçu le 13 septembre 2017; Accepté après révision le 23 décembre 2017

Résumé

Objectif : Décrire l'application de la Loi 41 au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec) – Hôpital Saint-François d'Assise (HSFA) et évaluer la perception des pharmaciens de cet établissement vis-à-vis l'application de cette loi dans leur milieu de travail.

Description de la problématique : Il existe peu de données sur l'application de la Loi 41 en établissement de santé. Les outils existants ne permettent pas de circonscrire avec précision la nature et la quantité des interventions pharmaceutiques réalisées à la suite de ce changement législatif.

Résolution de la problématique : Quatre interventions ont été effectuées pour évaluer l'application de la Loi 41 : un sondage auprès de milieux de pratique, une recension volontaire des interventions pharmaceutiques réalisées par les pharmaciens du CHU de Québec, un audit de 50 formulaires de consultation pharmaceutique et un sondage de perceptions auprès des pharmaciens de HSFA.

Conclusion : Nos travaux mettent en évidence les premières données relatives à l'application de la Loi 41 en établissement de santé, principalement au CHU de Québec. Durant les trois semaines de collecte de données, 453 interventions découlant du projet de loi 41 ont été réalisées. Malgré cela, il reste encore beaucoup de travail à faire pour éliminer les barrières à l'application de la Loi, améliorer la communication avec les autres professionnels et la description des actes accomplis. Il est en outre préoccupant de constater que seulement 40 % des interventions recensées dans le formulaire de consultation pharmaceutique découlaient des nouvelles activités réservées aux pharmaciens. Ces données peuvent inspirer d'autres milieux et favoriser l'implantation des nouvelles activités réservées aux pharmaciens hospitaliers québécois depuis juin 2015.

Mots clés : Activités réservées, établissement de santé, Loi 41, soins pharmaceutiques

Introduction

La *Loi modifiant la Loi sur la pharmacie* appelée également projet de loi 41 ainsi que sa réglementation sont entrées en vigueur en juin 2015^{1,2}. Ces changements législatifs donnent davantage d'autonomie aux pharmaciens en leur octroyant de nouvelles activités réservées et de nouvelles responsabilités. Afin de soutenir la pratique pharmaceutique, l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) a mis en ligne un portail proposant un guide d'exercice, différents outils et une foire aux questions³. Dans un bulletin de l'OPQ du 20 juin 2017, on peut lire que, depuis l'entrée en vigueur de la réglementation,

près de 470 000 Québécois ont bénéficié de ces nouveaux services, dont la prolongation d'ordonnances ($n = 292\,024$), la prescription de médicaments pour des conditions mineures ($n = 39\,246$), la prescription de médicaments lorsqu'aucun diagnostic n'est requis ($n = 158\,224$), l'ajustement de doses d'anticoagulants ($n = 216\,859$), l'ajustement de doses de médicaments utilisés pour l'hypertension, la dyslipidémie, l'hypothyroïdie, le diabète ou la migraine ($n = 4923$), ce qui donne un total de plus de 710 000 activités réalisées par les pharmaciens œuvrant en milieu communautaire⁴. Ces statistiques s'appliquent aux activités réalisées par les pharmaciens d'officine pour des patients couverts par le

régime public d'assurance (c.-à-d. Régime général d'assurance médicaments) et ne tiennent pas compte des activités réalisées auprès de patients bénéficiant d'une couverture d'assurance médicaments privée.

Les nouvelles activités réservées confiées aux pharmaciens s'appliquent autant en pratique communautaire qu'en établissement de santé. Nous ne disposons d'aucune donnée relative à l'application de ces changements législatifs en hôpital. L'objectif de cet article vise à établir un profil descriptif de l'application de ces changements législatifs au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec) – Hôpital Saint-François d'Assise (HSFA) et d'évaluer la perception qu'ont les pharmaciens de cet établissement de l'application de la Loi 41 au sein de leur milieu.

Description de la problématique

À notre connaissance, aucun article n'a été publié sur l'application de la Loi 41 en établissement de santé. Des articles ont toutefois été publiés sur les changements liés au projet de loi 90 et à la mise en place des ordonnances collectives depuis 2003⁵⁻⁹. Outre le *Guide d'exercice de l'OPQ*, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) a également rédigé un guide d'exercice disponible sur son site Web, exposant les différentes activités associées à la Loi 41 et les modalités d'application de la Loi¹⁰. Ce guide présente les notions élémentaires relatives à la Loi, les nouvelles activités confiées aux pharmaciens, les modalités d'implantation en établissement de santé, dont un plan d'implantation et plusieurs annexes. Le tableau I présente un résumé des modalités d'implantation de la Loi 41 en établissement de santé¹⁰.

Le CHU de Québec – Université Laval est un établissement universitaire qui compte cinq sites et 1401 lits d'hospitalisation. L'HSFA est un de ces sites et compte 227 lits de courte durée et 36 berceaux. En 2016-2017, l'HSFA a recensé 15 983 admissions, qui ont résulté en 88 201 jours-patients d'hospitalisation, et 19,4 équivalents temps-plein pharmaciens étaient consacrés aux soins pharmaceutiques directs et à la distribution. L'organisation des services et soins pharmaceutiques repose notamment sur le concept d'offre de soins. Le département de pharmacie a élaboré une offre de soins pharmaceutiques générale, entérinée par le Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP), qui précise les différents actes posés par les pharmaciens, les modes d'intervention (systématique ou sur demande) et les modalités administratives encadrant les actes relatifs à l'initiation et à l'ajustement de la pharmacothérapie. Il est prévu que des offres de soins spécifiques à chaque population de patients, élaborées par les pharmaciens en collaboration avec les médecins et les directions concernées, exposent de façon détaillée les critères d'intervention systématiques et rappellent les actes censés être posés.

À l'HSFA, la plupart des secteurs de pratique ne sont pas encore couverts par une offre distincte officiellement entérinée. Un formulaire de consultation spécifique à la pharmacie a été implanté en mars 2017. Avec cet outil, le pharmacien qui intervient de façon systématique, tel que le prévoit l'offre de soins spécifique, décrit clairement les actes qu'il pose. Dans le cas de l'intervention sur demande médicale, le formulaire permet au médecin de demander clairement s'il requiert une opinion pharmaceutique ou s'il souhaite que le pharmacien

Tableau I. Modalités d'implantation de la Loi 41 en établissement de santé¹⁰

Formation d'une équipe chargée de l'implantation

Achèvement de la formation réglementaire de l'OPQ

Rédaction et mise en œuvre d'un plan d'implantation	Comprend : • Échéancier • Type de déploiement • Évaluation de la situation actuelle et des besoins de chaque service • Modifications des cadres cliniques et administratifs • Ajustement lors de la validation des ordonnances (distribution) • Réévaluation de la pertinence des OC – Maintien des OC pour l'ajout d'un médicament • Prescription des analyses de laboratoire – Arrimage technique – Système de garde pour les résultats anormaux à transmettre immédiatement • Comptabilisation des interventions • Encadrement du suivi des activités – Procédures
Communication	• CMDP • Chefs de département • Autres directions • CA • Définir les stratégies de communication • Communication externe avec collaborateurs régionaux – Pharmaciens communautaires – CRSP
Évaluation de la qualité	• Rôles du CMDP – Évaluation à l'aide de critères explicites – Mesure par indicateurs • Rôles du chef de département – Évaluation de ses membres – Vigie sur le terrain

Abbreviations : CA : Conseil d'administration; CMDP : Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens; CRSP : Comité régional sur les services pharmaceutiques; OC : ordonnance collective; OPQ : Ordre des pharmaciens du Québec.

procède lui-même aux modifications visant l'optimisation de la pharmacothérapie. Le formulaire de consultation pharmaceutique permet également de répertorier, à l'aide de cases à cocher, les actes pharmaceutiques effectués lors d'une consultation (c.-à-d. histoire pharmaceutique, opinion / évaluation, ajustement pharmacothérapeutique, initiation de la thérapie médicamenteuse, enseignement au patient / à la famille, liaison pharmaceutique). Il ne permet cependant pas de comptabiliser chacune des interventions réalisées. Des formations portant sur l'ensemble du cadre réglementaire ont été amorcées en mars 2017, mais n'étaient pas achevées au moment de procéder à notre évaluation.

En ce qui concerne les activités pharmaceutiques réalisées à l'HSFA, il n'existe pas d'outils permettant de les comptabiliser de façon précise et systématique. Une comptabilité manuelle des formulaires de consultation pharmaceutique peut permettre le recensement de certaines interventions, mais, dans certains cas, les actes posés sont décrits ailleurs, souvent dans les notes d'évolution. Ainsi, il est difficile d'évaluer la nature et la quantité de toutes les activités pharmaceutiques réalisées depuis l'entrée en vigueur de la Loi 41.

Résolution de la problématique

Afin d'établir un profil descriptif de l'application de la Loi 41 à l'HSFA, nous avons effectué quatre interventions. Dans

un premier temps, nous avons sondé quelques milieux afin d'obtenir un profil de l'application de la Loi 41 en établissement de santé. Six établissements de santé ont été contactés et quatre ont répondu avec suffisamment de détails à notre sollicitation. Les établissements ayant répondu ont été informés que les résultats du sondage feraient l'objet d'une publication.

Le Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Capitale-Nationale a mis en place un programme d'évaluation et de personnalisation des soins (PEPS). Dans le contexte actuel, où nombre de médecins en centre d'hébergement de soins de longue durée (CHSLD) voient leur pratique se réorganiser en groupes de médecine familiale (GMF) pour répondre aux besoins des patients, les pharmaciens ont davantage à utiliser pleinement les nouvelles activités réservées, afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de diminuer la polypharmacie et les coûts évitables associés à la morbidité. À cet effet, les activités résultant de la Loi 41 ont actuellement lieu dans deux installations de soins de longue durée (environ 359 lits). De plus, de nouvelles ordonnances collectives ont été adoptées par le Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) à l'été 2017 afin de permettre aux pharmaciens travaillant dans des sites de soins de longue durée d'entreprendre des antibiothérapies en présence de bactériuries symptomatiques, des insulinothérapies pour les diabétiques de type II, la prescription de vitamine D en présence d'un risque de chute, etc. Le règlement d'émission et d'exécution des ordonnances a également été modifié pour faire du pharmacien un prescripteur autorisé et autonome de tous les médicaments en vente libre (annexe 2 et 3). Plus récemment, un même projet a été déployé dans trois autres centres, ce qui augmente le nombre de lits de 350, et il est prévu d'en ajouter près de 300 autres en janvier 2018¹¹.

Au Centre universitaire de santé McGill (CUSM), des sous-comités ont été créés pour évaluer les besoins des services et des soins pharmaceutiques pour chaque groupe de patients. À la suite de ces consultations, une proposition de politique et procédure a été soumise à l'équipe de gestion. En 2018, le document sera diffusé auprès des médecins pour qu'ils le commentent avant d'être déposé officiellement au CMDP¹². Au Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de l'Outaouais, un comité Loi 41 a été mis en place. L'autorisation en mai 2016 du directeur des services professionnels (DSP), du CMDP et du conseil d'administration (CA), a donné le feu vert aux pharmaciens pour poser tous les actes relatifs à la Loi 41 dans le cadre de leurs activités cliniques, hormis l'administration d'un médicament pour en démontrer l'usage. Les activités de la Loi 41 à la distribution demeurent à ce jour non implantées. Un sondage réalisé durant les six semaines après l'implantation a déterminé les cinq activités réservées les plus fréquentes, soit la prescription d'analyses de laboratoire (26 %), l'ajustement des doses pour cause de sécurité (22 %), la prolongation d'ordonnances (17 %), l'ajustement de la forme / posologie / quantité (13 %) et l'ajustement pour l'atteinte des cibles (11 %)¹³.

Quant au CISSS de la Montérégie-Centre, l'approche privilégiée pour le déploiement de l'ensemble des activités permises par la Loi 41 a été celle par secteur, qui a consisté en la détermination des secteurs-pilotes et au déploiement en deux phases¹³. Différentes instances ont également été consultées pour informer sur la logistique et l'organiser. Un groupe de travail a été créé afin de

déterminer et de réévaluer les outils disponibles et de rédiger un guide de référence à l'intention des pharmaciens. Avant le début du déploiement à l'ensemble des secteurs cliniques, les membres et le conseil de direction du CMDP ainsi que la direction des soins infirmiers (DSI) ont été informés. Certains obstacles (p. ex. problèmes de communication, interfaces de laboratoire, etc.) et réticences (résistance au changement) sont survenus. Une récente compilation des interventions réalisées a permis de déterminer les cinq activités réservées les plus fréquentes, soit la prescription / l'analyse de laboratoire (38 %), la correction d'une erreur manifeste de dosage (23 %), l'ajustement selon la fonction rénale et hépatique du patient (14 %), la prolongation d'une ordonnance (9 %) et la modification de la forme / posologie / quantité (5 %)⁷.

Dans un deuxième temps, nous avons créé une grille de collecte de données comprenant les huit activités découlant du projet de Loi 41 et nous avons demandé aux pharmaciens de l'HSFA de répertorier manuellement du lundi au vendredi, durant trois semaines consécutives, soit du 31 mai 2017 au 23 juin 2017, le type d'activités réalisées pour chaque patient qu'ils rencontraient ainsi que les suivis. Nous avons recueilli des données portant sur 648 patients. Une proportion de 48 % des patients ciblés ont profité d'au moins une intervention pharmaceutique sur les 453 découlant du projet de Loi 41. Les interventions effectuées sont, par ordre d'importance décroissant, la prescription d'analyse de laboratoire afin d'assurer le suivi de la thérapie médicamenteuse (34 %), l'ajustement d'un médicament afin d'atteindre une cible thérapeutique (32 %), la prolongation de l'ordonnance du médecin (10 %), l'ajustement d'un médicament pour assurer la sécurité (9 %), l'ajustement de la forme, de la posologie ou de la quantité (7 %), la prescription d'un médicament pour une condition mineure (3 %), la substitution d'un médicament prescrit lors de ruptures d'approvisionnement ou si le médicament n'était pas inscrit au formulaire (3 %) et la prescription d'un médicament lorsqu'aucun diagnostic n'était requis (1 %).

La nature et la quantité des interventions pharmaceutiques réalisées varient selon les groupes de patients. Par exemple, 78 % des patients suivis à la clinique d'anticoagulothérapie (PCAT) ont bénéficié d'une intervention pharmaceutique (c.-à-d. prescription d'une analyse du ratio normalisé international, ajustement de la warfarine). Ces interventions pharmaceutiques étaient toutefois réalisées bien avant l'entrée en vigueur du projet de Loi 41 en vertu de l'activité réservée d'ajuster selon une ordonnance. Les pharmaciens ont réalisé, par ordre d'importance décroissant, au moins une activité pharmaceutique auprès de 65 % des patients des soins intensifs, de 62 % des patients de chirurgie, de 60 % des patients d'orthopédie, de 38 % des patients à l'urgence, de 24 % des patients en clinique d'insuffisance cardiaque, mais seulement de 2 % des patients en soins palliatifs. La collecte effectuée comporte plusieurs limites : l'outil utilisé n'a pas été préalablement testé, le recueil des interventions a été fait au bon vouloir des pharmaciens, cette collecte d'interventions n'a pas permis de confirmer si les activités réalisées l'ont été de façon complètement autonome ou avec la contresignature d'un médecin.

Dans un troisième temps, nous avons révisé 50 formulaires de *Consultation pharmaceutique* afin de comptabiliser les interventions pharmaceutiques entourant la Loi 41. Seulement

40 % ($n = 62$) des interventions réalisées découlaient des nouvelles activités réservées prévues par la Loi 41, soit l'ajustement de doses de médicaments visant à tenir compte des cibles (41 %, $n = 13/32$), l'ajustement de la forme, de la posologie ou de la quantité (12,5 %, $n = 4/32$), l'ajustement visant la sécurité (12,5 %, $n = 4/32$), la prolongation de l'ordonnance (12,5 %, $n = 4/32$), la prescription d'analyses de laboratoire (12,5 %, $n = 4/32$) et la prescription d'un médicament lorsqu'aucun diagnostic n'est requis (9,4 %, $n = 3/32$). À la différence de la déclaration volontaire décrite précédemment, la prescription de tests de laboratoire a été rarement effectuée. La faible fréquence de cette activité peut être liée à la description trop sommaire de l'activité dans le formulaire ou à un manque de nécessité.

Dans un quatrième temps, nous avons conçu et réalisé un sondage électronique (LimeSurvey^{MD}, Version 1,92+) de 12 questions afin d'évaluer la perception des pharmaciens de l'établissement vis-à-vis de l'application de la Loi 41 dans leur milieu de travail. Le sondage n'a pas subi de test préalable. Des 175 pharmaciens sondés, 67 y ont répondu (taux de participation de 38 %). Les principaux résultats du sondage sont présentés au tableau II.

Une majorité de pharmaciens du CHU de Québec étaient favorables à l'instauration de la Loi 41 et leur perception n'a pas changé depuis son implantation. Toutefois, une majorité de ceux qui ont répondu au sondage indiquent que la Loi n'a pas modifié leur pratique, sans doute parce que seule une minorité d'entre eux en appliquent toutes les dispositions. Les personnes sondées ont mentionné plusieurs barrières à l'application de la Loi, dont la présence de détails techniques non résolus (70,5 %), barrière qui pourrait facilement être éliminée. Par contre, 57,4 % des sondés préfèrent encore discuter avec le médecin traitant et réaliser leur activité au moyen d'une ordonnance verbale. Pourtant, bien que la discussion et la pratique collaborative semblent essentielles, la Loi 41 vise à faciliter le travail en équipe en évitant l'entonnoir de l'ordonnance verbale.

Une proportion importante de pharmaciens (41 %) considère qu'il est difficile d'appliquer concrètement la Loi 41. Enfin, les pharmaciens sondés ont indiqué les trois actes réservés qu'ils posent le plus fréquemment. Par ailleurs, une majorité d'entre eux (55,2 %) ont mentionné que la Loi 41 s'applique davantage à la pratique en milieu communautaire plutôt qu'en milieu hospitalier, compte tenu de l'état plus stable des patients ambulatoires. En outre, 65,7 % des sondés pensent que certains secteurs cliniques se prêtent davantage à son application, notamment les cliniques externes, les unités de chirurgie et les unités de soins de longue durée. Enfin, 18 % des sondés ont indiqué espérer pouvoir prescrire des substances désignées (c.-à-d. stupéfiants, drogues contrôlées) et entreprendre certaines pharmacothérapies spécialisées, notamment en oncologie.

Nos travaux permettent de formuler certaines recommandations. Il semble nécessaire de mettre en place un comité de soutien de l'implantation de la Loi 41 au sein de chaque site, pour favoriser une bonne compréhension du cadre législatif et des modalités d'application dont s'est doté le département de pharmacie, en collaboration avec le CMDP, et en soutenir

l'intégration aux pratiques locales. Le comité pourra contribuer à la formation et à l'émulation des pharmaciens par le partage des bons coups et la résolution des difficultés pratiques. L'élaboration des offres de soins spécifiques à chaque type de patients devra se poursuivre, pour permettre d'officialiser les situations où le pharmacien intervient de façon systématique en ayant recours aux activités réservées lui permettant d'optimiser la pharmacothérapie de façon autonome. Enfin, une description plus fine et plus exhaustive des interventions pharmaceutiques permettrait de mieux suivre l'évolution des pratiques.

Limites

Notre projet présente certaines limites. D'abord, sur le plan de notre enquête prospective auprès des pharmaciens, notre outil maison n'a pas été validé au préalable. Ensuite, la participation des pharmaciens était très variable, puisqu'elle se faisait à titre volontaire. Par ailleurs, les activités de distribution étaient exclues de l'étude. Enfin, un biais d'information a pu survenir lors de notre analyse rétrospective des formulaires de consultation pharmaceutique.

Conclusion

Nos travaux mettent en évidence les premières données relatives à l'application de la Loi 41 en établissement de santé, principalement au CHU de Québec. Les pharmaciens réalisent des activités réservées découlant de ce changement législatif, mais il reste encore beaucoup de travail à faire pour éliminer les barrières à l'application de la Loi, entre autres l'amélioration de la communication entre les professionnels de la santé et la comptabilisation des activités accomplies dans le cadre de la Loi. La mise en place d'un comité d'implantation faciliterait l'application de la Loi dans toute son ampleur et permettrait de coordonner l'ensemble des aspects découlant de l'implantation. L'information des actes liés à la Loi 41 dans le dossier patient au moyen de leur codification permettrait de mieux collecter les données statistiques nécessaires au suivi de l'évolution de son application. La création d'outils concrets, de même que la formation des pharmaciens, mais également des autres professionnels de la santé seraient des éléments facilitant l'application optimale de la Loi 41. Les données de cette étude peuvent inspirer d'autres milieux et favoriser l'implantation des nouvelles activités réservées aux pharmaciens hospitaliers québécois depuis juin 2015.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Tableau II. Sondage sur la perception de la Loi 41 par les pharmaciens du CHU de Québec (67 sondés)

Lieu de travail principal	CHUL	HDQ	HEJ	HSFA	HSS
<i>n</i> (%)	23 (34,4)	9 (13,4)	9 (13,4)	12 (17,9)	14 (20,9)
Proportion de pharmaciens hospitaliers favorables à l'arrivée de la Loi 41 et trouvant que les nouvelles activités réservées représentent une valeur ajoutée. <i>n</i> (%)					
Fortement en accord					20 (29,8)
Plutôt en accord					39 (58,2)
Ni en accord, ni en désaccord					6 (9)
Plutôt en désaccord					1 (1,5)
Fortement en désaccord					1 (1,5)
Est-ce que votre perception a changé depuis ? <i>n</i> (%)					
Oui, elle est plus positive					5 (7,5)
Oui, elle est plus négative					6 (9)
Non					56 (83,5)
La loi 41 a-t-elle changé votre pratique en milieu hospitalier ? <i>n</i> (%)					
Oui					11 (16,4)
Non					56 (83,6)
Avez-vous l'impression que vous appliquez pleinement les actes de la Loi 41 ? <i>n</i> (%)					
Oui					6 (9)
Non					61 (91)
Quelles sont les barrières ? (Parmi les 61 sondés ayant répondu « non » à la question précédente) <i>n</i> (%)					
Détails techniques liés à l'application de la Loi 41 et ses suivis non résolus ou optimaux.					43 (70,5)
Préfère discuter avec le médecin traitant pour l'ajustement et faire une prescription verbale.					35 (57,4)
Difficile d'appliquer la Loi 41 concrètement sur le terrain					25 (41,0)
Manque de formation sur la Loi 41, les possibilités qu'elle offre, les actes y afférents que je peux accomplir.					19 (31,1)
Manque de temps					11 (18,0)
Crainte d'une réaction négative des médecins					9 (14,8)
Trop grande responsabilité par rapport au suivi nécessaire					9 (14,8)
Manque de confiance au moment d'accomplir un acte autorisé par la Loi 41.					7 (11,5)
Aucun de ces choix					5 (8,2)
Déterminez les trois actes réservés que vous posez les plus souvent. <i>n</i> (%)					
Prescrire et interpréter des analyses de laboratoire					49 (73,1)
Ajuster – Modifier la dose d'un médicament pour assurer sécurité					40 (59,7)
Ajuster – Modifier la dose pour atteindre les cibles thérapeutiques					36 (53,7)
Substituer un médicament prescrit lors de BO ou hors formulaire					30 (44,8)
Ajuster – Forme, posologie, quantité de médicaments prescrits					27 (40,3)
Prolonger l'ordonnance d'un médecin					25 (37,3)
Prescrire un médicament lorsqu'aucun diagnostic n'est requis					2 (3,0)
Prescrire un médicament pour une condition mineure					2 (3,0)
Lorsque vous ajustez une ordonnance, signez-vous avec le nom du médecin? <i>n</i> (%)					
Oui, le nom du médecin en plus de ma signature de pharmacien					47 (70,2)
Non, seulement mon nom					19 (28,4)
Sans réponse					1 (1,4)

Légende : *n* : nombre de participants; (%) proportion de pharmaciens; CHUL : Centre hospitalier de l'Université Laval ; HDQ : Hôtel-Dieu de Québec; HEJ : Hôpital Enfant-Jésus; HSFA : Hôpital Saint-François d'Assise; HSS : Hôpital Saint-Sacrement.

Références

1. Assemblée nationale du Québec. Projet de loi n°41 : Loi modifiant la Loi sur la pharmacie. Décembre 2011. [en ligne] <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=5&file=2011C37F.PDF> (site visité le 26 novembre 2017).
2. LégisQuébec. Loi sur la pharmacie. [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/P-10> (site visité le 26 novembre 2017).
3. Ordre des pharmaciens du Québec. [en ligne] <https://www.opq.org/fr-CA/pharmaciens/ma-pratique/application-de-la-loi-41/> (site visité le 26 novembre 2017).
4. Ordre des Pharmaciens du Québec. La Loi 41 fête son deuxième anniversaire! L'Express. Juin 2016. [en ligne] http://www.opq.org/cms/Media/2736_38_fr-CA_0_Express_20_06_2017_Loi41.html (site visité le 26 novembre 2017).
5. Leblanc M. Au nom de la loi 90 ... minimum ! 42^e congrès annuel de l'A.P.E.S. Pharmactuel 2002;35:192.
6. Asselin J. Loi 90, où en sommes-nous ? Pharmactuel 2005;38:187.
7. Bourbeau K, Méthot J. Ordonnances collectives : de la théorie à la pratique. Pharmactuel 2008;41:199.
8. Koolen C, Dupont I, Hamel C. Évaluation de la conformité des ordonnances par rapport aux règles d'émission des ordonnances au CSSS La Pommeraie. Pharmactuel 2011;44:291-6.
9. Doyon S, Bussières JF. Réflexions sur un modèle de gestion et d'approbation des ordonnances collectives en établissement de santé. Pharmactuel 2006;39:156-8.
10. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Loi 41 : Guide d'exercice pour les pharmaciens des établissements de santé du Québec. Février 2016 [en ligne] <https://www.apesquebec.org/sites/default/files/private/documentation/forfait/2016-02-23/20160224-eve-loi41-guide.pdf> (site visité le 26 novembre 2017).
11. Bilodeau I. Entretien téléphonique avec Éric Lepage, Chef de département de pharmacie, CIUSSS de la Capitale-Nationale, 28 juin 2017.
12. Bilodeau I. Échanges courriels avec Caroline Beauchamp, adjointe au pharmacien-chef, soins pharmaceutiques au Centre universitaire de santé McGill (CUSM), 26 juin 2017.
13. Desparois C, Dumoulin M. Conférence : La Loi 41 en établissement de santé, est-ce si compliqué ? Événement des pharmaciens. 1^{er} juin 2017. Centre des congrès. Québec, Québec, Canada.

Abstract

Objective: To describe the application of Bill 41 at the Hôpital Saint-François d'Assise (HSFA), Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec), and to evaluate the perception that this hospital's pharmacists have of the application of the bill in their workplace.

Problem description: There are few data on the application of Bill 41 in health care institutions. The existing tools are not adequate for accurately determining the nature and number of pharmaceutical interventions done as a result of this legislative change.

Problem resolution: Four measures were taken to assess the application of Bill 41: a practice setting survey, a voluntary inventory of the pharmaceutical interventions done by the CHU de Québec's pharmacists, an audit of 50 pharmaceutical consultation forms, and a perception survey among the HSFA's pharmacists.

Conclusion: These measures provide the first round of data concerning the application of Bill 41 in health-care institutions, mainly the CHU de Québec. During the three weeks of data collection, there were 453 interventions stemming from Bill 41. Nonetheless, much work remains to be done to eliminate the barriers to apply this bill, to improve communication with the other professionals and the description of the services performed. As well, it is of concern that only 40% of the interventions compiled from the pharmaceutical consultation forms involved the new activities reserved for pharmacists. These data might inspire other institutions and foster the implementation of the new activities reserved for Quebec's hospital pharmacists since June 2015.

Keywords: Bill 41, health-care institution, pharmaceutical care, reserved activities

Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissement de santé pour 2016-2017

Jean-François Bussi res^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ, Cynthia Tanguay³, B.Sc., M.Sc., André Bonnici⁴, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacien, chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

²Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Coordonnatrice de recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, chef du Département de pharmacie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 24 janvier 2018 ; accepté après révision le 10 mars 2018

Résumé

Contexte : L'enquête canadienne sur la pharmacie hospitalière donne une vision unique et complète de cette discipline.

Objectif : Présenter la participation du Québec à l'enquête sur la pharmacie hospitalière et la placer dans le contexte actuel.

Méthode : Les faits saillants relatifs au Québec de l'enquête sur la pharmacie hospitalière canadienne de 2016-2017 menée auprès des chefs de départements de pharmacie ont été colligés et mis en contexte par rapport à la situation qui prévalait dans le réseau de la santé de 2015 à 2017.

Résultats : L'enquête a enregistré la participation de 184 chefs de départements de pharmacie canadiens, dont 23 % (43/184) du Québec. Elle a révélé une augmentation du nombre de lits d'hospitalisation. Quant au système de distribution unitaire centralisé, les départements de pharmacie étaient nombreux à l'offrir, mais il couvrait une plus faible proportion de lits. De plus, très peu de départements de pharmacie disposaient d'un système informatisé d'entrée des ordonnances. En revanche, l'enquête révèle un taux élevé de conformité des enceintes de biosécurité. En ce qui a trait à la saisie des ordonnances, le sondage montre que les pharmaciens coopéraient avec tous les membres du personnel technique et qu'ils étaient nombreux à leur déléguer des activités de soutien clinique, mais le sondage dénote un retard important au Québec dans la réglementation des activités qui leur étaient confiées. Par ailleurs, on note un nombre inférieur de programmes de soins aux patients hospitalisés réalisés par un pharmacien décentralisé. Des indicateurs permettent de suivre l'implantation de plusieurs activités cliniques, mais la collecte de ces données est encore trop faible.

Conclusion : Le taux de participation à l'enquête des chefs de départements de pharmacie québécois ayant été très satisfaisant, il permet de dresser un portrait fiable de la pratique hospitalière au Québec. Le sondage révèle que l'importante réforme du réseau de la santé a influencé la pratique pharmaceutique hospitalière.

Mots clés : Assistant technique en pharmacie, Canada, chefs de département, enquête, pharmacie, pratique pharmaceutique hospitalière, Québec

Introduction

La publication du *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière* a été instaurée en 1985 par un comité éditorial indépendant de chefs de départements de pharmacie représentant les différentes régions du pays. Tous les deux ans, il dresse un portrait de la pratique pharmaceutique hospitalière au Canada. Toutefois, la dernière publication de ce rapport remonte à trois ans, soit à 2013-2014, étant donné la réorganisation du comité éditorial qui est désormais placé sous l'égide de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH). Pour éviter aux participants la lourdeur d'un sondage trop exhaustif, certains aspects sont évalués à

chaque cycle tandis que d'autres sont évalués ponctuellement. L'enquête est menée au moyen d'un sondage en ligne adressé aux chefs de département de pharmacie des établissements de santé du Canada^{1,2}.   l'instar des pharmaciens hospitaliers américains, les pharmaciens hospitaliers canadiens accordent une grande importance à cette enquête, puisqu'elle contribue à l'évolution de leur pratique professionnelle³. Cet article vise à présenter et à commenter la participation du Québec à l'enquête canadienne sur la pharmacie hospitalière, en s'appuyant sur les faits ayant marqué l'actualité pharmaceutique au cours des trois dernières années. Les pharmaciens et les assistants techniques en pharmacie n'ont pas été directement sondés pour cet exercice.

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

Méthode

En premier lieu, la réalisation d'une revue de l'actualité de 2015 à 2017 a permis de déterminer les éléments clés comportant un intérêt pour les chefs de départements de pharmacie du Québec, leur équipe de gestion et les membres de leur département. Ce suivi de l'actualité a été mené par la consultation de Google^{MD}, Google Scholar^{MD}, PubMed^{MD}, des principaux journaux canadiens (p. ex. *Canadian Pharmaceutical Journal*, *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, *Pharmactuel*, *Québec Pharmacie*, *Profession Santé*), des sites web des principaux organismes (p. ex. Santé Canada, Institut Canadien d'information sur la santé, Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés, Agence canadienne d'évaluation des médicaments et des technologies de la santé, Régie de l'Assurance-maladie du Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux) et des associations liées à l'exercice de la pharmacie au Canada, ainsi que des principaux médias sociaux (p. ex. Facebook, Twitter) et des travaux de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP)⁴.

En deuxième lieu, nous avons recensé les faits saillants de l'enquête sur la pharmacie hospitalière canadienne de 2016-2017 menée auprès des chefs de départements de pharmacie selon six aspects de la pratique pharmaceutique (tableau I). Chaque aspect ayant fait l'objet de manchettes spécifiques dans l'actualité sera abordé et sera suivi de la présentation des résultats de l'enquête brièvement commentés. L'enquête portait sur tous les établissements de santé canadiens comprenant au moins 50 lits de courte durée. Les établissements à vocation unique ultra spécialisée (p. ex. psychiatrie, oncologie, soins de longue durée) en étaient exclus à l'exception de la pédiatrie. Selon le statut déclaré dans les précédentes enquêtes, les établissements de santé étaient réputés à vocation universitaire s'ils étaient membres de l'Association canadienne des institutions de santé universitaires du Canada ou s'ils œuvraient en relation avec un réseau universitaire intégré de santé⁵. Les résultats portaient sur l'état de la situation prévalant au sein des établissements au 31 mars 2017.

Nous avons procédé à une comparaison de la pratique en vigueur au Québec avec celle de la moyenne canadienne. Chaque fois qu'un écart de plus de 3 % apparaît, un emoji indique si la pratique au Québec est neutre (☺), favorable (😊) ou défavorable (☹). À cela s'ajoute une indication précise des valeurs minimales et maximales observées dans les autres provinces canadiennes. Le portrait de l'évolution de la situation au Québec a été tracé dans la mesure où l'accès à des données historiques était possible.

Résultats

Actualités des principaux organismes

Anniversaires

L'année 2017 a marqué le 400^e anniversaire de l'arrivée de Louis Hébert et de son épouse Marie Rollet comme premiers colons de Nouvelle-France⁶. Le Québec a souligné en grand ce jalon historique de la pharmacie avec l'organisation de l'Événement des pharmaciens 2017, regroupant l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP) et l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.)⁷. Cet événement a été suivi du congrès annuel de l'Association des pharmaciens du Canada (APhC), du congrès annuel de l'Association des facultés de pharmacie du Canada (AFPC) et de la tenue de la Conférence internationale des doyens des facultés de pharmacie d'expression française⁸. L'année a également été marquée par une exposition sur l'héritage de Louis Hébert au pavillon Jean Charles Bonenfant et Alexandre Vachon de l'Université Laval, une exposition sur Louis Hébert et Marie Rollet au Musée de l'Amérique francophone et la publication d'un ouvrage de Jacques Mathieu et d'Alain Asselin⁹⁻¹¹.

L'année 2017 marque également le 50^e anniversaire de la revue professionnelle *Pharmactuel*¹². Créé d'abord comme bulletin d'information de l'A.P.E.S., le *Pharmactuel* s'est détaché du volet syndical pour devenir un journal professionnel dès 1995. Le journal poursuit ses démarches afin d'accroître sa visibilité internationale.

L'équipe de l'URPP a célébré son 15^e anniversaire¹³. Depuis sa création, elle a contribué à la formation de plus de 260 étudiants, à la publication de plus de 1300 communications écrites et par affiches et de plusieurs centaines de communications orales. Il s'agit de la seule initiative du genre au Canada, qui intègre la recherche évaluative à large échelle dans un département de pharmacie.

Santé Canada

Plan stratégique 2016-2021

Dans son plan stratégique pour 2016-2021, Santé Canada s'est doté de quatre priorités stratégiques, soit l'ouverture et la transparence, la collaboration, l'organisation et son personnel ainsi que l'innovation¹⁴. Les pharmaciens hospitaliers peuvent espérer que cette ouverture et cette transparence contribuent à rendre plus accessibles les documents relatifs aux avis de conformité ainsi qu'à ses différents programmes. Santé Canada a mené une consultation sur le renouvellement du

Tableau I. Six aspects de la pratique pharmaceutique servant d'indicateurs

Structure	Services	Ressources financières et matérielles	Ressources humaines	Soins	Évaluation des pratiques
Organisation départementale englobant les systèmes de distribution et les modèles de pratiques	Modalités du circuit du médicament, y compris le rôle du pharmacien et du personnel technique	Ressources utilisées pour mener les opérations départementales y compris les médicaments et les équipements et technologies du circuit du médicament	Dotation en ressources humaines, les ratios et la rémunération	Rôle du pharmacien au chevet des patients	Méthodes utilisées et cibles évaluées de la pratique pharmaceutique

Programme d'accès spécial (PAS)¹⁵. Le CHU de Québec a choisi de centraliser la gestion des demandes du PAS de son établissement dans un seul site afin d'en optimiser la gestion à l'intérieur de son établissement¹⁶.

Aide médicale à mourir

La Cour suprême du Canada a rendu son arrêt dans l'affaire *Carter c. Canada* en février 2015, en statuant que « l'article 14 et l'alinéa 241b) du *Code criminel* sont inconstitutionnels étant donné qu'ils empêchent les médecins d'aider à la mort par consentement d'une autre personne »¹⁷. Le projet de loi C-14 a été sanctionné le 17 juin 2016¹⁸. Ce cadre juridique confirme les changements apportés précédemment au Québec avec la *Loi concernant les soins de fin de vie* et va plus loin en utilisant la notion de « mort raisonnablement prévisible » plutôt que « fin de vie »¹⁹. En 2016-2017, 638 personnes ont eu recours à cette aide médicale et 92 % des cas étaient conformes à la *Loi*²⁰. La SCPH a adopté une déclaration de principes en 2017, où elle se prononçait en faveur des droits du patient pour l'aide médicale à mourir ainsi que de l'objection de conscience des professionnels de la santé²¹. En décembre 2017, Santé Canada a également amorcé une consultation à propos du projet de Règlement sur le suivi de l'aide médicale à mourir²².

Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses (Loi de Vanessa)

La Loi de Vanessa a été sanctionnée le 6 novembre 2014 et un projet de réglementation a été proposé en avril 2017^{23,24}. Les produits de santé naturels, les vaccins préventifs, les médicaments obtenus par le PAS ou les essais cliniques sont exclus de ce programme. À la suite d'une consultation, Santé Canada constate l'importance de sensibiliser et de former le personnel des hôpitaux offrant des soins de courte durée à la déclaration obligatoire et complète des réactions indésirables graves d'un médicament²⁵. À notre avis, les pharmaciens hospitaliers en savent trop peu sur les modalités de codification des feuilles sommaires par les archives médicales qui permettent notamment d'identifier les effets indésirables graves et imprévus des médicaments.

Pilule abortive

Depuis l'automne 2017, la pilule abortive est disponible au Canada pour les interruptions volontaires de grossesse d'au maximum 63 jours. Au Québec, elle est fournie gratuitement dans le cadre d'un programme d'accès universel du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)²⁶⁻²⁸. L'OPQ a publié un guide qui précise qu'elle peut être distribuée sans frais à une patiente consultant un médecin dans un établissement de santé et que l'approvisionnement sera le fruit d'une collaboration avec le département de pharmacie²⁹. Le modèle proposé permet la dispensation de cette pilule par le médecin ou le pharmacien. Le Collège des médecins a également publié des directives cliniques à ce sujet³⁰.

Instruments médicaux

La *Loi sur les aliments et drogues* comporte également un *Règlement sur les instruments médicaux*³¹. Le retrait de lots de dispositifs de type seringue de vaporisation nasale de Teleflex (Mad Nasal^{MD}) a mis en évidence l'importance pour les pharmaciens de s'intéresser aux instruments médicaux. Cet instrument est utilisé en établissement de santé pour

l'administration intranasale par atomisation de stupéfiants (p. ex. fentanyl), de drogues contrôlées (p. ex. kétamine) ou de benzodiazépines (p. ex. midazolam). Alors que l'utilisation des médicaments relève du chef du département de pharmacie et du comité de pharmacologie, les instruments médicaux ne relèvent pas d'un comité statutaire prévu au *Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements de santé*³². Les pharmaciens hospitaliers devraient présenter au comité de pharmacologie toutes les décisions entourant les instruments médicaux ayant un impact sur le circuit du médicament³³.

Biosimilaires

Santé Canada utilise depuis décembre 2016 la dénomination « biosimilaire » reconnue à l'échelle internationale pour remplacer l'appellation « produits biologiques ultérieurs »³⁴. Le médicament biosimilaire est défini comme étant « un médicament dont on a démontré le caractère très semblable à un médicament biologique déjà autorisé pour la vente (connu sous le nom de médicament biologique de référence) »³⁵. En janvier 2018, Santé Canada et l'Institute for Safe Medication Practice (ISMP-Canada) ont amorcé une consultation à propos des biosimilaires³⁶. L'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) rappelle que l'inscription d'un biosimilaire aux listes de médicaments ne signifie pas que ces produits sont interchangeables et qu'un prescripteur peut demander qu'un patient reçoive le produit innovateur plutôt que le biosimilaire dans certaines situations³⁷. Par ailleurs, en février 2017, la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) a modifié les règles de couverture du Rémicade^{MD,38}. Bien que cette directive ait forcé le recours systématique au biosimilaire (Inflectra^{MD}), le fabricant du médicament biologique de référence (Janssen-Ortho) a choisi de fournir sans frais son médicament à certaines patientèles, en contournant la couverture entérinée par la RAMQ. Cet exemple illustre l'importance d'un meilleur arrimage entre le MSSS, la RAMQ, les Groupes d'approvisionnement en commun (GAC) et les chefs de départements de pharmacie pour une pleine cohérence en matière de bon usage des médicaments. Le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) des cinq centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec a publié un état des connaissances sur les biosimilaires et des recommandations entourant leur prise en charge³⁹. Au 1^{er} janvier 2018, on comptait seulement six biosimilaires disponibles sur le marché au Canada contre plus d'une trentaine sur le marché européen⁴⁰. Le portail de la Food and Drug Administration sur les biosimilaires présente la liste des médicaments jugés interchangeables (*Purple Book*)⁴¹.

Médicaments brevetés

Santé Canada propose également des modifications au *Règlement sur les médicaments brevetés*. On peut lire que cette proposition « aurait pour effet de modifier le Règlement sur les médicaments brevetés (le « Règlement ») de sorte que le cadre réglementaire du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés inclue de nouveaux facteurs de réglementation du prix et des dispositions sur la production de rapports faisant état de renseignements sur les prix pratiqués par les titulaires de brevets qui permettraient au CEPMB [Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés] de protéger les consommateurs canadiens contre les prix excessifs »⁴².

Stupéfiants et drogues contrôlées

Depuis 2016, Santé Canada n'exige plus de demande d'autorisation pour la destruction de stupéfiants et de drogues contrôlées⁴³.

Opiïdes

Le Canada fait face à une crise nationale des opiïdes, notamment en raison de l'augmentation des substances illégales et puissantes⁴⁴. Le gouvernement fédéral a publié une déclaration conjointe sur les mesures visant à remédier à la crise, une stratégie canadienne sur les drogues et autres substances et une intervention d'urgence en santé publique⁴⁵. Le plan proposé comporte de nombreuses mesures, leur progrès et les prochaines étapes. Au Québec, différentes mesures sont également proposées, dont la gratuité de la naxolone en pharmacie et l'ouverture de sites d'injection supervisés⁴⁶⁻⁴⁹. On peut également consulter un profil des décès attribuables aux intoxications par les opiïdes au Québec de 2000 à 2016⁵⁰. L'Institut national de santé publique propose un protocole de traitement de l'intoxication aiguë aux opiïdes⁵¹. L'OPQ a présenté un résumé de la situation⁵². Notons également une consultation de Santé Canada sur la destruction de substances désignées et le fait de voyager avec des substances désignées à des fins médicales⁵³. En établissement de santé, les chefs de départements de pharmacie doivent s'assurer du bon usage des opiïdes, de la prescription à l'administration et même leur destruction. Une mise à jour de la politique locale entourant les stupéfiants, les drogues contrôlées et les benzodiazépines semble opportune. L'équipe de l'URPP s'est intéressée à la subtilisation dans les cabinets automatisés décentralisés⁵⁴.

Méthadone

Une bonne nouvelle pour contrer la crise des opiïdes, une exemption de classe émise par Santé Canada permet dorénavant aux praticiens de « poursuivre le traitement d'un patient sous méthadone lorsque ce patient est hospitalisé sans avoir à obtenir une exemption temporaire de prescrire la méthadone en vertu de l'article 56 »⁵⁵.

Cannabis

Le *Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales* est entré en vigueur au Canada⁵⁶. Santé Canada a publié un guide sur le sujet⁵⁷. En vertu de ce règlement, des patients hospitalisés sont admis à utiliser du cannabis durant leur hospitalisation. En réponse à ce règlement, le MSSS précise que les pharmaciens d'établissements de santé doivent en assurer la gestion et « doivent déterminer les modalités d'approvisionnement, de contrôle, de distribution et d'administration sécuritaires, et encadrer l'usage thérapeutique de toutes les formes de marihuana »⁵⁸.

Dans le cadre de la commission parlementaire entourant le projet de loi 157, l'AQPP réclame le droit de dispenser du cannabis thérapeutique, puisqu'à « titre de professionnels du médicament, seuls les pharmaciens sont en mesure d'assurer la surveillance clinique que nécessite l'usage du cannabis thérapeutique, d'évaluer l'efficacité de la médication, d'ajuster les doses, de prévenir les effets indésirables pouvant résulter de l'interaction de cette substance avec d'autres médicaments et de suggérer d'autres formes que l'inhalation pour la prise du cannabis thérapeutique »^{59,60}. De même, l'OPQ « demande

que la distribution du cannabis thérapeutique soit confiée, sous certaines conditions, aux pharmaciens afin de s'assurer que les utilisateurs reçoivent leurs soins et services de la part d'un professionnel réglementé, assujéti à un mécanisme d'inspection professionnelle, à un code de déontologie, au respect du secret professionnel et en mesure de réaliser une analyse complète de la thérapie médicamenteuse⁶¹ ».

Le gouvernement canadien prévoit de légaliser le cannabis à des fins récréatives à partir de l'été 2018⁶². L'OPQ a rédigé un outil d'aide à la décision en collaboration avec le Collège des médecins du Québec, l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, l'Ordre professionnel des diététistes du Québec et l'Ordre professionnel des inhalothérapeutes du Québec⁶³.

Ordre des pharmaciens du Québec

L'OPQ a mis en place une nouvelle direction des affaires externes et du soutien professionnel⁶⁴. L'OPQ a révisé ses standards de pratique et déplacé les modalités d'application de ces volets dans un site web détaillé en soutien aux pharmaciens⁶⁵. Au 1^{er} janvier 2018, seul le volet « Surveillance de la thérapie médicamenteuse en partenariat avec le patient » y est explicité⁶⁶.

Pour l'exercice de 2015-2016, l'OPQ a précisé le taux d'atteinte des standards pour sept étapes de la surveillance de la thérapie médicamenteuse, soit collecte adéquate de renseignements (7/10), évaluation des ordonnances et analyse de la situation (8/10), interventions appropriées (9,7/10), vérification des effets de la thérapie médicamenteuse sur l'état de santé du patient (6/10), fourniture de l'information pertinente (7/10), consignation des renseignements au dossier (5/10) et formulation des demandes de consultation (9/10). Ainsi, l'OPQ note l'atteinte remarquable des standards par les pharmaciens présents aux unités de soins, mais il mentionne le besoin d'améliorer la continuité des soins dans le milieu communautaire⁶⁷.

Un deuxième cycle d'inspection professionnelle s'amorce et comportera quelques nouveautés qui refléteront mieux certaines pratiques, notamment par la soumission de plans de projets et par l'implantation d'une matrice de risques permettant de cibler certains facteurs. Les pharmaciens en établissement de santé devront, quant à eux, « améliorer la collecte de renseignements, la consignation des interventions au dossier et la vérification de l'impact de la thérapie, tout particulièrement lors de la validation des ordonnances. Il sera également important d'optimiser la continuité des soins avec le milieu communautaire »⁶⁸.

À partir du 1^{er} avril 2018, tous les pharmaciens inscrits au tableau de l'OPQ seront assujettis au *Règlement sur la formation continue obligatoire des pharmaciens*, lequel prévoit 40 heures d'activité de formation continue par période de deux ans⁶⁹. La déclaration des heures se fera sur un portail en ligne (Maestro)⁷⁰.

L'OPQ a publié un recueil de politiques et procédures entourant le bilan comparatif des médicaments, un communiqué entourant la mise à jour du *Règlement sur les ordonnances faites par un médecin* y compris la possibilité de recourir aux messages textes, un guide sur l'aide médicale à mourir, un rappel entourant les mesures de sécurité à mettre en place pour prévenir les vols en pharmacie, un cadre de collaboration de première ligne à l'intention des

pharmaciens et des physiothérapeutes et un formulaire de communication, un aide-mémoire sur la confidentialité et un document sur le plan d'effectifs⁷¹⁻⁷⁹. Depuis le 1^{er} janvier 2018, quatre pharmaciens d'établissement siègent sur le Conseil d'administration de l'OPQ, soit André Bonnici (Montréal), Martin Franco (Montréal), Mélanie Caron (Montréal) et Carl Desparros (Outaouais)⁸⁰.

Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec

Dans sa planification stratégique pour 2016-2019, l'A.P.E.S. a déterminé trois enjeux : « l'urgence de définir le rôle du pharmacien d'établissement moderne et la place qu'il devrait occuper dans la nouvelle configuration du réseau, la nécessité de mieux quantifier l'activité, l'impact et la performance des pharmaciens en établissement de santé et la nécessité d'accentuer la visibilité de l'A.P.E.S. auprès de ses membres »⁸¹. Sept projets découlent concrètement de ces trois enjeux. L'A.P.E.S. a procédé à une refonte de son site web, encouragé la vérification de l'enregistrement des représentants médicaux au registre des lobbyistes (75 lobbyistes enregistrés pour le terme « médicament » et 40 pour le terme « pharmacie » au 1^{er} janvier 2018⁸²), vérifié avec les GAC la conformité des pratiques des fabricants, mis en place une réunion biannuelle des chefs de départements de pharmacie et poursuivi ses travaux habituels.

Présence des pharmaciens en ligne

Il est normal que les organismes assurent une présence en ligne et soient conscients que plusieurs parties prenantes et membres du public s'informent par les médias sociaux (tableau II)^{4,83-107}.

Associations pharmaceutiques européennes et américaines

Il existe plusieurs grandes associations pharmaceutiques dans le monde qui peuvent influencer la pratique pharmaceutique hospitalière et qui présentent un intérêt pour les chefs de départements de pharmacie au Québec.

La Fédération internationale pharmaceutique (FIP) comptait 149 membres corporatifs en 2017, dont des membres canadiens par l'entremise de l'Association des pharmaciens du Canada (APC) et de la Canadian Society for Pharmaceutical Sciences¹⁰⁸. Elle a publié en 2017 les résultats d'une enquête internationale sur la pratique pharmaceutique (74 pays participants), qui a recensé plus de 4 067 718 pharmaciens diplômés à l'échelle mondiale et un total de 113 349 départements de pharmacie offrant jusqu'à 39 activités pharmaceutiques distinctes¹⁰⁹. La FIP a également publié un rapport sur la recherche et le développement de stratégies de formation des ressources en pharmacie, un commentaire éditorial sur le rôle du pharmacien découlant de la publication du rapport *Future Medicines for One World*, un rapport sur la transformation des programmes de formation en pharmacie afin de mieux répondre aux besoins de la population, un rapport sur les effectifs techniques et de soutien en pharmacie, un rapport sur les stratégies nationales d'information sur le médicament, des énoncés sur le contrôle de la résistance antimicrobienne, des lignes directrices entourant l'éthique pharmaceutique avec différentes parties prenantes, une déclaration de politique entourant les pratiques pharmaceutiques durables pour l'environnement et la pharmacie écoresponsable, des lignes directrices entourant la gestion de préparations de

médicaments non commercialisés pour les enfants, une version révisée de ses 65 énoncés de la Déclaration de Bâle sur le futur de la pharmacie hospitalière¹¹⁰⁻¹¹⁹. La FIP comporte une section hospitalière fondée en 1957, qui comporte un portail consacré aux membres hospitaliers¹²⁰.

L'European Association of Hospital Pharmacists (EAHP), fondée en 1972, regroupe les pharmaciens hospitaliers de la communauté européenne¹²¹. Elle organise notamment un congrès hospitalier annuel, publie l'*European Journal of Hospital Pharmacy* depuis 2012 et mène une enquête annuelle sur des pays européens en ciblant une sélection des 44 standards de pratique pharmaceutique hospitalière adoptés en 2014¹²². L'EAHP a soutenu la publication de lignes directrices entourant la préparation et l'utilisation de médicaments¹²³. L'EAHP poursuit 10 objectifs stratégiques, dont la mise en place d'une formation commune à la spécialisation en pharmacie hospitalière à l'échelle européenne¹²⁴. Le portail Pharmine présente un portrait détaillé de la formation des pharmaciens en Europe¹²⁵.

En France, le Syndicat national regroupe les pharmaciens des hôpitaux mono-appartenant et universitaires, les assistants et les attachés de tous les types d'établissements et tient un congrès francophone de pharmacie hospitalière (Hopipharm)^{126,127}. Le Syndicat national des pharmaciens praticiens hospitaliers et praticiens hospitaliers universitaires tient aussi un congrès annuel (Rencontres convergences santé hôpital)¹²⁸. La Société française de pharmacie clinique publie depuis 2011 le *Pharmacien hospitalier et clinicien*, elle coordonne une douzaine de groupes de travail, cible six pratiques professionnelles, organise des journées professionnelles et un congrès annuel¹²⁹⁻¹³¹.

Aux États-Unis, deux associations professionnelles influencent la pratique pharmaceutique en établissement de santé. L'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) existe depuis 75 ans et regroupe plus de 44 000 pharmaciens hospitaliers, étudiants et résidents en pharmacie et techniciens en pharmacie¹³². Elle propose des centres de ressources en ligne pour au moins 31 thèmes, des dizaines de prises de positions et de lignes directrices, des outils pour la certification, un portail de formation continue, une librairie et de nombreuses activités de formation¹³³⁻¹³⁸. L'ASHP sonde annuellement la pratique pharmaceutique hospitalière en ciblant un échantillon stratifié d'établissements de santé et en répartissant ses thèmes sur un cycle de trois ans¹³⁹. De plus, l'American College of Clinical Pharmacy (ACCP) rejoint les pharmaciens prodiguant des soins pharmaceutiques, en offrant un site web complet qui inclut des énoncés, des prises de position, des lignes directrices, des outils de formation, des regroupements de pratiques spécialisées et une librairie¹⁴⁰. L'ACCP a publié un outil entourant les enjeux relatifs au bon usage des médicaments, une position sur l'utilisation optimale de médicaments émergents, un livre blanc sur les produits de santé naturels¹⁴¹⁻¹⁴³. Elle publie depuis 1981 le *Pharmacotherapy* et lancera en octobre 2018 un journal ciblant des travaux relatifs à la pratique de la pharmacie clinique, le *Journal of the American College of Clinical Pharmacy*¹⁴⁴.

Indicateurs de structure

Effervescence législative

Plusieurs projets de loi ayant un impact sur la pratique de la pharmacie communautaire et hospitalière ont été

Tableau II. Sélection d'organismes et pharmaciens présents en ligne^{4,83-107}

Nom	Site web
Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec ⁸³⁻⁸⁴	https://www.facebook.com/PharmaciensEtablissements/@pharmacienA.P.E.S.
Association québécoise des pharmaciens propriétaires ⁸⁵⁻⁸⁶	https://www.facebook.com/groups/groupeAQPP/@VotrePharmacien
Faculté de pharmacie, Université de Montréal ⁸⁷	https://www.facebook.com/facpharmudem/
Faculté de pharmacie, Université de Laval ⁸⁸	https://www.facebook.com/FacPHA.UL/
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux ⁸⁹	https://www.facebook.com/INESSSQUEBEC/
Le pharmacien, Olivier Bernard ⁹⁰	https://www.facebook.com/LePharmacien/
Ministre de la Santé, Dr Gaétan Barrette ⁹¹	@drgbarette
Ordre des pharmaciens du Québec ⁹²	https://www.facebook.com/OrdredespharmaciensduQuebec/
Pharmactuel ⁹³	@pharmactuel
Pharmaciens et pharmaciennes du Québec ⁹⁴	https://www.facebook.com/groups/PharmQc/
Pharmacien, Alexandre Chagnon ⁹⁵	@AlexandrChagnon
Pharmacien, Benoît Morin ⁹⁶	@morinb
Pharmacienne, Christiane Mayer ⁹⁷	@Lean_pharma
Pharmacien, Denis Lebel ⁹⁸	@Hamstav
Pharmacien, Denis Roy ⁹⁹	@denismroy
Pharmacienne, Ema Ferreira ¹⁰⁰	@EmaFer28
Pharmacien, Jean-François Bussières ¹⁰¹	@bussiej
Pharmacien, Maxime Thibault ¹⁰²	@Maxthibault
Pharmacien, Pierre-Marc Gervais ¹⁰³	@pmgervaispharma
Président de l'Ordre des pharmaciens du Québec, Bertrand Bolduc ¹⁰⁴	@bertrand_bolduc
Québec Pharmacie ¹⁰⁵	@QuebecPharmacie
Question pour un pharmacien, Alexandre Chagnon ¹⁰⁶	https://app.questionpourunpharmacien.com/
Régie d'assurance maladie du Québec ¹⁰⁷	@RAMQuebec
Unité de recherche en pratique pharmaceutique ⁴	https://urppchusj.com/

votés à l'Assemblée nationale, une activité sans précédent (tableau III)¹⁴⁵⁻⁵⁷. On peut également consulter l'Observatoire international de la santé et des services sociaux hébergé sur le site du MSSS¹⁵⁸.

Le 27 avril 2016, le MSSS affirmait que la réforme avait « aidé à l'atteinte de la cible de réduction des postes d'encadrement qui engendreront des économies de masse salariale de plus de 220 M\$ par année, de manière récurrente, à partir de l'année 2017-2018, [...] ainsi que contribué à la diminution des heures supplémentaires effectuées par le personnel soignant et du recours à la main-d'œuvre indépendante et [à] la normalisation des pratiques et des données grâce à l'informatisation des dossiers cliniques »¹⁵⁹. À ce jour, il n'existe pas encore d'études ni de bilan permettant d'évaluer les retombées de cette importante réorganisation. Des gestionnaires et des cliniciens dénoncent le climat actuel, les relations entre le MSSS, le ministre et les différents intervenants, évoquent un déclin de l'état de santé psychologique des employés du réseau de la santé et questionnent les répercussions de cette réforme¹⁶⁰⁻¹⁶³. On peut relire avec intérêt les travaux de Richard et coll. publiés en 2007, qui comportent une recension des écrits entourant la fusion d'établissements de santé, ses enjeux et ses impacts¹⁶⁴.

Dans le cadre de cette réorganisation du réseau de la santé, la Cour supérieure du Québec a porté un jugement en juillet 2017 invalidant le *Règlement modifiant le Règlement sur certaines conditions de travail applicables aux cadres des agences et des établissements de santé et de services sociaux* édicté par l'arrêté ministériel de 2015-003 en date du 23 mars 2015¹⁶⁵. Le MSSS a fait appel de cette décision le 30 août 2017. Bien que les chefs de départements de pharmacie soient représentés par l'A.P.E.S., il peut être intéressant de consulter les communiqués de l'Association du personnel d'encadrement du réseau de la santé et des services sociaux entourant les répercussions du projet de loi 10 sur le personnel cadre¹⁶⁶.

Les données qui ont été recueillies dans le cadre de l'enquête canadienne au 31 mars 2017 ne comportent aucune mention liée aux conséquences de cette réforme. Si, au Québec, on peut espérer de cette réforme une standardisation des pratiques accompagnée de leur amélioration à la hauteur des attentes du cadre législatif et normatif, il semble urgent de régulariser les structures de gestion au sein des départements de pharmacie fusionnés. Ainsi, en vertu de l'entente A.P.E.S.-MSSS 2015-2010, un comité a revu la structure de gestion. Cela a permis à tous les pharmaciens gestionnaires en poste au 1^{er} avril 2015 de maintenir leur

salaire, et un rapport a été déposé au MSSS pour reconnaître la valeur des pharmaciens au sein de cette gestion^{167,168}. Une décision est attendue.

L'A.P.E.S. témoigne de l'importance d'« assurer d'une gestion intégrée, efficiente et sécuritaire des activités pharmaceutiques dans l'établissement » par le rattachement des départements de pharmacie à la Direction des services professionnels et non pas à d'autres directions¹⁶⁹.

Construction de trois hôpitaux montréalais

Trois complexes ont été construits à Montréal afin de rehausser le réseau de la santé. En 2015, le Centre universitaire de santé

McGill (CUSM) a ouvert le nouveau site Glen qui regroupe l'Hôpital Royal-Victoria, l'Hôpital de Montréal pour enfants, l'Institut thoracique de Montréal, le Centre du cancer des Cèdres et l'Institut de recherche du CUSM¹⁷⁰. L'Hôpital neurologique de Montréal et l'Hôpital général de Montréal demeurent actifs sur leur ancien site respectif. En décembre 2016, le CHU Sainte-Justine a ouvert un nouveau bâtiment regroupant l'ensemble de ses activités cliniques hospitalières à l'exception de l'oncologie (pavillon Charles-Bruneau) et de l'obstétrique (réaménagée dans le bâtiment existant)¹⁷¹. Il faut également souligner la campagne Aimer CHUSJ, qui vise à redonner la pleine autonomie et la gouvernance à cet établissement centenaire, ce dernier étant actuellement regroupé avec le

Tableau III. Changements législatifs au Québec

Numéro du projet de loi	Titre Date de sanction	Portée anticipée sur la pratique pharmaceutique
10 ¹⁴⁵	<i>Loi modifiant l'organisation et la gouvernance du réseau de la santé et des services sociaux notamment par l'abolition des agences régionales</i> Sanctionnée le 9 février 2015	- Abolition des agences régionales de santé et redéfinition du réseau de la santé; - Diminution de 184 à 34 du nombre d'établissements du réseau de la santé québécois, qui comprend désormais 13 CISSS, neuf CIUSSS, sept établissements non fusionnés (CHU de Québec - UL, IUCPQ-UL, CHUM, CUSM, CHUSJ, ICM et Institut Philippe-Pinel de Montréal) et cinq établissements non visés par la Loi sur les services de santé et les services sociaux (CLSC Naskapi, Centre régional de santé et services sociaux de la Baie James, Centre de santé Inuitsivik, Centre de santé Tulattavik de l'Ungava, Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie James); - Nombre total de postes de chefs de département de pharmacie au 1^{er} janvier 2018 : 31, dont deux à combler¹⁴⁶; - A.P.E.S. représentante des chefs de départements de pharmacie; d'établissements privés conventionnés - Contribution à la standardisation des pratiques, dont l'uniformisation des listes locales de médicaments de chaque établissement.
20 ¹⁴⁷	<i>Loi édictant la Loi favorisant l'accès aux services de médecine de famille et de médecine spécialisée et modifiant diverses dispositions législatives en matière de procréation assistée</i> Sanctionnée le 10 novembre 2015	- Révision des modalités d'accès aux médecins de famille; - Redéfinition de la place des médecins omnipraticiens en établissement de santé; - Réduction de l'accès à la procréation assistée et aux médicaments utilisés dans ce contexte.
28 ¹⁴⁸	<i>Loi concernant principalement la mise en œuvre de certaines dispositions du discours sur le budget du 4 juin 2014 et visant le retour à l'équilibre budgétaire en 2015-2016</i> Sanctionnée le 21 avril 2015	« [...] permet notamment au ministre de la Santé et des Services sociaux, avant l'inscription d'un médicament à la liste des médicaments dont le coût est garanti par le régime général d'assurance médicaments, de conclure une entente d'inscription avec le fabricant de ce médicament, autorise le gouvernement à étendre les garanties du régime général d'assurance médicaments aux services pharmaceutiques déterminés par règlement, rend applicable au secteur privé la méthode du prix le plus bas pour le remboursement du coût d'un médicament et confère au ministre, pour une période limitée et en certaines circonstances, le pouvoir de prévoir ou de modifier les modalités de rémunération applicables aux pharmaciens¹⁴⁸. »
81 ¹⁴⁹	<i>Loi visant à réduire le coût de certains médicaments couverts par le régime général d'assurance médicaments en permettant le recours à une procédure d'appel d'offres</i> Sanctionnée le 10 juin 2016	« [...] permet de recourir à une procédure d'appel d'offres pour déterminer les versions d'un médicament qui seront inscrites à la Liste de médicaments du régime général d'assurance médicaments ainsi que les prix qui s'appliqueront. La Loi prévoit également la possibilité de recourir à un processus d'appel d'offres pour les grossistes afin d'effectuer la distribution de tous les produits retenus à la suite d'un appel d'offres¹⁴⁹. »
92 ¹⁵⁰	<i>Loi visant à accroître les pouvoirs de la Régie de l'assurance maladie du Québec, à encadrer les pratiques commerciales en matière de médicaments ainsi qu'à protéger l'accès aux services d'interruption volontaire de grossesse (titre modifié)</i> Sanctionnée le 7 décembre 2016	- Permet « à la Régie de l'assurance maladie du Québec de recouvrer d'un professionnel de la santé ou d'un tiers une somme illégalement obtenue d'une personne assurée, sans qu'une demande de remboursement ne lui soit présentée au préalable¹⁵⁰. » - Oblige « les pharmaciens à remettre une facture détaillée à la personne à qui est réclamé le paiement d'un service pharmaceutique ou d'un médicament couvert par le régime général d'assurance médicaments et afin de leur interdire de vendre un médicament couvert par ce régime à un autre prix que celui qu'ils ont payé¹⁵². ». « [...] prévoit certaines situations où le ministre peut suspendre la couverture d'assurance d'un médicament ou y mettre fin, notamment lorsque le fabricant ne respecte pas une condition ou un engagement prévu par règlement du ministre¹⁵⁰. ». « [...] interdit également à un fabricant, à un grossiste ou à un intermédiaire de consentir à l'un ou l'autre d'entre eux ou à un pharmacien ou de recevoir de l'un de ceux-ci un quelconque avantage en lien avec la vente ou l'achat d'un médicament, sauf s'il s'agit d'un avantage autorisé par règlement, ou d'accorder un quelconque avantage à l'auteur d'une ordonnance ou à l'exploitant ou à un employé d'une résidence privée pour aînés¹⁵⁰. ». - On peut également consulter ces références complémentaires^{151,153}
98 ¹⁵⁴	<i>Loi modifiant diverses lois concernant principalement l'admission aux professions et la gouvernance du système professionnel</i> Sanctionnée le 8 juin 2017	« [...] apporte diverses modifications au Code des professions concernant l'admission aux professions et la gouvernance du système professionnel ainsi que des modifications de concordance aux lois constitutives de certains ordres professionnels¹⁵⁴. ». - Le nombre d'administrateurs à l'OPQ ne pourra être supérieur à 15, il est de 25 actuellement.

Tableau III. Changements législatifs au Québec (suite)

Numéro du projet de loi	Titre Date de sanction	Portée anticipée sur la pratique pharmaceutique
108 ¹⁵⁵	<i>Loi favorisant la surveillance des contrats des organismes publics et instituant l'Autorité des marchés publics</i> 1 ^{er} décembre 2017 Sanctionnée le 1 ^{er} décembre 2017	« [...] institue l'Autorité des marchés publics chargée de surveiller l'ensemble des contrats des organismes publics et d'appliquer les dispositions de la Loi sur les contrats des organismes publics concernant l'inadmissibilité aux contrats publics, l'autorisation préalable à l'obtention d'un contrat public ou d'un sous-contrat public et les rapports de rendement des contractants relativement à l'exécution d'un contrat. Le projet de loi prévoit que l'Autorité peut notamment examiner la conformité du processus d'adjudication ou d'attribution d'un contrat d'un organisme public de sa propre initiative, à la suite d'une plainte portée par une personne intéressée ou à la suite d'une demande présentée par le président du Conseil du trésor ou par un soumissionnaire¹⁵⁵. »
130 ¹⁵⁶	<i>Loi modifiant certaines dispositions relatives à l'organisation clinique et à la gestion des établissements de santé et de services sociaux</i> Sanctionnée le 10 novembre 2017	« [...] prévoit en outre diverses mesures susceptibles de favoriser l'accessibilité aux services. À cet égard, elle modifie certaines règles relatives à la gouvernance médicale d'un établissement, notamment quant à son organisation et aux statuts et privilèges de pratique accordés aux médecins et aux dentistes qui y exercent leur profession. Elle prévoit aussi la possibilité pour un établissement de fournir gratuitement des fournitures et des médicaments à un cabinet privé de professionnels et introduit la possibilité, pour le ministre, de mettre en place un système de soutien temporaire pour l'accès aux services spécialisés et d'assujettir les médecins spécialistes au système de prise de rendez-vous mis en place par la Régie de l'assurance maladie du Québec. La Loi redéfinit la gouvernance des GAC et revoit celle des réseaux universitaires intégrés de santé¹⁵⁶. » « [...] permettre au Collège des médecins du Québec et à l'Ordre des pharmaciens du Québec d'accéder, à des fins de protection du public, à certains renseignements contenus dans les banques de renseignements de santé des domaines cliniques et dans le système de gestion des ordonnances électroniques de médicaments. La Loi assujettit aussi à l'autorisation du ministre l'édiction de certains règlements pouvant être pris par les établissements et leurs différents conseils et comités¹⁵⁶. »
148 ¹⁵⁷	<i>Loi encadrant l'approvisionnement en médicaments génériques par les pharmaciens propriétaires et modifiant diverses dispositions législatives</i> Sanctionnée le 23 novembre 2017	« [...] prévoit qu'un pharmacien propriétaire ne peut, au cours d'une année, s'approvisionner en médicaments génériques auprès d'un même fabricant pour plus de 50 % de la valeur monétaire [sic] de tous les médicaments génériques achetés par ce pharmacien au cours de cette année, sous réserve de certaines exceptions. À cette fin, elle édicte le Règlement encadrant l'approvisionnement en médicaments génériques par les pharmaciens propriétaires. La Loi prévoit également l'obligation pour tout pharmacien propriétaire de faire rapport annuellement à la Régie de l'assurance maladie du Québec de ses achats pour chacune des marques de médicaments génériques achetés. Des sanctions pénales sont prévues en cas de défaut d'un pharmacien propriétaire de se conformer à ces dispositions. La Loi prévoit enfin des dispositions techniques et de concordance¹⁵⁷. »

Abréviations : A.P.E.S. : Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec; CHU : Centre hospitalier universitaire; CHUM : centre hospitalier de l'Université de Montréal; CHU de Québec-UL : Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval; CHUSJ : CHU Sainte-Justine; CISSS : Centre intégré de santé et de services sociaux; CIUSSS : Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux; CLSC : Centre local de services communautaires; CUSM : Centre universitaire de santé McGill; GAC : Groupes d'approvisionnement en commun; ICM : Institut de Cardiologie de Montréal; IUCPO-UL : Institut de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval; OPO : Ordre des pharmaciens du Québec

Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)¹⁷². À l'automne 2017, le CHUM a inauguré son nouveau complexe au centre-ville de Montréal, qui regroupe pour la première fois en un seul complexe les activités de l'Hôtel-Dieu de Montréal, de l'Hôpital Notre-Dame, de l'Hôpital Saint-Luc et du nouveau Centre de recherche¹⁷³. Alors que les bâtiments de l'Hôpital Saint-Luc et de l'Hôtel-Dieu de Montréal sont définitivement fermés, l'Hôpital Notre-Dame demeure ouvert et devient un centre hospitalier de soins généraux et spécialisés sous la gouverne du Centre intégré de santé et de services sociaux avec vocation universitaire (CIUSSS) du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal¹⁷⁴.

Ordonnances collectives nationales

Le Collège des médecins a publié un nouveau guide sur les ordonnances collectives visant à préciser les particularités propres à la pratique en établissement de santé et à combler certaines lacunes « notamment sur le plan de l'harmonisation des contenus, des pratiques et des niveaux de responsabilité des principaux acteurs concernés »¹⁷⁵. Dans la foulée, l'INESSS révisera le contenu des protocoles d'ajustement concernant le suivi de l'hypertension artérielle, de l'anticoagulothérapie, de la dyslipidémie et du diabète¹⁷⁶. En outre, dès le 1^{er} janvier 2018, des ordonnances collectives sont proposées aux professionnels concernés pour le trouble dépressif caractérisé majeur et les soins palliatifs

(nausées, fièvre, détresse) (sans inclure les pharmaciens dans l'application de l'ordonnance collective), la naloxone, le Premarin^{MD} et les inhibiteurs de la pompe à protons. Depuis l'entrée en vigueur de la réglementation découlant du projet de loi 41, les pharmaciens peuvent ajuster la thérapie médicamenteuse sous certaines conditions, sans nécessairement recourir à une ordonnance collective¹⁷⁷.

Recherche clinique

Le Canada adoptera la nouvelle version des *Bonnes pratiques cliniques* en avril 2018¹⁷⁸. Cette mise à jour s'inscrit dans l'évolution et la complexité croissante des exigences entourant la recherche clinique et vise entre autres à intégrer les exigences concernant les documents électroniques. Santé Canada a élaboré un document d'orientation facilitant l'interprétation du titre C.005 du *Règlement sur les aliments et drogues* qui donne notamment des précisions sur la gestion des médicaments utilisés dans les essais cliniques¹⁷⁹.

Indicateurs de structure de l'enquête canadienne de 2016-2017

En 2016-2017, 184 chefs de départements de pharmacie canadiens ont participé au sondage, dont 23 % (43/184) provenaient du Québec. Il s'agit d'un taux de participation qui correspond au nombre de répondants ciblés (c.-à-d. 26 %,

57/223). Ce taux est comparable aux précédentes enquêtes à raison de 75 % (43/57) en 2016-2017, 75 % (45/60) en 2013-2014 et 73 % (46/63) en 2011-2012^{180,181}. Des 184 répondants canadiens, 41 provenaient d'établissements de santé à vocation universitaire et sept provenaient d'établissements de santé à vocation pédiatrique. Neuf répondants québécois et 49 établissements à l'échelle du pays ont soumis des données consolidées pour plusieurs sites hospitaliers. Ainsi, en dépit des fusions réalisées au Québec, une majorité de répondants ont continué de fournir des données par site, ce qui facilite les comparaisons.

L'enquête présente des données portant sur 32 077 lits au Québec en 2016-2017 (tableau IV), ce qui représente une augmentation par rapport aux 24 949 lits en 2013-2014. De ceux-ci, il y avait un total de 14 188 lits de courte durée (de 56 à 1 279 lits par établissement), par rapport aux 14 046 en 2013-2014 et aux 17 889 lits de longue durée (de 0 à 3 073 lits par établissement), soit une augmentation par rapport aux 10 913 lits en 2013-2014. Cette hausse marquée du nombre de lits de longue durée au Québec est principalement liée à l'effet du projet de loi 10, intégrant des lits de soins de longue durée dans tous les centres intégrés de santé et de services sociaux (CISSSS) et CIUSSS du Québec. L'enquête regroupait des établissements dont une partie des lits était consacrée à des patients hébergés, mais les établissements consacrés uniquement à des séjours de longue durée en étaient exclus.

Les données québécoises représentaient 7 485 994 jours-patients, par rapport à 6 448 235 en 2013-2014. Un jour-présence correspond à une journée d'hospitalisation par patient. Au Québec, les jours-patients de courte durée représentent 51 % de ceux rapportés, soit moins que les 73 % à l'échelle du Canada. Le taux d'occupation moyen était de 89 % au Québec et de 90 % au Canada, pour une durée moyenne de séjour de courte durée de 6,8 jours au Québec et de 7,2 jours au Canada.

On note une hausse marquée du nombre moyen de lits découlant de la réorganisation du réseau de la santé, une durée de séjour en soins de courte durée en baisse et moins élevée qu'au Canada, une hausse moyenne de quatre heures par semaine d'ouverture des départements de pharmacie, une distribution unitaire largement implantée, mais un retard qui persiste en ce qui concerne la proportion de lits couverts par les cabinets automatisés décentralisés (tableau IV).

En ce qui concerne la préparation stérile de médicaments non dangereux et dangereux, le Québec se compare avantageusement au reste du pays. Ceci n'est pas étranger à la publication des normes de l'OPQ 2012.01, 2014.01 et 2014.02 ainsi qu'aux initiatives de l'A.P.E.S., tels que les groupes de travail sur les préparations magistrales stériles et les préparations magistrales non stériles¹⁸²⁻¹⁸⁶. L'Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (ANORP) a adopté un cadre similaire en 2016^{187,188}.

En ce qui concerne les modèles de pratique pharmaceutique, le Québec se compare au reste du pays avec une proportion similaire de répondants ayant recours au modèle intégré (44 % c. 43 %), bien une majorité de répondants dit recourir au modèle centré uniquement sur la distribution (14 % c. 9 %). Les énoncés relatifs aux modèles de pratique ont été modifiés, ce qui empêche une comparaison avec l'enquête de 2013-2014.

Indicateurs de services

Ministère de la Santé et des Services sociaux

Conseil d'administration des établissements de santé

Depuis 2015, les conseils d'administration sont constitués notamment du président-directeur général de l'établissement, de membres et de six membres désignés pour représenter les organisations suivantes : le Département régional de médecine générale, le Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens, le Conseil des infirmières et infirmiers de l'établissement, le Conseil multidisciplinaire de l'établissement, le Comité des usagers et le Comité régional sur les services pharmaceutiques (CRSP). Ainsi, chaque conseil d'administration profite désormais de la présence d'un pharmacien désigné par le CRSP de sa région, comme le recommandait l'A.P.E.S. dans son mémoire en Commission parlementaire^{189,190}.

« Pharmacien accès »

Dans la foulée de ces changements, le MSSS a publié une fiche de la Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité du MSSS, qui témoigne de la nécessité « d'assurer équitablement la prestation de soins et de services pharmaceutiques sur leur territoire de la 1^{re} à la 3^e ligne »¹⁹¹. En théorie, le « pharmacien accès » est responsable de la liaison avec les pharmaciens communautaires et de coordonner des programmes qui répondent aux besoins de la population. Ce rôle devait être structuré dans la foulée des orientations ministérielles sur les soins et services pharmaceutiques. Ces orientations n'ont toutefois pas encore été publiées.

Groupe de médecine de famille

Le MSSS a publié un guide d'intégration des professionnels en groupe de médecine de famille, qui englobe le pharmacien¹⁹². Il a également publié une fiche explicative entourant le financement et le soutien professionnel des groupes de médecine de famille¹⁹³. En 2015, l'A.P.E.S. a dénoncé le fait que les ententes de services à convenir avec les pharmaciens ne visaient à priori que les pharmaciens d'officine, mais elle continue « de croire que ce pharmacien doit être rattaché au réseau public de santé, et ce, pour plusieurs raisons »¹⁹⁴.

Systèmes automatisés et robotisés de distribution des médicaments

Le projet Systèmes automatisés et robotisés de distribution des médicaments (SARDM) visait notamment à rehausser le circuit du médicament en établissement de santé, entre autres la dotation en ensacheuse, en valideuse, en chariots pour la distribution unitaire, en cabinets automatisés décentralisés, en caméras numériques en soutien à la production et à la traçabilité, en pompes de remplissage, en logiciels de numérisation des ordonnances et autres technologies¹⁹⁵. La phase I s'est achevée en 2010, la phase II en 2012 et la phase III en 2015. Il n'existe malheureusement pas de rapport synthèse public permettant de décrire les investissements réalisés, les implantations achevées et le profil des technologies mis en place. Dans le cadre de la phase III, le Groupe d'approvisionnement en commun de l'Est du Québec a coordonné les appels d'offres pour ces technologies. Les trois GAC sont actuellement en discussion afin de déterminer à nouveau un GAC responsable des

Tableau IV. Principaux indicateurs de structure en pratique pharmaceutique au Canada en 2016-2017

Indicateurs	2016-2017			2013-2014 Québec	Diff.
	Canada	Min.-Max. (par province)	Québec		
Structure de l'établissement					
Nombre moyen de lits (<i>n</i> = 184)	445	321-746	746	555	NA
Nombre moyen de lits de courte durée (<i>n</i> = 184)	296	248-330	330	312	NA
Nombre moyen de lits autres que de courte durée (<i>n</i> = 184)	149	24-416	416	331	N
Nombre moyen de jours-patients (<i>n</i> = 168)	144 504	115 722- 226 848	226 848	174 277	NA
Durée moyenne de l'hospitalisation en soins de courte durée (<i>n</i> = 168)	7,2	5,5-9,1	6,8	7,9	NA
Heures d'ouverture du département de pharmacie (<i>n</i> = 177)					
Nombre moyen d'heures d'ouverture du département de pharmacie par semaine (moyenne ± écart-type)	84 ± 28	71-90	80 ± 15	76 ± 17	⊖
Nombre de départements de pharmacie ouverts 24 h par jour (168 h par semaine) 11		0-5	0	0	⊖
Systèmes de distribution des ordonnances de médicaments (<i>n</i> = 181)					
Présence de systèmes de distribution unitaire centralisés	77 %	57 %- 100 %	100 %	100 %	☺
Proportion moyenne de lits de soins de courte durée desservis	59 %	44 %-87 %	87 %	86 %	☺
Présence de systèmes automatisés décentralisés à partir de pharmacies satellites	15 %	7 %-23 %	23 %	12 %	⊖
Proportion moyenne de lits de soins de courte durée desservis	4 %	2 %-7 %	2 %	1 %	☺
Présence de systèmes automatisés décentralisés à partir de cabinets automatisés décentralisés	56 %	43 %-71 %	49 %	59 %	⊖
Proportion moyenne de lits de soins de courte durée desservis	30 %	10 %-43 %	10 %	9 %	⊖
Présence de systèmes traditionnels de distribution (pas de dose unitaire / pas de service quotidien)	19 %	7 %-38 %	7 %	15 %	☺
Proportion moyenne de lits de soins de courte durée desservis	5 %	1 %-14 %	1 %	3 %	⊖
Présence de systèmes de distribution en réserve d'étage	18 %	12 %-33 %	12 %	12 %	☺
Proportion moyenne de lits de soins de courte durée desservis	1 %	1 %-2 %	1 %	1 %	☺
Présence d'un système de distribution de doses contrôlées / sur carte alvéolée	9 %	2 %-14 %	12 %	10 %	☺
Proportion moyenne de lits de soins de courte durée desservis	1 %	0 %-3 %	0 %	0 %	☺
Préparations stériles de médicaments non dangereux					
Proportion d'établissements pour lesquels le service de préparations stériles fournit les préparations stériles de médicament non dangereux (<i>n</i> = 184)	84 %	71 %-95 %	95 %	NA	☺
Proportion d'établissements pour lesquels l'enceinte de biosécurité se trouve dans une salle ISO de classe 7 séparée physiquement des autres aires de préparation de produits stériles (<i>n</i> = 155)	68 %	40 %-100 %	100 %	NA	☺
Préparation de médicaments stériles dangereux					
Proportion d'établissements pour lesquels le service de préparations stériles fournit les préparations stériles de médicament dangereux (<i>n</i> = 184)	92 %	89 %-97 %	91 %	NA	☺
Proportion d'établissements pour lesquels l'enceinte de biosécurité se trouve dans une salle ISO de classe 7 séparée physiquement des autres aires de préparation de produits stériles (<i>n</i> = 170)	64 %	40 %-97 %	97 %	NA	☺
Modèles de pratique (<i>n</i> = 183)					
Les pharmaciens se chargent surtout de distribuer des médicaments, et les services cliniques qu'ils assurent sont limités	8 %	2 %-24 %	14 %	NA	⊖
Modèle généraliste clinique (intégré) où les rôles sont peu différenciés (presque tous les pharmaciens ont des responsabilités en matière de distribution de médicaments et de soins cliniques)	45 %	33 %-57 %	33 %	NA	☺
Rôles distincts de spécialistes cliniciens et de distributeurs	4 %	0 %-9 %	9 %	NA	☺
Modèle intégré, où les pharmaciens fournissent des services de distribution et s'investissent dans les soins généraux, intégrés et spécialisés	43 %	33 %-53 %	44 %	NA	☺

Abréviations : Diff. : différence entre le Canada et le Québec; NA : non applicable; ☺ : moins de 3 % d'écart entre le Québec et le Canada; ☹ : écart défavorable > 3 % entre le Québec et le Canada;
☺ : écart favorable > 3 % entre le Québec et le Canada

prochains appels d'offres. L'URPP s'est intéressée au circuit du médicament et à l'ensemble des technologies capables de le soutenir, dont des publications sur l'automédication, la détection par radiofréquence, la traçabilité du circuit et les cabinets automatisés décentralisés¹⁹⁶⁻²⁰¹.

Le contrat de distribution et de soutien de McKesson relatif à la plupart des équipements achetés dans le cadre de ce projet est arrivé à échéance. À partir de janvier 2018, Omnicell prendra progressivement le relai jusqu'à devenir le distributeur unique de plusieurs de ces équipements²⁰². McKesson conserve le marché des ensacheuses (c.-à-d. PacMed^{MD} et le nouveau modèle VBM200F^{MD})²⁰³. Ce changement de fournisseur inquiète grandement les pharmaciens hospitaliers qui souhaitent préserver un service de qualité et de proximité en français. Il n'y a actuellement pas d'annonce de phase IV du projet SARDM et toutes les nouvelles acquisitions doivent être financées par les établissements de santé.

Médicaments dangereux

Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) possède un portail d'information qui comporte des listes bibliographiques exhaustives sur les lignes directrices et enquêtes, les effets des médicaments dangereux, la surveillance environnementale et biologique²⁰⁴⁻²⁰⁹. L'édition 2016 de la liste de médicaments dangereux classe dorénavant les médicaments en trois groupes. Une révision de cette liste est prévue en 2018²¹⁰. L'United States Pharmacopeia a publié le chapitre <800> portant sur la manipulation de médicaments dangereux en établissement de santé²¹¹. Toutefois, ce chapitre ne sera pas officiel tant que la révision du chapitre <797> sur les préparations stériles en pharmacie ne soit terminée²¹². Kienle a publié une foire aux questions très pertinentes entourant ce chapitre²¹³. Au Québec, l'Association pour la santé et la sécurité au travail du secteur Affaires sociales a formé en 2016 un nouveau comité sur les médicaments dangereux afin de procéder à la mise à jour du *Guide*²¹⁴. Le Comité comprend notamment quatre pharmaciens de l'A.P.E.S. et des membres de l'URPP. Il envisage une publication préalable à celle qui sera définitive. Les résultats des dernières études multicentriques canadiennes de surveillance environnementale ont été publiés ainsi que les résultats de deux études pilotes québécoises de surveillance urinaire²¹⁵⁻²²⁰.

Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques

À partir du 1^{er} décembre 2018, les manufacturiers et importateurs, les distributeurs et les employeurs canadiens seront tenus de respecter les nouvelles exigences découlant du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH), qui comprend l'indication des dangers et la classification des produits, l'étiquetage, les fiches signalétiques ainsi que la formation et l'éducation des travailleurs²²¹. La version canadienne harmonisée se nomme Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT 2015)²²². Les fournisseurs peuvent consulter le *Guide technique sur les exigences de la Loi sur les produits dangereux et du Règlement sur les produits dangereux* publié par Santé Canada²²³. Certains produits dangereux utilisés en pharmacie hospitalière sont encadrés par le SIMDUT 2015 (p. ex. acétone, hypochlorite de sodium, ammonium quaternaire).

Centres d'information

Outre le service Info-Santé 811 qui ne compte aucun pharmacien, les départements de pharmacie n'offrent plus de centres d'information destinés à la communauté à l'exception du Centre d'information pharmaceutique du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal et du Centre IMAGE du CHU Sainte-Justine^{224,225}. La SCPH a établi des lignes directrices portant sur les services d'information pharmaceutique²²⁶.

Indicateurs de service de l'enquête canadienne de 2016-2017 – délégation au personnel technique

Tous les répondants du Québec ont dit collaborer avec le personnel technique pour la saisie des ordonnances, contrairement au reste du pays où cette collaboration est moins élevée (tableau V). Avec la mise en place progressive de logiciels de saisie informatisée électronique au chevet, la contribution du personnel technique sera revue, mais elle ne disparaîtra certainement pas compte tenu des particularités relatives à la saisie d'ordonnances destinées à une production pharmaceutique unitaire.

Intelligence artificielle

Montréal se distingue dans la discipline de l'intelligence artificielle, notamment avec la présence du chercheur réputé Yoshua Bengio et l'Institut des algorithmes d'apprentissage de Montréal^{227,228}. Cette technologie a un réel potentiel en santé et en pharmacie²²⁹. La contribution prochaine de cette science dans la pratique de la pharmacie ne fait aucun doute. Elle interviendra entre autres dans le soutien à la validation des ordonnances, la détermination et la résolution de problèmes pharmacothérapeutiques, l'aide à la décision, l'intégration et l'analyse de données provenant de différentes sources. Bergeron et coll. ont exploré la faisabilité de la mise en application de ce concept dans la validation des ordonnances au CHU Sainte-Justine²³⁰.

Informatisation du réseau de la santé

Healthcare Information and Management Systems Society est une organisation américaine sans but lucratif basée à Chicago, qui a pour mission de transformer la santé et le réseau de santé en utilisant l'information appropriée et les meilleures technologies existant aux États-Unis et au Canada²³¹. Elle mesure le progrès à l'aide d'une échelle à huit stades (de 0 à 7)²³². Au 30 septembre 2017, le niveau de progrès se déclinait comme suit : stade 0 (Canada 17,6 % et États-Unis 1,6 %), stade 3 (30,3 % c. 12,6 %), stade 6 (1,4 % c. 32,7 %), stade 7 (Canada 0,3 % et États-Unis 6,1 %), le stade 7 correspond à une informatisation complète de l'établissement²³². Ce profil démontre clairement le retard en systèmes d'information au Canada. Le gouvernement Obama a investi massivement dans les systèmes d'information en santé à la suite de la crise financière de 2008, ce qui n'a pas été fait dans la même mesure au Canada.

Le Dossier Santé Québec (DSQ) comprend « 661 groupes de médecine de famille (GMF), 592 cliniques médicales, 470 cliniques médicales spécialisées, 39 unités de médecine de famille (UMF), 980 sites publics, 126 laboratoires sur 126, 130 sites d'imagerie médicale sur 155 et 1890 pharmacies communautaires sur 1890 »²³³. Il n'est encore généralement pas interfacé dans les pharmacies hospitalières et nécessite une saisie manuelle des données dans le Système

Tableau V. Principaux indicateurs de tâches liées aux services pharmaceutiques en 2016-2017

Indicateurs	2016-2017			2013-2014 Québec	Diff.
	Canada	Min.-Max. (par province)	Québec		
Saisie des ordonnances effectuée par (n = 184)					
Pharmacien	71 %	49 %-81 %	49 %	35 %	☹
Pharmacien prescripteur	20 %	17 %-26 %	19 %	16 %	☹
Assistant technique	76 %	54 %-100 %	100 %	100 %	😊
Prescripteur	18 %	3 %-37 %	9 %	5 %	☹
Délégation d'activités au personnel technique					
% de sondés permettant au personnel technique de faire la tâche					
% de sondés procédant à une validation du personnel technique pour cette tâche					
% de sondés permettant à un autre technicien de valider la tâche effectuée par le premier					
% de sondés procédant à une validation du personnel technique pour cette double vérification					
Saisie des ordonnances					
(n = 184)	77 %	62 %-98 %	98 %	100 %	😊
(n = 141)	52 %	21 %-81 %	57 %	60 %	😊
(n = 141)	12 %	0 %-28 %	7 %	5 %	☹
(n = 17)	59 %	0 %-100 %	100 %	100 %	😊
Préparation d'ordonnances ordinaires – nouvelles					
(n = 182)	88 %	82 %-97 %	88 %	95 %	😊
(n = 160)	46 %	16 %-69 %	63 %	60 %	😊
(n = 160)	66 %	39 %-86 %	39 %	38 %	☹
(n = 105)	73 %	44 %-100 %	100 %	93 %	😊
Préparation d'ordonnances ordinaires – renouvellement					
(n = 181)	87 %	79 %-100 %	88 %	93 %	😊
(n = 158)	44 %	17 %-66 %	58 %	61 %	😊
(n = 158)	73 %	53 %-90 %	58 %	57 %	☹
(n = 115)	75 %	38 %-100 %	100 %	94 %	😊
Conditionnement en doses unitaires					
(n = 182)	95 %	79 %-100 %	100 %	98 %	😊
(n = 172)	48 %	20 %-65 %	65 %	62 %	😊
(n = 172)	88 %	67 %-96 %	93 %	86 %	😊
(n = 151)	69 %	33 %-95 %	95 %	92 %	😊
Approvisionnement de plateaux de doses unitaires					
(n = 180)	83 %	67 %-98 %	98 %	98 %	😊
(n = 150)	51 %	19 %-66 %	66 %	62 %	😊
(n = 150)	84 %	65 %-95 %	95 %	86 %	😊
(n = 126)	79 %	41 %-100 %	92 %	89 %	😊
Préparation de doses intermédiaires (c.-à-d. « re-service » de médicaments)					
(n = 181)	86 %	76 %-94 %	93 %	93 %	😊
(n = 156)	49 %	14 %-67 %	67 %	59 %	😊
(n = 156)	78 %	54 %-96 %	67 %	75 %	☹
(n = 121)	70 %	39 %-100 %	92 %	93 %	😊

Tableau V. Principaux indicateurs de tâches liées aux services pharmaceutiques en 2016-2017 (suite)

Indicateurs	2016-2017			2013-2014 Québec	Diff.
	Canada	Min.-Max. (par province)	Québec		
Mélange de solutions intraveineuses pour patients					
(n = 184)	95 %	87 %-100 %	100 %	98 %	☺
(n = 175)	75 %	38 %-91 %	91 %	81 %	☺
(n = 175)	62 %	40 %-86 %	40 %	26 %	☹
(n = 109)	78 %	36 %-100 %	100 %	100 %	☺
Mélange de solutions intraveineuses en lot					
(n = 181)	92 %	87 %-100 %	100 %	93 %	☺
(n = 167)	74 %	35 %-89 %	88 %	83 %	☺
(n = 167)	70 %	47 %-100 %	47 %	38 %	☹
(n = 117)	78 %	42 %-100 %	100 %	100 %	☺
Préparations alimentation parentérale totale					
(n = 180)	87 %	73 %-100 %	100 %	100 %	☺
(n = 156)	74 %	50 %-88 %	88 %	71 %	☺
(n = 156)	46 %	22 %-82 %	27 %	16 %	☹
(n = 71)	77 %	44 %-100 %	91 %	100 %	☺
Préparations pour chimiothérapies					
(n = 180)	89 %	76 %-100 %	100 %	91 %	☺
(n = 161)	74 %	46 %-90 %	87 %	87 %	☺
(n = 161)	27 %	14 %-44 %	21 %	10 %	☹
(n = 44)	93 %	80 %-100 %	100 %	100 %	☺
Préparations extemporanées					
(n = 184)	100 %	100 %	100 %	100 %	☺
(n = 184)	47 %	24 %-72 %	72 %	63 %	☺
(n = 184)	71 %	51 %-97 %	51 %	42 %	☹
(n = 131)	63 %	28 %-94 %	91 %	83 %	☺
Préparations de plateaux pour arrêts cardiaques					
(n = 181)	83 %	63 %-92 %	86 %	81 %	☺
(n = 151)	39 %	4 %-58 %	58 %	63 %	☺
(n = 151)	77 %	54 %-100 %	61 %	80 %	☹
(n = 116)	61 %	37 %-95 %	95 %	68 %	☺
Remplissage de cabinets décentralisés					
(n = 180)	81 %	50 %-100 %	100 %	84 %	☺
(n = 146)	46 %	16 %-63 %	63 %	53 %	☺
(n = 146)	68 %	39 %-84 %	72 %	61 %	☺
(n = 100)	61 %	25 %-90 %	90 %	77 %	☺

Abréviations : Diff. : différence entre le Canada et le Québec; ☺ : moins de 3 % d'écart entre le Québec et le Canada; ☹ : écart défavorable > 3 % entre le Québec et le Canada; ☺ : écart favorable > 3 % entre le Québec et le Canada

d'information de pharmacie (SIP) pour procéder à la rédaction du meilleur schéma thérapeutique possible et à la détection des divergences. Le DSQ ne contient toujours pas les allergies et les intolérances, les médicaments des annexes II et III ainsi que les vaccins. En outre, il comporte souvent des éléments de confusion d'où la nécessité de réaliser en tout temps un entretien avec le patient et de

contacter le pharmacien d'officine pour clarifier certains éléments. Le DSQ est un outil précieux, mais il nécessite encore des investissements importants pour être fiable dans le circuit hospitalier. Une étude comparative a été réalisée au CHU Sainte-Justine entre les données provenant du DSQ et celles du meilleur schéma thérapeutique possible²³⁴. Une étude a également été effectuée à l'Hôpital Charles-Le

Moyne pour comparer les données du DSQ et du profil de la pharmacie communautaire²³⁵.

Depuis 2015, un gel des achats de logiciels en santé a été décrété par le MSSS, dans la foulée du projet de loi 10 et de la réorganisation amorcée¹⁴⁵. En décembre 2015, le MSSS a annoncé que Cristal-Net^{MD}, développé par le CHU de Québec et l'Université Laval, serait la solution unique déployée dans l'ensemble des 34 établissements du Québec, en commençant par ceux qui ne disposent pas encore de dossier clinique informatisé²³⁶. Le MSSS évoque la volonté d'unifier les systèmes d'information et de normaliser les données cliniques pour justifier ce fournisseur unique²³⁷. Espérons que cette décision ne reproduira pas l'échec mémorable du projet québécois du Système informatisé de données cliniques intégrées dans les années quatre-vingt-dix, lequel visait le développement québécois d'un système d'exploitation et de gestion pour la mise en place du dossier clinique et d'un hôpital sans papier^{238,239}.

Le MSSS a mis en place différents groupes de travail visant à standardiser les processus, dont les dictionnaires de données, la visualisation des données, le bilan comparatif des médicaments et la prescription de médicaments. Il faut rappeler qu'un département de pharmacie utilise au moins quelques dizaines de logiciels pour gérer le circuit du médicament et l'interopérabilité des solutions est très importante.

Le MSSS a retenu l'indicateur 6.01.02 qui présente le pourcentage des établissements publics qui ont mis en place le dossier clinique informatisé Cristal-Net dans au moins une installation de mission de centre hospitalier. Cela correspond au déploiement des modules de dossiers patients électroniques, de résultats et d'accès au DSQ. Les chefs de département de pharmacie devraient participer à la validation de cet indicateur afin qu'il reflète la réalité.

Dans la foulée de cette standardisation, un groupe de travail a été mis en place afin de définir les besoins et les critères d'un appel d'offres pour le système d'information de gestion financière et d'approvisionnement. Il note le besoin d'harmoniser la charte comptable, d'adopter une dénomination unique pour les produits et d'assurer la pérennité de la solution²⁴⁰. Une représentation graphique de ce système comparativement aux autres systèmes d'information est disponible²⁴¹. Les trois pharmaciens présidents des comités de pharmaciens des groupes d'achat ont été invités à commenter la grille de critères en juin 2017. Cette consultation des pharmaciens a permis d'intégrer des notions relatives aux médicaments, à la traçabilité, aux pénuries, aux substitutions, à la radio identification. Afin d'illustrer la complexité du processus, plusieurs centaines de critères ont été établis. L'appel d'offres devait être lancé à l'été 2017, mais il a été reporté. De tels appels d'offres visant à implanter des systèmes uniques à l'échelle d'une province ou d'un pays inquiètent certains gestionnaires. En ne retenant qu'un seul joueur pour tout le Québec, on élimine la concurrence et l'émulation entre les produits, et le fournisseur devient souvent maître chez lui. L'exemple du système de paie Phénix au niveau du gouvernement canadien est un exemple qui doit nous inciter à la prudence²⁴².

Télépharmacie

La télépharmacie est un mode de fonctionnement en croissance qui vise à assurer une utilisation optimale des ressources tant

au sein des établissements de santé fusionnés qu'à l'externe. Une enquête américaine montre que 23 États y ont recours²⁴³. L'ASHP a mis à jour son énoncé sur la télépharmacie en pharmacie hospitalière²⁴⁴. Quant à l'A.P.E.S., elle a publié en 2015 une position favorable à la télépharmacie quand elle est pratiquée par des pharmaciens du réseau de la santé membres du département de pharmacie d'un établissement²⁴⁵.

Au Canada, une compagnie offre des services de télépharmacie en établissement de santé, qui permettent la validation des ordonnances en soirée et durant la nuit²⁴⁶. À notre connaissance, elle ne dessert aucun établissement de santé au Québec. Des départements de pharmacie du Québec ont tenté l'expérience²⁴⁷. Au moins une initiative a également été proposée en officine²⁴⁸. Compte tenu de la réorganisation en cours dans le réseau de la santé, les CISSS et CIUSSS devraient évaluer la pertinence et les outils permettant d'effectuer de la télépharmacie. Il nous semble préférable de conserver ce type d'activités, contrairement à ce qui a été tenté en radiologie en Ontario récemment, où les analyses radiologiques étaient sous-traitées en Inde à certaines heures du soir et de la nuit²⁴⁹.

Niznik et coll. ont réalisé une revue systématique sur la télépharmacie et les services cliniques de pharmacie en soins ambulatoire²⁵⁰. Les principales retombées positives enregistrées portent sur des interventions par téléphone sans vidéo. D'autres articles ont également été publiés sur le sujet^{251,252}.

Pharmacies en ligne

Rien n'interdit la vente de médicaments en ligne pour autant que les lois fédérales, provinciales ainsi que le cadre normatif de l'exercice de la pharmacie de chaque province soient appliqués. L'organisme américain National Association of Boards of Pharmacy a élaboré une liste de pharmacies en ligne autorisées²⁵³. Il recense également les pharmacies légitimes en place au Canada²⁵⁴. En octobre 2017, Amazon a obtenu le droit de vendre et de distribuer des médicaments dans au moins 12 États américains^{255,256}. Certains craignent une « amazonisation » de la pharmacie, comme ce qui est arrivé à l'industrie du disque, des voyages et du taxi²⁵⁷. Santé Canada a participé à l'opération mondiale Pangea pour contrer la vente en ligne de produits de santé contrefaits et non homologués. En une semaine, 2 744 produits ont été refusés à la frontière, ce qui représente une valeur marchande 1,76 million de dollars canadiens²⁵⁸.

Oculométrie

L'oculométrie permet de capter le mouvement oculaire et de fournir une rétroaction à la personne observée lors d'une simulation. Cette innovation technologique a été utilisée comme outil de simulation, de formation et de rétroaction pour la validation des ordonnances de médicaments en pharmacie hospitalière²⁵⁹⁻²⁶¹.

Indicateurs de service de l'enquête canadienne de 2016-2017 – technologies

Le Québec accuse encore du retard en matière de système informatisé opérationnel d'entrée des ordonnances (tableau VI). Si les répondants québécois ont majoritairement recours à des pompes intelligentes, seulement 50 % d'entre eux utilisent un réseau sans fil pour le téléchargement de

données vers les pompes. Jusqu'à maintenant, les fabricants de pompes éprouvent des difficultés à livrer une interface sans fil réellement fonctionnelle. En outre, les logiciels proposés pour la mise à jour des bibliothèques de limites franchissables et infranchissables sont peu conviviaux. Le recours aux codes-barres poursuit sa lente progression, celle-ci variant de 0 % à 81 % selon l'étape du circuit du médicament. Aucun répondant québécois et moins de 10 % des répondants canadiens ont utilisé les codes-barres pour établir l'identité des patients ou pour vérifier le choix des médicaments avant leur administration au patient. Il s'agit pourtant du maillon terminal du circuit du médicament qui offre le plus de chance d'intercepter des erreurs. La majorité des unités des établissements au Québec continue d'accuser un retard en qui concerne la proportion d'unités couvertes, en dépit du projet du SARDM. Ce retard indique qu'il serait judicieux de réaliser la phase IV planifiée initialement. Faute de dossier électronique, 95 % des rapports d'administration des médicaments sont produits au Québec sur un support papier par le SIP contre 71 % au Canada. De même, seulement 12 % d'entre eux permettent un enregistrement électronique des doses administrées, contre 23 % au Canada.

Indicateurs de ressources financières et matérielles

Dépenses de santé

L'Institut canadien d'information sur la santé rapporte que « le total des dépenses de santé au Canada devrait atteindre 6 604 \$ par habitant en 2017, soit presque 200 \$ de plus par personne qu'en 2016 (6 419 \$). [...] Les dépenses de santé par habitant au Canada en 2015 (5 782 \$ CA) étaient comparables à celles de la France (5 677 \$ CA), de l'Australie (5 631 \$ CA) et du Royaume-Uni (5 170 \$ CA). Les hôpitaux (28,3 %), les médicaments (16,4 %) et les services des médecins (15,4 %) devraient continuer de représenter la part la plus importante des dépenses de santé en 2017 »²⁶².

En ce qui concerne les données d'officine au Canada en 2017, « le secteur public financera 42,7 % des dépenses en médicaments prescrits, ce qui représente 14,5 milliards de dollars. Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (médicaments anti-TNF), utilisés dans le traitement des affections telles que la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn, continuent de représenter la plus grande proportion des dépenses des régimes publics d'assurance

Tableau VI. Technologies utilisées en 2016-2017

Indicateurs	2016-2017		2013-2014		Diff.*
	Canada	Min.-Max.	Québec	Québec	
Système informatisé d'entrée des ordonnances					
Présence d'un SIEO opérationnel (<i>n</i> = 184)	17 %	9 % - 29 %	9 %	7 %	☹
SIEO en interface avec le SIP (liaison unidirectionnelle entre le SIOE et le SIP ou vice-versa) (<i>n</i> = 31)	26 %	0 % - 50 %	50 %	NA	☺
SIEO en interface avec le SIP (liaison bidirectionnelle entre le SIP et le SIEO) ou le SIEO fonctionne comme un seul système intégré d'information hospitalière qui n'a pas besoin d'interface.	55 %	17% - 67 %	50 %	NA	☹
Pas d'interface entre le SIOE et le SIP (les ordonnances sont entrées de nouveau dans le système informatique de la pharmacie)	19 %	0% - 83 %	0 %	NA	☺
Pompes intelligentes					
Établissements utilisant des pompes intelligentes (<i>n</i> = 184)	89 %	77 %-100 %	77 %	NA	☹
Établissements utilisant un réseau sans fil pour le téléchargement de données vers les pompes intelligentes (<i>n</i> = 162)	64 %	47 %-89 %	50 %	NA	☹
Révision et mise à jour au moins une fois par année de la bibliothèque de médicaments des pompes (<i>n</i> = 163)	77 %	63 %-95 %	70 %	NA	☹
Utilisation du code-barres pour ces activités dans 51 % à 100 % des cas dans notre établissement					
Vérifier le choix des médicaments avant leur distribution par la pharmacie (<i>n</i> = 183)	24 %	3 %-58 %	58 %	40%	☺
Vérifier le choix des médicaments avant leur administration au patient (<i>n</i> = 184)	9 %	0 %-29 %	0 %	0%	☹
Établir l'identité des patients pendant l'administration des médicaments (<i>n</i> = 183)	8 %	0 %-27 %	0 %	NA	☹
Établir l'identité du personnel pendant l'administration (<i>n</i> = 184)	4 %	0 %-15 %	0 %	NA	☹
Gérer les stocks (<i>n</i> = 184)	29 %	10 %-47 %	42 %	NA	☺
Vérifier l'approvisionnement des plateaux de doses unitaires (<i>n</i> = 179)	26 %	3 %-51 %	51 %	NA	☺
Vérifier l'approvisionnement des cabinets automatisés décentralisés (<i>n</i> = 148)	52 %	34 %-81 %	81 %	NA	☺
Vérifier l'approvisionnement des appareils de reconditionnement automatisé (<i>n</i> = 183)	57 %	38 %-81 %	81 %	NA	☺
Transférer aux pompes électroniques des renseignements relatifs aux patients ou aux médicaments (<i>n</i> = 178)	4 %	0 %-13 %	2 %	NA	☹
Système de distribution					
Présence d'un système robotisé qui choisit les doses unitaires et remplit les plateaux ou autres supports de distribution destinés aux unités de soins aux patients (<i>n</i> = 183)	12 %	0 %-21 %	19 %	19 %	☺
Présence de cabinets décentralisés automatisés dans l'établissement (<i>n</i> = 183)	81 %	61 %-98 %	98 %	81%	☺

Tableau VI. Technologies utilisées en 2016-2017 (suite)

Indicateurs	2016-2017		2013-2014		Diff.*
	Canada	Min.-Max.	Québec	Québec	
Localisation des cabinets décentralisés automatisés (n = 147)					
Chirurgie générale	79 %	68 %-95 %	68 %	49 %	☹
% répondants avec 100 % de couverture de la patientèle (n = 138)	63 %	50 %-94 %	50 %	NA	☹
Unité de soins intensifs aux adultes	87 %	74 %-95 %	93 %	80 %	😊
% répondants avec 100 % de couverture de la patientèle (n = 138)	81 %	75 %-89 %	85 %	NA	😊
Salle d'opération	52 %	12 %-84 %	12 %	6 %	☹
% répondants avec 100 % de couverture de la patientèle (n = 139)	37 %	11 %-53 %	11 %	NA	☹
Salle de réveil	59 %	20 %-89 %	20 %	14 %	☹
% répondants avec 100 % de couverture de la patientèle (n = 139)	50 %	20 %-72 %	20 %	NA	☹
Unités de travail et salle d'accouchement	52 %	24 %-69 %	24 %	6 %	☹
% répondants avec 100 % de couverture de la patientèle (n = 119)	50 %	31 %-71 %	31 %	NA	☹
Unité de soins prénataux/postnataux	48 %	26 %-74 %	32 %	17 %	☹
% répondants avec 100 % de couverture de la patientèle (n = 111)	53 %	33 %-76 %	33 %	NA	☹
Unité de santé mentale	63 %	41 %-84 %	41 %	26 %	☹
% répondants avec 100% de couverture de la patientèle (n = 116)	65 %	45 %-75 %	45 %	NA	☹
Salle d'urgence	99 %	96 %-100 %	100 %	94 %	😊
% répondants avec 100% de couverture de la patientèle (n = 147)	78 %	73 %-83 %	83 %	NA	😊
Chirurgie générale en pédiatrie	48 %	24 %-74 %	24 %	14 %	☹
% répondants avec 100 % de couverture de la patientèle (n = 96)	61 %	35 %-87 %	35 %	NA	☹
Unités de soins intensifs en pédiatrie	24 %	10 %-37 %	10 %	6 %	☹
% répondants avec 100 % de couverture de la patientèle (n = 55)	55 %	44 %-71 %	44 %	NA	☹
Les rapports d'administration des médicaments sont ... (n = 183)					
... produits manuellement	30 %	2 %-58 %	2 %	NA	😊
... produits sur papier par le SIP et la consignation des doses administrées est faite manuellement	71 %	54 %-95 %	95 %	NA	☹
... tirés électroniquement d'une base de données commune harmonisée avec le SIP, les doses administrées étant consignées électroniquement	23 %	10 %-44 %	12 %	NA	☹

Abréviations : Diff. : différence entre le Canada et le Québec; NA : non applicable; SIEO : système informatisé d'entrée des ordonnances; SIP : système d'information de pharmacie; ⊖ : moins de 3 % d'écart entre le Québec et le Canada; ⊖ : écart défavorable > 3 % entre le Québec et le Canada; ⊕ : écart favorable > 3 % entre le Québec et le Canada

médicaments. Les médicaments anti-TNF et les nouveaux médicaments contre l'hépatite C étaient les 2 principaux médicaments responsables de la croissance des dépenses publiques en 2016 : ils ont représenté 20,8 % et 12,6 % de cette croissance, respectivement. En 2016, 2 % des bénéficiaires ont reçu une indemnisation de 10 000 \$ ou plus, mais ils ont été à la source d'environ un tiers des dépenses publiques en médicaments »²⁶³.

Selon le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés, « [d]es recettes excessives totalisant 5,0 millions de dollars ont été remboursées au moyen de paiements au gouvernement du Canada, en plus de réductions de prix. Les ventes de produits médicamenteux brevetés au Canada ont atteint 15,5 milliards de dollars en 2016 [...]. Les produits médicamenteux brevetés ont accaparé [sic] 60,8 % du total des ventes de médicaments au Canada [...]. Les prix des produits médicamenteux brevetés existants sont demeurés stables, alors que l'Indice des prix à la consommation a augmenté de 1,4 %. Les prix au Canada se situaient au quatrième

rang des prix les plus élevés [...], étant inférieurs aux prix en Suisse, en Allemagne et aux États-Unis. Les ratios des dépenses de R-D par rapport aux recettes tirées des ventes n'ont pas changé en 2016 : 4,4 % chez [sic] tous les brevetés [sic] [...] »²⁶⁴.

Régime national d'assurance médicaments

Bien que le régime d'assurance médicaments du Québec fasse l'objet de critiques, notamment compte tenu de sa composante privée et de son mécanisme de fixation des prix, des discussions se poursuivent au Canada afin d'établir un régime national d'assurance médicaments^{265,266}. La SCPH « appuie l'élaboration d'un régime national d'assurance médicaments coordonné dans lequel la fourniture de médicaments nécessaires médicalement est reconnue en tant que service de santé assuré. Ce service répond ainsi au principal objectif de la Loi canadienne sur la santé partout où on prodigue des soins au Canada. Un tel programme serait accessible, transférable, intégral, géré publiquement,

universel et financièrement viable. Il doit comprendre une liste nationale des médicaments nécessaires médicalement (qui repose sur une liste des médicaments essentiels). De plus, un régime d'assurance médicaments doit contenir des systèmes de données et des outils d'aide à la décision servant à faciliter la rédaction d'ordonnances et faire en sorte que les patients aient un accès équitable aux pharmaciens, peu importe où ils se trouvent »²⁶⁷.

Baromètre Santé

Le Centre interuniversitaire de recherche en analyse des organisations regroupe 230 professeurs-chercheurs affiliés qui œuvrent dans une douzaine de disciplines universitaires. Selon leur baromètre d'acceptabilité sociale, le système de santé demeure la principale source de préoccupation au Québec²⁶⁸.

Prix des médicaments

Les Canadiens paient trop cher leurs médicaments selon l'Association médicale canadienne²⁶⁹. Afin de réduire ces prix, de nombreuses interventions ont été tentées. L'Alliance pharmaceutique pancanadienne poursuit ses négociations avec l'industrie pharmaceutique afin de conclure des ententes de partenariat applicables aux tiers payeurs publics provinciaux²⁷⁰. Au 31 octobre 2017, les prix de 46 médicaments novateurs faisaient l'objet de négociations (p. ex. obinutuzumab, olaparib), ceux de 177 médicaments novateurs avaient été négociés (p. ex. adalimumab, desoumab, evolocumab, ivacaftor), alors que ceux de 55 médicaments novateurs (p. ex. belimumab, ibrutinib, elosulfase) n'avaient pas fait l'objet d'entente et qu'une recommandation a été faite aux provinces de négocier individuellement une entente sur le prix de 13 médicaments novateurs (p. ex. perampanel, colesevelam)²⁷¹. Des ententes de baisse de prix (jusqu'à 15 % du prix du novateur) ont également été signées pour une vingtaine de médicaments génériques (p. ex. clopidrogel, olanzapine, amlodipine, pantoprazole)²⁷². Les rabais consentis aux tiers payeurs publics leurs sont remis directement par les fabricants. Les baisses de prix obtenues ne s'appliquent pas aux établissements de santé, où les pharmaciens paient le gros prix. Les fabricants refusent de soumettre des prix aux groupes d'achats pour les médicaments faisant encore l'objet de négociations ou dont les ententes ont été signées, parce que le statut de ces médicaments est erroné dans les sites transactionnels et que ce doute crée de la confusion dans le rapport à faire au Conseil d'administration de chaque établissement pour les médicaments achetés sans contrat en vertu de la *Loi sur les contrats des organismes publics*²⁷³. Le MSSS indique qu'il ne peut informer les établissements des médicaments à contrat et que les établissements doivent se référer à la publication annuelle du rapport de la RAMQ. En attendant une résolution visant à trouver une solution à ce manque d'information, les chefs de départements de pharmacie ne peuvent générer de rapports fiables sur leurs achats qui ne sont pas à contrat.

Au Québec, le projet de loi visant à réduire le coût de certains médicaments couverts par le régime général d'assurance médicaments en permettant le recours à une procédure d'appel d'offres a été sanctionné en juin 2016. L'Association canadienne du médicament générique propose dans un mémoire de renoncer aux appels d'offres pour les médicaments génériques recommandés dans le projet de loi et

de poursuivre les négociations avec l'Alliance pharmaceutique pancanadienne²⁷⁴. Après la négociation, le ministre de la Santé a conclu une entente avec cette association, qui réduit de 300 millions de dollars canadiens par année les dépenses en médicaments génériques sur une période de cinq ans à partir du 1^{er} octobre 2017²⁷⁵. À l'été 2017, le coût des médicaments génériques pour le régime général d'assurance médicaments représentait 800 millions \$CAD.

Parallèlement à ces baisses de prix, des discussions se poursuivent à l'échelle du pays. L'Union des consommateurs a publié en septembre 2017 une liste de 418 appuis à la mise en place au Québec d'un Régime universel d'assurance-médicaments²⁷⁶. Ces appuis découlent notamment du fait que le Canada est le deuxième pays après la Suisse où les citoyens paient leurs médicaments le plus cher ainsi que d'un argumentaire économique publié par Gagnon et coll.²⁷⁷. St-Arnaud rapporte que « la dépense pharmaceutique totale par habitant en 2014 était de 1087 \$ au Québec, comparativement à 912 \$ pour le reste du Canada. Dans les neuf autres pays de l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE), elle varie de 369 \$ à 914 \$. Déjà en 2007, selon des données de l'International Health Policy Survey du Commonwealth Fund, 8,7 % des ménages québécois disaient avoir dépensé plus 1000 \$ en médicaments dans l'année, soit presque deux fois plus que le reste du Canada (4,8 %) et plus du triple de la plupart des autres pays »^{278,279}.

Le 29 janvier 2018, l'Alliance pancanadienne pharmaceutique et l'Association canadienne du médicament générique ont fait une déclaration commune entourant une baisse marquée du prix de plusieurs médicaments génériques. On peut lire qu'au « 1^{er} avril 2018, le prix de près de 70 des médicaments les plus fréquemment prescrits au Canada sera réduit de 25 % à 40 %, entraînant [sic] ainsi un rabais pouvant atteindre 90 % par rapport au prix des médicaments de marque équivalents. Parmi ces médicaments, on retrouve ceux que consomment des millions de Canadiens pour traiter l'hypertension, l'hypercholestérolémie et la dépression »²⁸⁰.

Ministère de la Santé et des Services sociaux

Le MSSS évoque plusieurs aspects de la pratique pharmaceutique dans son rapport annuel de gestion²⁸¹. Il commente notamment les projets de loi adoptés et fait le point sur le niveau d'atteinte des objectifs, tels que le numéro 9 qui vise à favoriser les examens et les traitements les plus appropriés afin d'assurer la qualité des soins et d'éviter des interventions inutiles. Il fait le point sur le déploiement du DSQ dont la réalisation est estimée à 98,8 %. Il rapporte le bilan des ententes de partenariat signées avec des fabricants novateurs en ce qui concerne le projet de loi 28. Ce bilan mentionne la somme globale annuelle reçue par le MSSS en application des ententes d'inscription et uniquement dans les cas où au moins trois ententes conclues avec des fabricants de médicaments différents sont en vigueur au cours de l'année financière. Au 31 mars 2017, il y avait 50 ententes d'inscription de médicaments concernant 20 fabricants et 59 produits pour une somme globale annuelle provenant des fabricants de 121,8 millions de dollars²⁸¹.

Frais accessoires

Le Règlement abolissant les frais accessoires liés à la dispensation des services assurés et régissant les frais de

transport des échantillons biologiques est entré en vigueur le 26 janvier 2017²⁸². Ce règlement « abolit tous les frais accessoires qui concernent des services assurés [*sic*] »²⁸². Le MSSS a publié une directive sur le remboursement du matériel et des produits pharmaceutiques consommés par les professionnels de la santé lors de la dispensation de services assurés et une foire aux questions^{283,284}. Une liste des produits pharmaceutiques destinés à la dispensation de services couverts par l'assurance a également été adoptée. Elle comprend l'atropine, le bicarbonate de sodium injectable, le chlorhydrate de lidocaïne, des corticostéroïdes pour infiltration, de la fluorescéine et de l'alcaine ophtalmique et des bandelettes pour le ratio normalisé international²⁸⁵. Le MSSS a confié au Groupe d'approvisionnement en commun de l'Ouest le mandat de négocier l'entente concernant ces produits pharmaceutiques. Ce changement réglementaire oblige les CIUSSS et CISSS à financer ces médicaments et à les dispenser dans les cliniques médicales du Québec. Certains centres médicaux spécialisés peuvent également signer des ententes particulières englobant davantage de médicaments, notamment ceux qui servent aux sédations procédurales et aux interventions sous anesthésie.

Rapport du Vérificateur général du Québec

Dans un exercice de vérification de l'optimisation des ressources indépendant du Commissaire à la santé et au bien-être, le Vérificateur général du Québec s'est intéressé aux médicaments et services pharmaceutiques et a formulé six constats et 12 recommandations²⁸⁶. Le tableau VII présente les actions entreprises en réponse à ces recommandations²⁸⁶⁻³⁰³.

Pénuries de médicaments

Signe que le problème des pénuries de médicaments est mondial, la FIP a publié un modèle de gestion des pénuries de médicaments³⁰⁴. En mars 2017, Santé Canada a publié le *Guide pour la déclaration de pénuries* (comportant également les probabilités de pénuries) et de cessations de la vente de drogues, qui s'adresse aux détenteurs d'une identification numérique de drogue (DIN) et aux fabricants ayant reçu un avis de conformité pour une drogue au Canada³⁰⁵. La pénurie y est définie comme une « situation où le titulaire de l'autorisation relative à une drogue est incapable de répondre à la demande pour cette drogue³⁰⁵ ». Bien qu'elle ait été mise en vigueur en 2015 déjà, la déclaration de pénurie, de probabilité de pénurie ou de cessation de vente est obligatoire au Canada depuis mars 2017³⁰⁶⁻³⁰⁸. Les responsabilités et rôles sont énoncés comme suit : « [...] les organismes de groupement d'achats négocient avec les fabricants pour le compte des acheteurs, effectuent des études de marché permanentes et favorisent la collaboration entre les intervenants durant une pénurie. Ils soutiennent également la mobilisation continue des joueurs clés par rapport à la prévention et à la gestion des pénuries de drogues³⁰⁹.

« Les distributeurs / grossistes et importateurs aident à surveiller et à communiquer les niveaux des stocks de drogues de même qu'à gérer la distribution équitable de drogues aux pharmacies en assurant une répartition proportionnelle des stocks qui restent. Les professionnels de [la] santé constituent une source essentielle d'information sur l'innocuité et des collaborateurs clés pour l'évolution des connaissances sur les risques et bienfaits d'un produit. Ce rôle est surtout vital en période de pénurie lorsque les

professionnels de [la] santé peuvent établir des traitements de substitution qui conviennent aux patients. Les pharmaciens d'hôpitaux consultent les fournisseurs de soins de santé et les autres intervenants afin de déterminer les autres traitements médicamenteux possibles pour les patients, si nécessaire, ou d'élaborer des stratégies de conservation, afin de gérer le stock de drogues restant »³⁰⁹.

Après Teva, Sandoz et Apotex, Pharmascience fait les manchettes pour des problèmes de conformité avec Santé Canada³¹⁰. Le site de Santé Canada offre la possibilité de visualiser les résultats des inspections³¹¹. Quelques pénuries de médicaments ont fait l'objet d'une certaine médiatisation, dont celles entourant le bicarbonate de sodium, le sotalol, la vinorelbine, les mini-sacs de Baxter et ceux en provenance de Porto Rico après l'ouragan Maria³¹²⁻³¹⁶. Les quelques cas rapportés dans la littérature ne représentent qu'une infime portion des défis quotidiens vécus par les pharmaciens et autres cliniciens sur le terrain. Si les pharmaciens hospitaliers préfèrent ne pas alerter les médias à chaque pénurie pour ne pas inquiéter les patients, il appert que ce silence médiatique relatif nuit peut-être à la résolution partielle de ce problème.

Depuis 2013, la situation entourant les pénuries de médicaments au Canada a peu changé. En 2016-2017, 2129 (durée moyenne 118 ± 113 jours) et 583 (160 ± 180 jours) médicaments en pénurie ont été respectivement recensés selon le site gouvernemental canadien et selon la déclaration faite par le grossiste McKesson pour le groupe SigmaSanté^{294,317,318}. L'obligation de déclarer les pénuries de médicaments rend enfin possible pour des tiers externes de calculer le nombre de produits en pénurie au pays.

Indicateurs de ressources financières de l'enquête canadienne de 2016-2017

L'enquête ne comporte pas de questions sur les pénuries de médicaments, mais on note que le taux de rotation des stocks est de 11,2 au Québec contre 9,7 au Canada ($n = 165$). Ceci signifie qu'en moyenne, tous les stocks sont renouvelés un peu moins d'une fois par mois. Si le taux de rotation des stocks devait augmenter pour assurer un bon roulement et limiter le nombre de produits périmés, il faudrait envisager un taux de rotation inférieur afin d'augmenter le nombre de semaines de stockage des produits critiques. En établissement de santé, une majorité des produits utilisés sont reconnus comme étant critiques. Le sous-ministre Fontaine s'est adressé aux présidents-directeurs généraux des établissements de santé en décembre 2017 : il « appartient donc au chef de département de pharmacie de déterminer les inventaires [*sic*] adéquats en fonction de la spécificité de son établissement (ex. services offerts, niveau d'activité, éloignement des fournisseurs) et de la particularité de chaque médicament (ex. produit de source unique, produits nécessaires à des interventions d'urgences), et ce, en agissant raisonnablement par principe de précaution. Il demeure que des inventaires [*sic*] inférieurs à quatre semaines devraient généralement être évités »³¹⁹. Les ententes visant les grossistes prévoient des stocks de sécurité, mais personne n'est mieux placé que chaque établissement pour élaborer cette planification. Compte tenu de la situation actuelle, un stock de produits critiques de 8 à 12 semaines semble non seulement prudent, mais requis s'il est bien géré et qu'il ne cause pas de pertes en raison des dates de péremption.

Tableau VII. Actions entreprises en réponse aux recommandations du Vérificateur général²⁸⁶

Recommandations faites au Ministère	Actions entreprises
Mettre en place des mécanismes pour assurer le suivi des prix des médicaments payés par les établissements.	Selon le MSSS, « les prix payés par les établissements pour les médicaments sont déterminés par des processus d'appels d'offres effectués par les GAC. La stratégie d'approche aux [sic] marchés est effectuée à tour de rôle, chaque année, par les trois GAC afin d'obtenir les meilleurs prix disponibles. Grâce à l'implantation d'un système d'information unique LAC (logiciel d'achat en commun), les trois GAC échangent plus facilement des données concernant les médicaments, notamment les prix payés par médicament et par contrat. De plus, à chaque renouvellement de la liste des médicaments une comparaison est faite avec les prix de la Régie de l'assurance maladie du Québec (neuf fois par année) ²⁸¹ . » Ces constats méritent d'être nuancés; le passage au LAC s'est avéré très difficile à l'automne 2017 et l'outil ne peut être amélioré compte tenu du moratoire en système d'information. De nombreux problèmes sont survenus et ont menacé la tenue de l'appel d'offres dans les temps impartis. L'outil offre des rapports difficiles à utiliser et n'a pas d'interface en ligne permettant d'injecter les ententes dans les établissements. L'uniformisation souhaitée du catalogue est amorcée, mais elle est loin d'être terminée. Les trois GAC ont adopté une gouvernance commune avec la mise en place d'un comité permettant quelques rencontres par années et des échanges accrus.
Agir pour favoriser la mise en commun par les établissements d'outils d'aide à la décision et de suivi de l'utilisation des médicaments.	Selon le MSSS, « l'INESSS a poursuivi ses travaux pour déterminer différents moyens permettant de favoriser un usage plus approprié d'un certain nombre de médicaments ²⁸¹ . »
Établir des orientations relatives à la main-d'œuvre en pharmacie d'établissement, notamment quant à l'offre de services et à la hiérarchisation des services pharmaceutiques en fonction des besoins, et en faire le suivi.	Un projet d'orientations relatives à la main d'œuvre a été rédigé sous la gouverne de Dolorès Lepage-Savary et coll. en 2013. Ce document n'a toutefois pas encore été publié. Le MSSS note que le projet de loi 10 « a amené un changement majeur dans l'organisation des départements de pharmacie, en constituant un département de pharmacie unique par établissement. Dans ce contexte, il est ainsi apparu essentiel d'actualiser les travaux réalisés précédemment afin que les orientations correspondent à cette nouvelle réalité. Les travaux se poursuivent à cet effet ²⁸¹ . » L'A.P.E.S. a mené des travaux visant la publication d'un premier guide sur les rôles du pharmacien en établissement de santé comportant une dizaine de recommandations et qui devrait être publié en 2018 ²⁸⁷ .
Respecter le cadre réglementaire concernant l'attribution de contrats à deux fournisseurs.	Le MSSS n'a pas accepté dans les délais requis pour l'appel d'offres 2018-2021 que SigmaSanté procède à nouveau à la biadjudication de médicaments critiques afin de limiter les pénuries de médicaments. Il n'y a plus de biadjudication de médicaments au Québec à l'heure actuelle.
Recommandations émises aux établissements	
Développer des mécanismes pour réduire les effets des ruptures d'approvisionnement en médicaments.	Les GAC ont un mécanisme structuré de gestion des ruptures d'approvisionnement depuis 2012, dont l'utilisation de filtres, afin de répartir équitablement les stocks entre les membres. La plupart des départements de pharmacie ont un pharmacien désigné pour la gestion des ruptures d'approvisionnement et un comité pour soutenir la prise de décision.
Standardiser les processus décisionnels liés aux médicaments non inscrits sur la liste locale en conformité avec la réglementation, en améliorer la transparence à l'égard du public et respecter le cadre réglementaire concernant la liste locale.	L'INESSS précise qu'un médicament « peut faire l'objet d'une évaluation avant l'octroi d'un avis de conformité de Santé Canada ²⁸⁸ ». Le MSSS a publié la circulaire 2016-030 entourant les responsabilités des établissements au regard du traitement des demandes de fournir un médicament pour des motifs de nécessité médicale particulière ²⁸⁹ . Les établissements de santé n'ont pas encore été sollicités pour partager ces données.
Instaurer des contrôles a posteriori de l'utilisation des médicaments et partager les outils mis en place à cette fin avec les autres établissements.	Plusieurs établissements de santé effectuent des revues d'utilisation de médicaments et certains ont mis en place des processus structurés de gestion des médicaments émergents ²⁹⁰⁻²⁹² . Au début des années 2000, les cinq centres hospitaliers universitaires du Québec ont mis en place le PGTM en guise de soutien au bon usage des médicaments ²⁹³ .
Suivre les stocks de médicaments de manière à pouvoir recenser les écarts, déterminer les principales causes de ceux-ci et agir afin de les réduire.	Le nombre de ruptures d'approvisionnement de médicaments ne diminue pas et plusieurs ruptures d'approvisionnement de médicaments critiques ont été observées en 2017 (p. ex. bicarbonate, pipéracilline-tazobactam, lidocaïne, dopamine, épinéphrine, norépinéphrine) ²⁹⁴ .
Poursuivre l'implantation des bilans comparatifs des médicaments en privilégiant les liens avec les pharmacies privées, et en faire le suivi.	L'OPQ a publié un recueil de politiques et procédures sur le BCM; la Direction générale des technologies de l'information du MSSS a créé une sous-table clinique pour établir des solutions transitoires en vue de faciliter le BCM dans les établissements de santé ²⁷¹ .
Déterminer une offre de services pharmaceutiques optimale en fonction du niveau d'activité, des spécialités et des patients pris en charge, laquelle indique notamment la hiérarchisation des services pharmaceutiques à offrir, les effectifs nécessaires et la répartition de ceux-ci.	Le Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques a publié ses recommandations sur le rôle du pharmacien en oncologie dans les établissements de santé ²⁹⁵ . Le rapport comporte 29 recommandations réparties dans les cinq axes de la pratique, soit les soins, les services, la formation / l'enseignement, la recherche et les affaires professionnelles ainsi que la gestion.
Définir des indicateurs et des cibles de performance pour le circuit du médicament et les départements de pharmacie et en effectuer un suivi périodique par des comparaisons constantes, notamment avec d'autres établissements.	Le plus récent guide relatif aux indicateurs de performance du MSSS publié en 2012 ne propose qu'un cadre conceptuel ²⁹⁶ . Dans la foulée du projet de loi 10, le Ministère a déployé un mode intégré de gestion de la performance centré sur des salles de pilotage ¹⁴⁵ . Une salle de pilotage est mise en place au sein de chaque Direction des services professionnels, mais préférentiellement aussi au sein de chaque département de pharmacie ^{297,298} . Plusieurs départements de pharmacie colligent des données et indicateurs relatifs à leur activité ²⁹⁹⁻³⁰¹ . En 2015, l'A.P.E.S. a mis en place un groupe de travail sur les indicateurs en pharmacie hospitalière, déterminé 15 indicateurs cibles et amorcé un projet pilote de collecte de données auprès de trois départements de pharmacie ³⁰² .
Assurer l'application des mesures en place pour diminuer le risque de conflits d'intérêts et les possibilités d'influence de l'industrie pharmaceutique, et en effectuer le suivi	Conjointement aux trois GAC, l'A.P.E.S. vérifie systématiquement si la participation de fabricants au financement de certaines activités de l'Association ne contrevient pas à l'éthique de la profession. L'A.P.E.S. a également proposé une formation sur l'éthique ³⁰³ . On ne dispose d'aucune donnée relative à la déclaration des conflits d'intérêts au sein des comités de pharmacologie des établissements de santé.

Abréviations : A.P.E.S. : Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec; BCM : bilan comparatif des médicaments; GAC : groupe d'approvisionnement en commun; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; LAC : logiciel d'approvisionnement en commun; MSSS : ministère de la Santé et des Services sociaux; OPQ : Ordre des pharmaciens du Québec; PGTM : Programme de gestion thérapeutique des médicaments

Indicateurs de ressources humaines

À propos des pharmaciens canadiens

L'ANORP regroupe les ordres professionnels des dix provinces canadiennes et propose un site évolutif utile afin de situer l'évolution du cadre juridique et des enjeux professionnels. En 2017, on recensait 42 584 pharmaciens détenteurs d'un permis de pratique au Canada (dont 5920 en établissements de santé et 1569 en établissements de santé au Québec), 7 339 techniciens en pharmacie réglementés dont 4286 en Ontario, 1400 en Alberta, 1384 en Colombie-Britannique et aucun au Québec ainsi que 10 094 pharmacies communautaires³²⁰.

Réglementation du personnel technique au Québec

Le Québec est la seule province à ne pas s'être engagée pleinement dans la réglementation du personnel technique en lui octroyant un titre réservé, une assurance-responsabilité et une obligation de réussite des examens du Bureau des examinateurs en pharmacie du Canada. En sus de la publication des standards de pratique pour le personnel technique et de soutien technique en 2011, l'OPQ a publié en 2014 deux profils de compétences pour le personnel technique et pour le personnel de soutien technique³²¹⁻³²³. En 2017, quelques collèges d'enseignement général et professionnel (CEGEP) se sont organisés pour proposer au ministère de l'Éducation un projet commun de technique en pharmacie³²⁴. À l'échelle des départements de pharmacie, il est difficile de comprendre pourquoi le MSSS et le ministère de l'Éducation ne suivent pas l'exemple du reste du pays en assurant le développement d'une technique en pharmacie à la hauteur des besoins des établissements de santé.

Indicateur de ressources humaines de l'enquête canadienne de 2016-2017

L'enquête fait apparaître 3 857 équivalents temps plein (ETP) pharmacien à l'échelle du pays, dont 953 ETP au Québec (tableau VIII). Le Québec se compare au Canada pour les heures par lits de courte durée, mais pas pour l'ensemble des lits. Cet écart s'explique notamment par l'ajout massif de lits de longue durée à la suite de la réorganisation du réseau de santé au Québec. Pour assurer une distribution centralisée sécuritaire et une prestation de soins pharmaceutiques décentralisée de qualité en longue durée, il faut davantage de recul afin de déterminer le ratio optimal d'ETP par lit. Toutefois, les données actuelles indiquent une dotation globale en personnel des départements de pharmacie québécois insuffisante.

On note une proportion de postes vacants de pharmaciens plus élevée au Québec qu'au Canada (6,0 % c. 4,5 %), mais un rapport inverse en ce qui concerne le personnel technique (1,3 % c. 2,9 %). L'A.P.E.S. constate « que la pénurie de pharmaciens hospitaliers recule, mais trop lentement. Le taux de pénurie était de 18,2 % au 1^{er} avril 2016, comparativement à 19,1 % au 1^{er} avril 2015 [...] »³²³. Dans l'enquête canadienne, la pénurie est calculée à partir du nombre de postes vacants. La pénurie peut également être calculée sur la base du nombre de postes non comblés, comprenant les absences maternité, la maladie et les congés sans solde. C'est cette définition qu'utilise l'A.P.E.S. Selon elle, le taux de pénurie était de 18 % le 1^{er} avril 2017³²⁶. Si la pénurie au Québec régresse, elle s'accroît en Colombie-Britannique. Seuls

42 répondants québécois ont fourni des données relatives à la pénurie, qui portait sur 21 ETP pharmaciens et huit ETP assistants techniques en pharmacie. Les personnes n'ayant pas répondu à l'enquête étaient généralement très touchées par la pénurie, ce qui explique en partie leur refus d'y participer. Dans l'enquête, un poste était dit vacant s'il n'y avait pas de détenteur; ainsi, les postes vacants associés à des remplacements de congé de maternité ou de maladie qui n'ont pas été pourvus ne sont généralement pas inclus dans le calcul, contrairement aux données rapportées par l'A.P.E.S. La contribution des pharmaciens à la semaine de 40 heures afin de pallier la pénurie n'a pas été prise en compte dans ce calcul.

Indicateurs de soins

American College of Clinical Pharmacy

L'ACCP a publié des lignes directrices sur les compétences cliniques du pharmacien, une version révisée de son profil de pratique en pharmacie clinique, des recommandations visant à aligner la formation de type PGY2 et les exigences de certification du Board of Pharmaceutical Specialties (BPS), les données de pratiques collaboratives entre pharmaciens, médecins et autres professionnels, un commentaire sur l'importance de la recherche dans la formation en pharmacie et un commentaire sur le contenu d'un *fellowship* en recherche pour former des pharmaciens scientifiques³²⁷⁻³³². Leurs standards de pratique de pharmacie clinique comprennent les qualifications requises pour assurer la prestation de soins pharmaceutiques, le processus de soins, la consignment, les pratiques collaboratives, le développement et le maintien des compétences, l'éthique et le professionnalisme, la recherche et les autres responsabilités. Ils sont en phase avec ceux de l'OPQ³³³.

Au Québec, une majorité de pharmaciens hospitaliers exercent leur profession au chevet des patients en leur prodiguant des soins pharmaceutiques. L'OPQ décrit le rôle du pharmacien d'établissement, son expertise de pointe dans les cinq axes de la pratique pharmaceutique et l'importance des soins pharmaceutiques³³⁴. Cette prépondérance de la pratique au chevet des patients est en phase avec le modèle de l'ACCP et sa définition de la pharmacie clinique^{335,336}.

Reconnaissance des pharmaciens spécialistes au Québec

Le BPS offre une certification dans dix spécialités : pharmacothérapie avancée (19 879 pharmaciens certifiés en 2016), soins ambulatoires (> 2 778), soins intensifs (1 157), oncologie (2 265), psychiatrie (977), gériatrie (nouvelle spécialité), cardiologie (nouvelle spécialité), pédiatrie (599), maladies infectieuses (nouvelle spécialité), nutrition (554), radiopharmacie (443)³³⁷. On note la présence de 881 pharmaciens certifiés au Canada, dont 99 proviennent du Québec.

L'OPQ a commenté l'urgence de reconnaître une première spécialité en pharmacothérapie avancée³³⁸. Elle mentionne que « devant la création de "superdépartements" de pharmacies [sic] réunissant des pharmaciens qui ont développé des expertises dans des domaines de pointe, tels l'oncologie, la cardiologie, les soins critiques et la santé mentale pour ne nommer que ceux-là, il nous apparaît de plus en plus urgent de permettre à l'OPQ de distinguer les genres (généralistes *versus* spécialistes), bien que chacun

Tableau VIII. Indicateurs de ressources humaines en 2016-2017

Indicateurs	2016-2017		2013-2014	Diff.*	
	Canada	Min.-Max. (des provinces)	Québec	Québec	
Nombre moyen équivalent temps plein/titre d'emploi (n = 179)					
Pharmacien gestionnaire	1,8	1,1-2,6	2,2	2,1	☺
Pharmacien sans fonction de gestion	14,3	5,1-22,4	5,1	6,5	☹
Pharmacien sans fonction de gestion, mais avec diplôme de 2 ^e cycle	5,5	0,5-15,5	15,5	11,6	☺
Assistant technique gestionnaire	0,6	0,2-1,4	0,2	0,2	☹
Assistant technique (et assistant en pharmacie)	25,8	15,3-32,1	29,9	24,8	☺
Personnel de soutien	1,3	0,6-1,9	1,9	1,3	☺
Résident	0,7	0,1-1,3	1,3	0,8	☺
Au total (excepté résidents)	48	34,1-53,9	53,9	46,9	☺
Dotation - ratios d'heures par unité de mesure					
Heures totales budgétées/jour-patient de courte durée (n = 169)	0,99	0,76-1,1	1,1	0,95	☺
Heures en hospitalisation budgétées/jour-patient de courte durée (n = 169)	0,89	0,70-0,99	0,88	0,77	☹
Heures totales budgétées / jour-patient total (n = 164)	0,77	0,63-0,98	0,63	0,53	☹
Heures en hospitalisation budgétées / jour-patient total (n = 164)	0,69	0,51-0,93	0,51	0,43	☹
Assistants techniques en pharmacie					
Proportion d'établissements ayant terminé la transition vers l'emploi de techniciens en pharmacie agréés (n = 179)	57 %	5 %-96 %	5 %	NA	☹
Mesures prises par l'établissement face à l'évolution de la réglementation des techniciens de pharmacie					
Séances d'information (n = 175)	72 %	9 %-90 %	9 %	14 %	☹
Révision des descriptions de travail (n = 176)	66 %	3 %-100 %	3 %	10 %	☹
Les assistants techniques en pharmacies doivent ou devront bientôt obtenir une autorisation d'un organisme d'agrément (n = 174)	60 %	0 %-93 %	0 %	0 %	☹
Aide financière apportée aux assistants techniques en pharmacie souhaitant obtenir une autorisation d'un organisme d'agrément (n = 174)	62 %	0 %-90 %	0 %	0 %	☹
Proportion d'établissements ayant pris des décisions au sujet de l'avenir des assistants techniques qui n'obtiennent pas l'agrément (n = 177)	72 %	0 %-98 %	0 %	0 %	☹

Abréviations : Diff. : différence entre le Canada et le Québec; ☹ : moins de 3 % d'écart entre le Québec et le Canada; ☹ : écart défavorable > 3 % entre le Québec et le Canada; ☺ : écart favorable > 3 % entre le Québec et le Canada; NA : non applicable

ayant [sic] une pertinence et un rôle important à jouer dans le continuum des services organisé de façon logique et hiérarchisée. La façon de permettre cette distinction pour mieux protéger le public passe inévitablement par la reconnaissance d'une première spécialité, structurante et large, sur laquelle pourrait [sic] ensuite prendre assise des spécialités plus pointues comme l'oncologie. Des résidences spécialisées existent déjà, mais sont actuellement sous la seule responsabilité des établissements pour l'instant [sic]. Des discussions préliminaires ont eu lieu avec la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal pour les intégrer à un programme de 2^e ou 3^e cycle qui serait complémentaire à la maîtrise en pharmacothérapie avancée »³³⁸.

Alors que le Québec a innové en offrant depuis très longtemps une formation universitaire de 2^e cycle à ses *pharmaciens spécialistes* (le 60^e anniversaire du diplôme sera célébré en 2021), il semble incompréhensible que le législateur tarde à reconnaître cette pratique différenciée, alors que d'autres professions ont obtenu de telles reconnaissances en quelques années.

Rôles des pharmaciens et retombées de leur présence

En 2013, l'équipe de Bussièrès et coll. a lancé la plate-forme Impact Pharmacie, présentant le rôle et les retombées de l'activité du pharmacien³³⁹. Elle comporte une méthode structurée de recherche de littérature et d'analyse de plus de 100 thèmes associés à des programmes de soins, des affections et des activités pharmaceutiques. Les auteurs ont proposé trois approches visant à optimiser l'utilisation du site et le partage des connaissances pour les étudiants en pharmacie, les pharmaciens et les décideurs en santé. Cette initiative québécoise a profité d'une large diffusion internationale³⁴⁰⁻³⁵⁰. Ce site est accompagné d'un blogue hebdomadaire à propos des publications sur le rôle du pharmacien et les retombées de son travail³⁵¹. Ce projet phare a permis la création de la chronique « Intervenir » qui remplace depuis 2017 la chronique « D'une page à l'autre » dans la revue *Québec Pharmacie*.

Il faut noter la publication de lignes directrices de l'ASHP sur la prestation de soins pharmaceutiques en soins

ambulatoires, une revue de la littérature entourant les rôles des pharmaciens qui ne sont pas associés à la dispensation en soins de première ligne, les conséquences de la révision de profils pharmacologiques en soins de longue durée^{352,354}. Plusieurs revues ont été publiées sur le rôle du pharmacien dans la prise en charge de différentes affections (p. ex. l'insuffisance cardiaque, les maladies cardiovasculaires, les troubles du sommeil et l'apnée, les maladies inflammatoires, la sclérose en plaques, les tumeurs hématologiques, le VIH ou d'autres maladies chroniques)³⁵⁵⁻³⁶². D'autres revues ont exploré le rôle du pharmacien dans des programmes de soins (p. ex. la pédiatrie l'antibiogouvernance, la chirurgie, les anciens combattants, la nutrition parentérale, la gestion des événements indésirables, les soins critiques, la gestion des interactions médicamenteuses, le mésusage des médicaments, la conciliation médicamenteuse, la gestion thérapeutique, les soins de transition, la pharmacogénomique et l'évaluation des instruments médicaux³⁶³⁻³⁸⁰). Certains ont rappelé la nécessité de pouvoir compter sur un leadership fort pour assurer une dotation adéquate de ressources humaines pour prodiguer des soins pharmaceutiques^{381,382}. Quelques revues de la littérature portant sur la nature économique du rôle du pharmacien et des retombées de l'activité pharmaceutique ont été publiées³⁸³⁻³⁸⁷. Une étude a mis en évidence le nombre très limité d'articles comportant des données négatives associées à la prestation de soins pharmaceutiques³⁸⁸.

Lignes directrices sur les soins pharmaceutiques

La SCPH a publié sa déclaration de principe sur la pratique pharmaceutique dans les hôpitaux et les autres milieux de soins collaboratifs³⁸⁹. Cette déclaration comporte 56 principes liés au modèle de pratique de soins centrés sur le patient, qui ciblent les partenaires et reposent sur une gestion responsable.

Sous l'égide de la Direction générale de cancérologie, le MSSS a publié ses recommandations sur le rôle du pharmacien en oncologie dans les établissements de santé. Ces recommandations ont été élaborées par le Comité de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques et « mettent en valeur les meilleures pratiques pour que le pharmacien en oncologie joue pleinement son rôle »³⁹⁰.

L'A.P.E.S. publiera un document cadre sur le rôle et la place du pharmacien en établissement de santé³⁹¹. Elle envisage de publier un tel document pour chacun des axes de la pratique, en englobant également les services, l'enseignement, la recherche et la gestion. Celui sur les soins propose une revue de la littérature sur les soins pharmaceutiques et une dizaine de recommandations soutenant la démarche de mise à niveau de chaque département de pharmacie. Il a été rédigé en collaboration avec des pharmaciens engagés dans l'organisation et la prestation de soins pharmaceutiques en établissements de santé et a nécessité la consultation de chefs et d'autres pharmaciens.

Droit de prescrire, d'initier et d'ajuster des médicaments et soins pharmaceutiques

À l'échelle nord-américaine, le droit de prescrire, d'initier ou d'ajuster des médicaments par les pharmaciens continue de progresser. La SCPH a publié un énoncé sur le pharmacien prescripteur³⁹². L'APC a publié une mise à jour du champ d'exercice des pharmaciens au Canada³⁹³. Des 15 activités

applicables, les pharmaciens exerçant en Alberta ont le droit de réaliser l'ensemble de ces activités alors que ceux exerçant au Québec n'ont accès qu'à cinq de ces 15 activités. Si les pharmaciens québécois ont innové dans les années soixante-dix à quatre-vingts en étant les premiers à réaliser et à facturer des opinions pharmaceutiques, force est de constater le retard législatif qui leur est désormais imposé. Paradoxalement, le Québec a été la première province à implanter le doctorat professionnel en pharmacie, dont le 25 % de la formation est composé de stages cliniques³⁹⁴. Recommandation est faite de diffuser le tableau du champ d'exercice à tous les décideurs en santé au Québec en vue de rattraper ce retard et d'offrir à la population un meilleur accès aux soins. La comparaison des droits accordés aux pharmaciens repose sur une consultation des textes de lois et règlements et des exigences.

Indicateurs de soins de l'enquête canadienne de 2016-2017 – programmes de soins

Quant à la couverture des soins pharmaceutiques directs offerts aux patients par rapport au reste du pays, le Québec accuse un retard dans 13 programmes de soins aux patients hospitalisés et trois programmes de soins ambulatoires (tableau IX). Les programmes sont présentés par ordre décroissant de présence décentralisée pour les soins offerts aux patients hospitalisés au Québec. Les écarts les plus préoccupants concernent les soins cardiovasculaires et de dyslipidémie, la santé mentale, la neurologie, la chirurgie et l'obstétrique-gynécologie. Ces écarts sont le fruit de la pénurie, du cumul du manque d'effectifs et de la réorganisation du réseau de santé qui oblige les départements de pharmacie à assumer la prise en charge de dizaines de milliers de lits de soins de longue durée en plus de ceux de courte durée.

Alors que le gouvernement du Québec a annoncé des surplus de plus de 4,5 milliards au 31 mars 2017, il semble urgent de prévenir toutes les parties prenantes qu'un réinvestissement en effectifs pharmaceutiques est incontournable et pourrait réduire significativement le retard du Québec en matière de présence décentralisée de pharmaciens auprès des patients³⁹⁵. Alors que la littérature soutient sans réserve la présence des pharmaciens en établissement de santé, les pharmaciens ne représentent que 0,53 % de l'effectif clinique du réseau de la santé québécois en nombre d'ETP (c.-à-d. 1092 ETP pharmacien / 223 670 ETP employés du réseau au 31 mars 2016)³⁹⁶. Parallèlement, le gouvernement prévoit l'ajout de 2000 infirmières praticiennes spécialisées d'ici 2024-2025³⁹⁷, ce qui est plus que le nombre total de pharmaciens hospitaliers en exercice. À la différence de la structure financière d'un établissement de santé où les ressources humaines représentent le plus souvent 70 % des dépenses, le médicament engloutit jusqu'à 80 % des dépenses dans les départements de pharmacie.

Indicateurs de soins de l'enquête canadienne de 2016-2017 – activités cliniques

En 2016-2017, une question sur les activités cliniques s'est ajoutée, inspirée des activités décrites dans l'outil d'autoévaluation de l'ASHP (*Practice Advancement Initiative*)³⁹⁸. Bien que la comparaison soit intéressante, il est difficile de comparer les résultats canadiens et américains, compte tenu de l'absence de données numériques américaines disponibles publiquement. Cet ajout est un

Tableau IX. Programmes de soins et présence des pharmaciens dans les soins ambulatoires et dans les soins aux patients hospitalisés en 2016-2017

Programmes officiels de soins	Programme officiel de soins Canada (n = 184)	Pharmaciens affectés aux programmes officiels n (%)									
		Soins ambulatoires				Soins aux patients hospitalisés ^a					
		2016-2017		2013-2014		Diff.*	2016-2017		2013-2014		Diff.*
		Canada	Québec	Québec	Canada		Québec*	Québec			
Unité de gériatrie	103 (56 %)	19 (20 %)	3 (11 %)	2 (6 %)	☹	76 (76 %)	29 (85 %)	29 (76 %)	☺		
Unité d'infectiologie / SIDA	133 (72 %)	36 (31 %)	9 (33 %)	7 (41 %)	☹	111 (85 %)	28 (85 %)	13 (76 %)	☹		
Médecine générale	172 (93 %)	10 (6 %)	4 (13 %)	2 (5 %)	☺	151 (88 %)	28 (76 %)	28 (70 %)	☹		
Unité de transplantation	31 (17 %)	18 (64 %)	4 (67 %)	3 (50 %)	☹	25 (81 %)	6 (75 %)	4 (67 %)	☹		
Unité de soins intensifs pour adultes	163 (89 %)	NA	NA	NA	NA	139 (85 %)	30 (73 %)	24 (62 %)	☹		
Unité de santé mentale	142 (77 %)	20 (15 %)	1 (4 %)	2 (6 %)	☹	92 (65 %)	13 (42 %)	18 (55 %)	☹		
Unité d'hématologie-oncologie	123 (67 %)	99 (83 %)	33 (94 %)	35 (97 %)	☺	72 (61 %)	23 (62 %)	17 (46 %)	☹		
Clinique de soins cardiovasculaires / de dyslipidémie	92 (50 %)	32 (36 %)	7 (35 %)	9 (45 %)	☹	71 (78 %)	10 (43 %)	8 (40 %)	☹		
Soins palliatifs / clinique de la douleur	116 (63 %)	13 (12 %)	5 (22 %)	4 (15 %)	☺	67 (58 %)	19 (66 %)	11 (39 %)	☺		
Services de réadaptation	90 (49 %)	5 (6 %)	3 (20 %)	0 (0 %)	☺	54 (60 %)	8 (44%)	6 (35 %)	☹		
Unité de soins intensifs en pédiatrie / néonatalogie	97 (53 %)	NA	NA	NA	NA	70 (78 %)	9 (69 %)	4 (33 %)	☹		
Chirurgie générale	165 (90 %)	11 (7 %)	1 (3%)	2 (5 %)	☹	122 (74 %)	18 (50 %)	12 (31 %)	☹		
Clinique de maladies rénales / unité de dialyse	112 (61 %)	70 (65 %)	16 (62 %)	19 (61 %)	☹	47 (42 %)	10 (37 %)	6 (21 %)	☹		
Unité d'hémo-anticoagulothérapie	71 (39 %)	40 (61 %)	10 (59 %)	16 (53 %)	☹	17 (25 %)	3 (18 %)	4 (14 %)	☹		
Unité de neurologie	87 (47 %)	6 (7 %)	1 (8 %)	2 (18 %)	☹	55 (64 %)	5 (36 %)	1 (9 %)	☹		
Clinique de l'asthme / allergies	37 (20 %)	4 (12 %)	2 (17 %)	3 (11 %)	☺	6 (17 %)	3 (20 %)	1 (4 %)	☺		
Gynécologie / obstétrique	136 (74 %)	6 (5 %)	1 (4 %)	1 (3 %)	☹	60 (44 %)	2 (7 %)	1 (3 %)	☹		
Clinique du diabète	79 (43 %)	18 (24 %)	7 (37 %)	12 (39 %)	☺	9 (12 %)	1 (5 %)	0 (0 %)	☹		
Salle d'urgence	171 (93 %)	113 (67 %)	33 (77 %)	26 (68 %)	☺	NA	NA	NA	NA		

Abréviations : Diff. : différence entre le Canada et le Québec; NA : non applicable; ⊖ : moins de 3 % d'écart entre le Québec et le Canada; ⊕ : écart défavorable > 3 % entre le Québec et le Canada; ⊕ : écart favorable > 3 % entre le Québec et le Canada; SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

^aLes programmes sont présentés par ordre décroissant de présence décentralisée pour les soins offerts aux patients hospitalisés au Québec

avantage important, parce qu'il décrit plus finement les activités cliniques pour lesquelles il existe un consensus sur la pertinence et les retombées et il permet donc de suivre leur progression.

Le Québec accuse un retard d'implantation de six activités cliniques, il se compare au reste du pays pour 14 activités et ne démontre une avance pour aucune de ces activités (tableau X). À l'image du retard de couverture des programmes de soins, le Québec doit profiter d'un réinvestissement en effectifs pharmaceutiques pour réévaluer son offre en soins pharmaceutiques. Plus de 50 % des répondants offraient une couverture inférieure à 50 % dans 11 activités des programmes de soins. S'il n'est pas étonnant que 74 % des répondants québécois et 85 % des répondants canadiens n'ont que peu recours à l'analyse des caractéristiques génétiques du patient pour ajuster la thérapie médicamenteuse, il nous semble inacceptable que 86 % et 73 % des répondants informent peu les patients qui reçoivent leur congé. Plusieurs facteurs externes peuvent contribuer à un rehaussement de la pratique, dont la publication de standards de pratique et de guides de pratique, l'enseignement, la recherche évaluative,

la détermination d'objectifs stratégiques par les décideurs et la participation à des analyses comparatives comme celle-ci.

Indicateurs de soins de l'enquête canadienne de 2016-2017 – délégation d'activités cliniques

Le Québec devance le Canada pour la délégation de six activités cliniques, il se compare à lui pour deux activités tandis qu'il accuse un retard pour deux activités (c.-à-d. soutien à la pharmacovigilance et revue d'utilisation de médicaments) (tableau XI). Des écarts persistent, mais il ne faut pas renoncer à évaluer la pertinence du rôle de soutien clinique par le personnel technique pour optimiser les ressources.

Indicateurs d'évaluation des pratiques

American College of Clinical Pharmacy

L'ACCP a publié un modèle d'évaluation du pharmacien clinicien, un outil d'autoévaluation pour l'encadrement de résidents en pharmacie et une évaluation des effets de l'initiative *Pharmacy Practice Model Initiative* sur la pratique pharmaceutique spécialisée³⁹⁹⁻⁴⁰¹.

Tableau X. Activités cliniques réalisées par les pharmaciens en 2016-2017

Activités en pharmacie clinique	Canada			Québec			Diff.
	Existe dans ... des domaines						
	100 %	50 % - 99 %	0 - 49 %	100 %	50 % - 99 %	0 - 49 %	
1) Les pharmaciens participent à la détermination, à l'élaboration, à l'examen ou à l'approbation de nouvelles ordonnances (<i>n</i> = 184)	46%	45%	9%	40%	51%	9%	⊗
2) Les pharmaciens participent à la surveillance et à la déclaration des effets indésirables possibles et réels des médicaments (<i>n</i> = 184)	21 %	50 %	29 %	19 %	33 %	49 %	⊕
3) Les pharmaciens facilitent la continuité des soins pharmaceutiques offerts aux patients en transition de soins (<i>n</i> = 183)	9 %	52 %	39 %	7 %	49 %	44 %	⊕
4) Votre établissement a mis en place des processus pour assurer la continuité des soins pharmaceutiques offerts aux patients qui ont reçu leur congé (<i>n</i> = 184)	10 %	41 %	50 %	2 %	30 %	67 %	⊗
5) Le service de pharmacie de votre établissement considère la gestion pharmacothérapeutique comme un service que les pharmaciens doivent fournir de façon uniforme (<i>n</i> = 183)	29 %	53 %	18 %	19 %	57 %	24 %	⊗
6) Les pharmaciens participent à l'élaboration des plans de soins des patients (<i>n</i> = 184)	8 %	47 %	45 %	5 %	30 %	65 %	⊕
7) Les pharmaciens valident les ordonnances avant l'administration de la première dose (<i>n</i> = 183)	1 %	74 %	25 %	2 %	91 %	7 %	⊕
8) Un pharmacien valide au moins une fois par jour la pertinence du profil pharmaceutique de tous les patients (<i>n</i> = 183)	6 %	48 %	46 %	5 %	38 %	57 %	⊕
9) Les pharmaciens surveillent la réaction des patients à leur pharmacothérapie (<i>n</i> = 184)	6 %	53 %	41 %	2 %	44 %	53 %	⊗
10) Les pharmaciens ajustent les doses de médicaments en fonction de la réaction des patients ou des caractéristiques pharmacocinétiques (<i>n</i> = 184)	15 %	60 %	24 %	14 %	58 %	28 %	⊕
11) Lorsque les caractéristiques génétiques du patient sont connues, les pharmaciens ont un rôle à jouer en rajustant la dose ou en modifiant la thérapie en fonction de certains médicaments (p. ex., tests génétiques portant sur les variantes des gènes CYP2C9 et VKORC1 des patients traités à la warfarine) (<i>n</i> = 156)	3 %	12 %	85 %	0 %	26 %	74 %	⊕
12) Le personnel de la pharmacie de votre établissement établit le bilan comparatif des médicaments (<i>n</i> = 184)	8 %	49 %	43 %	5 %	51 %	44 %	⊕
13) Les pharmaciens de votre établissement informent les patients qui reçoivent leur congé (<i>n</i> = 184)	1 %	26 %	73 %	2 %	12 %	86 %	⊕
14) Les pharmaciens participent aux activités des équipes d'intervention rapide de votre établissement (<i>n</i> = 161)	1 %	6 %	94 %	0 %	14 %	86 %	⊕
15) Les pharmaciens participent aux activités des équipes de réanimation cardiorespiratoire de votre établissement (<i>n</i> = 170)	2 %	6 %	92 %	5 %	17 %	78 %	⊕
16) La priorité des services de gestion pharmacothérapeutique affectés aux patients hospitalisés est établie en fonction de la complexité de la pharmacothérapie des intéressés (<i>n</i> = 183)	12 %	61 %	27 %	12 %	55 %	33 %	⊕
17) La priorité des services de gestion pharmacothérapeutique affectés aux patients en service externe est établie en fonction de la complexité de la pharmacothérapie des intéressés (<i>n</i> = 170)	7 %	30 %	63 %	10 %	50 %	40 %	⊕
18) Les pharmaciens affectés aux soins des patients hospitalisés sont autorisés par une politique ou un protocole à rédiger des ordonnances dans le cadre de leur champ d'exercice (<i>n</i> = 182)	25 %	24 %	52 %	12 %	26 %	63 %	⊗
19) Les pharmaciens affectés aux soins des patients en service ambulatoire sont autorisés par une politique ou un protocole à rédiger des ordonnances dans le cadre de leur champ d'exercice (<i>n</i> = 164)	19 %	16 %	65 %	16 %	33 %	51 %	⊕
20) Les pharmaciens consignent régulièrement les recommandations, évaluent les progrès réalisés et l'atteinte des buts thérapeutiques dans les dossiers médicaux des patients (<i>n</i> = 184)	12 %	52 %	36 %	7 %	40 %	53 %	⊗

Abréviations : Diff. : différence entre le Canada et le Québec sur le déploiement à 100 %; ⊕ : moins de 3 % d'écart entre le Québec et le Canada dans la catégorie « Existe dans tous les domaines ou situations »; ⊖ : écart défavorable > 3 % entre le Québec et le Canada; ⊕ : écart favorable > 3 % entre le Québec et le Canada

Agrément des hôpitaux québécois

En vertu de l'article 107.1 de la *Loi sur les services de santé et les services sociaux*, « tout établissement doit obtenir l'agrément des services de santé et des services sociaux qu'il dispense auprès d'un organisme d'accréditation reconnu. [...] L'établissement doit s'assurer de maintenir en tout temps cet agrément. [...] L'établissement rend public le rapport de l'organisme dans les 60 jours de [sic] sa réception et le transmet à l'agence et aux différents ordres professionnels concernés dont les membres exercent leur profession dans un centre exploité par cet établissement »⁴⁰².

Contre toute attente, le Conseil québécois d'agrément (CQA) a obtenu le mandat d'assurer à partir du 1^{er} janvier 2018 la mise en œuvre d'un programme d'agrément pour tout le réseau de la santé québécois⁴⁰³. Cette nouvelle en a étonné plus d'un, ce conseil ayant contribué principalement à l'agrément de centres de soins de longue durée dans le passé. Le cadre normatif d'Agrément Canada a été bâti sur une vingtaine d'années à l'aide de groupes d'experts provenant de partout au Canada afin de représenter un cadre normatif complet, précis, valide et en phase avec le cadre législatif. La norme actuelle sur la gestion des médicaments comporte plus de

Tableau XI. Délégation d'activités de soutien clinique au personnel technique

Activités de soutien clinique déléguées au personnel technique par les pharmaciens (n = 141)	2016-2017		2013-2014		Diff.
	Canada	Min.-Max. (par province)	Québec	Québec	
Liaison initiale de la pharmacie pour la solution des problèmes de distribution	84 %	77 %-89 %	89 %	82 %	☺
Collecte de renseignements sur la pharmacothérapie du patient pour le bilan comparatif au moment de l'admission	72 %	50 %-81 %	77 %	79 %	☺
Documentation initiale de la médication du patient hospitalisé et plan pharmacothérapeutique à la sortie d'hôpital pour le bilan comparatif à la sortie d'hôpital	18 %	10 %-38 %	26 %	32 %	☺
Collecte des résultats des examens de laboratoire pour appuyer l'évaluation de la pharmacothérapie et la surveillance	20 %	2 %-54 %	37 %	24 %	☺
Assemblage des documents à remettre au patient pour les conseils	13 %	6 %-31 %	17 %	13 %	☺
Calcul de changements de la thérapie parentérale par l'application des valeurs et des protocoles de laboratoire établis	7 %	2 %-25 %	6 %	3 %	☹
Recueil de renseignements pour la préparation de demandes d'inscription au formulaire, documentation des dérogations aux règles du formulaire	18 %	7 %-31 %	17 %	8 %	☹
Aide à la collecte de données à présenter au Comité de pharmacovigilance	41 %	15 %-62 %	20 %	13 %	☹
Collecte des données pour l'examen de l'utilisation de médicaments afin d'appuyer le programme d'évaluation de l'utilisation des médicaments	21 %	8 %-31 %	17 %	16 %	☹
Gestion des stocks des médicaments expérimentaux et fournir de l'aide technique dans le cadre de protocoles d'essais cliniques	43 %	15 %-51 %	49 %	NA	☺

Abréviations : Diff. : différence entre le Canada et le Québec; NA : nonapplicable; ☹ : moins de 3 % d'écart entre le Québec et le Canada sur la catégorie « Existe dans tous les domaines ou situations »; ☺ : écart défavorable > 3 % entre le Québec et le Canada; ☺ : écart favorable > 3 % entre le Québec et le Canada

175 critères divisés en onze sous-sections, soit : 1) planifier le mécanisme de gestion des médicaments, 2) assurer la formation et l'évaluation des compétences, 3) accéder aux renseignements sur l'utilisateur et les médicaments, 4) sélectionner et se procurer des médicaments, 5) entreposer les médicaments à la pharmacie et dans les unités de soins, 6) prescrire des médicaments et émettre des ordonnances, 7) préparer les médicaments, 8) étiqueter et emballer les médicaments, 9) délivrer et administrer les médicaments, 10) administrer les médicaments et surveiller l'utilisateur, 11) évaluer le mécanisme de gestion des médicaments. Plusieurs critères pertinents du circuit du médicament se retrouvent également dans d'autres normes de services (p. ex. les services ambulatoires de thérapie systémique contre le cancer, la procréation médicalement assistée, les salles d'opération et l'ensemble des services de santé par programmes de soins)⁴⁰⁴. Au moment d'écrire ces lignes, il semble que la décision de recourir au CQA soit annulée et que des discussions seront reprises avec Agrément Canada pour poursuivre la collaboration. Plusieurs pratiques organisationnelles requises et plusieurs normes ont un impact très important sur les pharmaciens hospitaliers, le circuit du médicament et la sécurité des soins. Étant donné la réorganisation majeure du réseau de la santé, certaines modifications normatives semblent manquer de prudence.

Répertoire des indicateurs de gestion en santé et services sociaux

Le MSSS a mis en place un répertoire des indicateurs de gestion en santé et services sociaux qui comprend les méthodes utilisées « dans son plan stratégique et dans les ententes de gestion et d'imputabilité [sic] (EGI) qu'il conclut avec les établissements du réseau de la santé et des services sociaux. Il comprend également des indicateurs associés aux EGI, soit ceux en expérimentation et des indicateurs

complémentaires, utilisés pour le suivi de programmes »⁴⁰⁵. Aucun indicateur ne comporte le terme « pharmacie, pharmacien » ou « médicament ».

Incidents et accidents

Selon le MSSS, « 503 447 événements indésirables ont été déclarés entre le 1^{er} avril 2016 et le 31 mars 2017. Par rapport à l'année précédente, cela représente une augmentation de 4,0 %. De ce nombre, 87 % sont des accidents (usager touché); 13 % sont des incidents (usager non touché). Les types d'événements les plus fréquents sont les chutes (35 %) et les erreurs liées à la médication (27 %). Un peu plus de la moitié des événements surviennent chez les personnes âgées de 75 ans et plus (54 %) et chez les femmes (53 %). La majorité des événements déclarés se sont produits dans les centres d'hébergement et de soins de longue durée et les centres hospitaliers »⁴⁰⁶. En ce qui concerne les erreurs de médication, on recense 133 850 événements. Le rapport précise que « dans 14 % des cas rapportés, l'erreur s'est produite au niveau [sic] du traitement de l'ordonnance à la pharmacie qui peut comprendre la saisie informatique au dossier pharmacologique, la validation de l'ordonnance (p. ex. âge, poids, taille, allergie, interaction, pertinence, dose, etc.) et la vérification contenant-contenu »⁴⁰⁶.

L'outil d'autoévaluation de l'utilisation sécuritaire des médicaments d'ISMP Canada a été révisé et est divisé en six pratiques : sécurité des anticoagulants, sécurité en oncologie, sécurité en soins de courte durée, sécurité en soins de longue durée, sécurité en soins complexes et réadaptation, sécurité au bloc opératoire⁴⁰⁷.

Bon usage des médicaments

L'encadrement du bon usage des médicaments se fait à différentes étapes de son circuit. Santé Canada est

responsable d'octroyer les avis de conformité et administre un programme de pharmacovigilance. Lorsque les changements apportés à la *Loi sur les aliments et drogues* seront adoptés, les exigences de déclaration des effets indésirables aux médicaments pour les établissements de santé augmenteront^{23,24}. À l'échelle du Québec, l'INESSS est responsable de faire des recommandations au MSSS pour l'acceptation ou le refus des remboursements selon des critères prévus à la *Loi*; ces avis sont publics⁴⁰⁸.

Depuis 2017, l'INESSS permet qu'une demande d'inscription à la Liste des médicaments du régime général ou à la Liste des médicaments – établissement puisse faire l'objet d'une évaluation avant l'octroi d'un avis de conformité de Santé Canada afin de réduire les délais d'évaluation⁴⁰⁹. « L'évaluation pourra débiter si l'INESSS considère que les trois conditions suivantes sont satisfaites [sic] soit 1) le médicament vise à traiter un problème de santé grave, 2) les données disponibles laissent présager que le médicament améliore significativement l'état de santé des patients par rapport aux options de traitements inscrites à l'une des listes, 3) l'octroi de l'Avis de conformité est attendu au cours des prochains 180 jours pour un médicament anticancéreux ou 90 jours pour tout autre médicament »⁴⁰⁹.

Recherche évaluative

Il existe le Groupe de recherche sur la pratique de la pharmacie du Canada⁴¹⁰. La recherche évaluative revêt une importance tant pour les décideurs que pour les cliniciens⁴¹¹. Le Conference Board du Canada a publié un rapport sur l'offre de services en pharmacie communautaire et les retombées économiques associées aux services pharmaceutiques en pratique communautaire⁴¹². Plusieurs rappellent l'importance de développer des compétences dans la recherche dès la résidence en pharmacie hospitalière ainsi que durant le parcours des pharmaciens⁴¹³⁻⁴¹⁷.

Indicateurs d'évaluation des pratiques de l'enquête canadienne de 2016-2017 - rendement clé de pharmacie clinique

Fernandes et coll. ont mené un groupe de travail canadien afin de déterminer les indicateurs clés de la pharmacie clinique (*Clinical Pharmacy Key Performance Indicator* ou cpKPI)^{418,419}. Le cpKPI se définit comme une mesure de qualité qui peut être utilisée pour guider et évaluer les pharmaciens cliniciens. Il doit être fondé sur des preuves associées à des résultats favorables sur les soins directs offerts aux patients, être sensible à l'effet d'une intervention pharmaceutique, être quantifiable et mesurable. La technique Delphi et trois rondes de discussions réunissant plus d'une vingtaine de pharmaciens à travers le pays ont permis de déterminer huit cpKPI⁴²⁰. Après quoi, une évaluation de la perception de ces indicateurs et de leur acceptabilité par les pharmaciens a eu lieu^{421,422}.

Ces huit indicateurs de rendement clés de la pharmacie clinique ont été évalués dans l'enquête canadienne (tableau XII). Le Québec se distingue quant à sa capacité de réunir les données de trois indicateurs, mais accuse un retard pour le degré d'implantation. Plusieurs facteurs expliquent cet écart. Les pharmaciens hospitaliers du Québec participent peu aux activités de la SCPH et sont moins exposés aux travaux portant sur les cpKPI. La culture d'évaluation à

partir des indicateurs de performance est moins développée au Québec. L'A.P.E.S. a entrepris un chantier sur la mesure de leurs effets. Elle a déterminé une quinzaine d'indicateurs et a proposé une collecte de données pilote au sein de trois départements de pharmacie en établissement de santé, soit au Centre universitaire de santé McGill, au CISSS de Montérégie-Est et au CISSS de l'Outaouais. Les résultats sont attendus en 2018.

Indicateurs d'évaluation des pratiques de l'enquête canadienne de 2016-2017 – autres indicateurs

On note au Québec une augmentation du nombre de répondants ayant entrepris une démarche de priorisation des activités (tableau XIII). Toutefois, le Québec réalise moins d'évaluations de la prestation de soins directs aux patients, de plans de soins personnalisés et de conseils sur les médicaments. Parmi les 26 hôpitaux canadiens qui ont établi des mécanismes de mesure de l'évolution de l'état de santé des patients lié à leur médication, seuls quatre ont utilisé ces résultats pour évaluer les pharmaciens. Le Québec se distingue en matière de surveillance environnementale et pour l'encadrement du nettoyage en matière de préparation de médicaments. L'avancée en matière de surveillance environnementale n'est pas étrangère au projet multicentrique de l'URPP qui a lieu depuis 2008²¹⁷.

Limites

La recension des éléments d'actualité repose sur une recherche continue depuis la publication de l'enquête de 2013-2014. Bien qu'un effort d'exhaustivité ait été fait, des éléments intéressants peuvent avoir été omis afin de limiter la longueur du manuscrit. L'enquête canadienne contient des données additionnelles qui ne sont pas présentées dans cet article.

Conclusion

Cet article a présenté les résultats québécois de l'enquête canadienne sur la pharmacie hospitalière pour l'exercice de 2016-2017. Ces dernières années ont été marquées par une réorganisation du réseau de la santé qui a fortement influencé la pratique pharmaceutique. Dans cette effervescence, le 400^e anniversaire de l'arrivée de Louis Hébert a été l'occasion de plusieurs conférences et activités historiques. Cette enquête révèle que la pratique pharmaceutique québécoise se compare à celle du Canada, mais il faut noter plusieurs écarts auxquels les décideurs et les pharmaciens hospitaliers doivent porter une attention particulière afin d'assurer une prestation de services et de soins pharmaceutiques adéquate.

Il faut souligner le bon taux de participation du Québec à l'enquête et l'augmentation du nombre de lits en hospitalisation, étant donné l'intégration des soins de longue durée. Ceci se reflète dans une dotation plus faible au Québec en termes d'heures budgétées par jour-patient total. On note que la pénurie de pharmaciens se résorbe, mais lentement. Par ailleurs, comparativement à la moyenne canadienne, on compte au Québec un nombre inférieur de programmes de soins aux patients hospitalisés pour lesquels un pharmacien décentralisé offre des soins. De plus, les établissements québécois sont nombreux à offrir un système de distribution

Tableau XII. Indicateurs de rendement clés de la pharmacie clinique en 2016-2017

Indicateur de rendement clé de la pharmacie clinique	Canada			Québec			
	Degré d'implantation			Degré d'implantation			
	Données collectées	> 75 %	51-75 %	Données collectées	> 75 %	51-75 %	Diff.
1. Pourcentage des patients qui ont reçu un bilan comparatif des médicaments documenté au moment de l'hospitalisation (dont les écarts ont été réglés) établi par un pharmacien. (<i>n</i> = 183)	57 %	40 %	27 %	72 %	29 %	23 %	☺
2. Pourcentage des patients pour lesquels les pharmaciens ont établi et appliqué un plan pharmacothérapeutique (<i>n</i> = 180)	29 %	6 %	30 %	33 %	0 %	36 %	☺
3. Nombre de problèmes pharmacothérapeutiques réglés par un pharmacien par admission (<i>n</i> = 182)	31 %	29 %	41 %	21 %	0 %	29 %	☹
4. Pourcentage des patients pour lesquels un pharmacien a participé à des tournées multidisciplinaires (<i>n</i> = 182)	38 %	25 %	16 %	28 %	0 %	36 %	☹
5. Pourcentage de patients qui ont reçu d'un pharmacien de l'information au sujet de leur maladie et de leurs médicaments au cours de leur séjour à l'hôpital (<i>n</i> = 181)	30 %	7 %	13 %	23 %	0 %	10 % (<i>n</i> = 1)	☹
6. Pourcentage des patients qui ont reçu d'un pharmacien de l'information sur un médicament au moment du départ (<i>n</i> = 180)	27 %	6 %	13 %	21 %	0 %	11 % (<i>n</i> = 1)	☹
7. Pourcentage des patients qui ont reçu, au moment du départ, un bilan comparatif des médicaments documenté (où les écarts ont été identifiés et réglés) établi par un pharmacien (<i>n</i> = 180)	38 %	18 %	10 %	44 %	21 %	16 %	☺
8. Pourcentage des patients qui ont reçu des soins directs intégrés d'un pharmacien œuvrant en collaboration avec l'équipe de soins de santé (<i>n</i> = 179)	35 %	7 %	29 %	24 %	11 % (<i>n</i> = 1)	44 % (<i>n</i> = 4)	☹

Abréviations : Diff. : différence entre le Canada et le Québec pour le critère de collecte de données; ☺ : moins de 3 % d'écart entre le Québec et le Canada; ☹ : écart défavorable > 3 % entre le Québec et le Canada; ☺ : écart favorable > 3 % entre le Québec et le Canada

Tableau XIII. Indicateurs d'évaluation des pratiques pharmaceutiques en 2016-2017

Indicateurs	2016-2017		2013-2014		Diff.*
	Canada	Min.-Max.	Québec	Québec	
Démarche structurée existante pour établir et définir la priorité des activités pharmaceutiques (<i>n</i> = 182)	63 %	51 %-86 %	51 %	33 %	☹
Évaluation de la prestation de soins directs aux patients (<i>n</i> = 182)	36 %	12 %-62 %	12 %	5 %	☹
Élaboration d'un plan personnalisé de soins pharmaceutiques et surveillance de son application (<i>n</i> = 61)	64 %	22 %-90 %	40 % (<i>n</i> = 2)	0 % (<i>n</i> = 0)	NA
Conseils sur les médicaments et évaluation de l'observation (<i>n</i> = 61)	28 %	10 %-56 %	20 % (<i>n</i> = 1)	0 % (<i>n</i> = 0)	NA
Réponses aux demandes de renseignements sur les pharmacothérapies (<i>n</i> = 61)	18 %	0 %-40 %	40 % (<i>n</i> = 2)	0 % (<i>n</i> = 0)	NA
Conformité des documents avec la pratique clinique (<i>n</i> = 61)	90 %	78 %-100 %	100 % (<i>n</i> = 5)	50 % (<i>n</i> = 1)	NA
Présence de mécanismes pour mesurer l'évolution de l'état de santé des patients lié à leur médication (<i>n</i> = 181)	14 %	0 %-31 %	12 %	14 %	☺
Surveillance environnementale, y compris contrôle quotidien des différences de température et de pression dans la pièce, et échantillonnage des surfaces tous les six mois (<i>n</i> = 152)	51 %	14 %-90 %	90 %	47 % ^a	☺
Protocoles de nettoyage (hotte nettoyée tous les jours, avant chaque lot et toutes les 30 minutes au cours de la préparation de lots; comptoirs et planchers nettoyés tous les jours; étagères, murs et plafonds nettoyés une fois par mois) (<i>n</i> = 152)	85 %	64 %-100 %	100 %	NA	☺
Examen du personnel, y compris échantillonnage du bout des doigts gantés, contamination d'échantillons de surface (écouvillonnage) et analyse de particules en suspension dans l'air (plaque) (<i>n</i> = 152)	43 %	4 % - 66 %	66 %	NA	☺

Abréviations : Diff. : différence entre le Canada et le Québec; NA : non applicable; ☺ : moins de 3 % d'écart entre le Québec et le Canada; ☹ : écart défavorable > 3 % entre le Québec et le Canada; ☺ : écart favorable > 3 % entre le Québec et le Canada

^a En 2013-2014, l'énoncé était : « Échantillonnage des surfaces dans les aires de produits stériles du service des préparations parentérales par un protocole »

unitaire centralisé, bien que la proportion de lits desservis par ce système soit inférieure à la moyenne canadienne.

L'informatisation du réseau de la santé est en cours et une intégration optimale des activités pharmaceutiques est souhaitable. Toutefois, très peu de répondants ont déclaré avoir un système informatisé d'entrée des ordonnances. On

note en revanche, un haut taux de conformité des enceintes de biosécurité pour les préparations stériles. Quant à l'utilisation des codes-barres pour l'approvisionnement des cabinets automatisés décentralisés, les répondants québécois étaient nombreux à les utiliser, mais il serait souhaitable que cette technologie permette d'effectuer d'autres vérifications

de sécurité, telles que le choix du médicament avant son administration au patient.

Concernant les assistants techniques, les établissements du Québec font participer tout le personnel technique à la saisie des ordonnances. Nombreux aussi sont ceux qui leur délèguent des activités de soutien clinique. Toutefois, on observe un important retard au Québec dans la réglementation des assistants techniques.

Par ailleurs, plusieurs projets qui visent à réduire les coûts en santé pour les Québécois ont été mis sur pied. Les médicaments posent souvent un problème, tant sur le plan des prix que sur celui de leur disponibilité, car bien que la déclaration des pénuries de médicaments soit obligatoire, on constate peu de progrès en matière d'annonce de rupture d'approvisionnement.

Quant à l'implantation de plusieurs activités cliniques, des indicateurs permettent d'en faciliter le suivi, mais ces données sont encore trop peu collectées au Québec.

En revanche, l'évaluation des retombées du rôle des pharmaciens a mis en lumière de nombreux avantages

de la collaboration du pharmacien et, désormais, de nombreuses certifications leur sont proposées. On note en outre un accroissement du nombre de répondants ayant entrepris une démarche de priorisation des activités pharmaceutiques.

Remerciements

Nous remercions Manon Videau, assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique pour la contribution à la création des tableaux.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiel. Jean-François Bussièrès et André Bonnici siègent sans rémunération au Comité éditorial du *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière* sous l'égide de la Société canadienne de pharmacie hospitalière. Cynthia Tanguay n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Comité de rédaction du Rapport sur les pharmacies hospitalières canadiennes. Rapport sur les pharmacies hospitalières canadiennes 2013-2014. [en ligne] <http://stage.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/rep> (site visité le 22 janvier 2018).
2. Bussièrès JF, Tanguay C. Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissement de santé. *Pharmactuel* 2015; 48(suppl. 2):1-43.
3. Weber RJ. Leadership obligations and the ASHP national surveys. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:1095.
4. Unité de recherche en pratique pharmaceutique. CHU Sainte-Justine. [en ligne] <http://urppchusj.com> (site visité le 22 janvier 2018).
5. Santé et Services Sociaux. Atlas de la santé et des services sociaux du Québec. [en ligne] http://www.msss.gouv.qc.ca/statistiques/atlas/atlas/index.php?id_carte=86 (site visité le 22 janvier 2018).
6. Anonyme. Louis Hébert et Marie Rollet, premiers colons en Nouvelle-France. Aujourd'hui l'Histoire. 9 février 2017. [en ligne] http://ici.radio-canada.ca/emissions/aujourd'hui_l_histoire/2016-2017/chronique.asp?idChronique=428640 (site visité le 22 janvier 2018).
7. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Événement des pharmaciens 2017. [en ligne] <https://www.A.P.E.S.quebec.org/evenements/evenement-de-pharmaciens-2017> (site visité le 22 janvier 2018).
8. Conférence Internationale des Doyens des facultés de PHARMACIE d'Expression Française. Conférence 2017 – Québec – Canada. [en ligne] <http://cidpharmef.org/conference/detail/12> (site visité le 22 janvier 2018).
9. Société québécoise d'histoire de la pharmacie. Exposition : L'héritage de Louis Hébert, 400 ans de pharmacie au Québec. [en ligne] <http://www.sqhp.pha.ulaval.ca/activites/programmation-annuelle-des/16-mars-au-16-octobre-2017.html> (site visité le 22 janvier 2018).
10. Musée de l'Amérique francophone. Louis Hébert et Marie Rollet. [en ligne] <https://www.mcq.org/fr/exposition?id=636009> (site visité le 22 janvier 2018).
11. Mathieu J, Asselin A. La vie méconnue de Louis Hébert et Marie Rollet. 2017. Septentrion; 2017. 248 pages.
12. Hamel C, Méthot J, Mallet L, Bussièrès JF, Leclerc C, Boucher JP et coll. *Pharmactuel*, 50 ans d'histoire. *Pharmactuel* 2017;50:184-94.
13. Bussièrès JF, Lebel D, Atkinson S. 15ème anniversaire de l'URPP : rétrospective. *Annales de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique* 20 novembre 2017;1-17. [en ligne] http://www.indicible.ca/urpp/20171120_URPPCHUS-J15ans_Anales.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
14. Santé Canada. Plan stratégique 2016-2021 de la Direction générale des produits de santé et des aliments. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/rapports-publications/direction-generale-produits-sante-aliments-2016-2021.html> (site visité le 22 janvier 2018).
15. Canadian Society of Hospital Pharmacists. Consultation on a renewed special access program. [en ligne] <https://cshp.ca/consultation-renewed-special-access-programme-rsvp-november-28consultation-sur-un-programme-dacces> (site visité le 22 janvier 2018).
16. Déry N. Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada. 4 décembre 2017. [en ligne] <https://www.ciusss-capitalnationale.gouv.qc.ca/programme-dacces-special-pas-de-sante-canada> (site visité le 22 janvier 2018).
17. Gouvernement du Canada. Ministère de la Justice. Jugement de la Cour Suprême. [en ligne] <http://www.justice.gc.ca/fr/jp-cj/am-ad/csc-scc.html> (site visité le 22 janvier 2018).
18. Gouvernement du Canada. Ministère de la Justice. Aide médicale à mourir. [en ligne] <http://www.justice.gc.ca/fr/jp-cj/am-ad/index.html> (site visité le 22 janvier 2018).
19. Gouvernement du Québec. Loi concernant les soins de fin de vie. [en ligne] <http://sante.gouv.qc.ca/programmes-et-mesures-daide/loi-concernant-les-soins-de-fin-de-vie/> (site visité le 22 janvier 2018).
20. Touzin C. 638 québécois ont reçu l'aide médicale à mourir en 2016-2017. *La Presse*. [en ligne] <https://www.lapresse.ca/actualites/santee/2017/01/24/638-quebecois-ont-recu-l-aide-medicate-a-mourir-en-2016-2017/> (site visité le 22 janvier 2018).
21. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Aide médicale à mourir : déclaration de principes. [en ligne] https://cshp.ca/sites/default/files/files/publications/Official%20Publications/Position%20Statements/Aide%20m%C3%A9dicale%20%C3%A0%20mourir_D%C3%A9claration%20de%20principes.pdf (site visité le 12 janvier 2018).
22. Santé Canada. Santé Canada mène une consultation à propos du Règlement sur le suivi de l'aide médicale à mourir. 16 décembre 2017. [en ligne] https://www.canada.ca/fr/sante-canada/nouvelles/2017/12/sante_canada_annonceuneconsultationaproposduprojetdereglementsur.html (site visité le 22 janvier 2018).
23. Gouvernement du Canada. Ministère de la Justice. Loi visant à protéger les canadiens contre les drogues dangereuses (Loi de Vanessa). [en ligne] http://laws-lois.justice.gc.ca/fr/Lois/Annuelles/2014_24/page-1.html (site visité le 22 janvier 2018).
24. Gouvernement du Canada. Ministère de la Justice. Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (Loi de Vanessa). [en ligne] <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2017/2017-04-22/html/reg4-fra.html> (site visité le 22 janvier 2018).
25. Gouvernement du Canada. Vers la déclaration obligatoire des réactions indésirables graves à un médicament et des incidents relatifs aux instruments médicaux par les établissements de soins de santé. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/programmes/consultation-declaration-obligatoire-reactions-indesirable-graves-medicament-instrument-medicaux/document.html> (site visité le 22 janvier 2018).
26. Ordre des pharmaciens du Québec. Disponibilité de la pilule abortive au Québec – Un modèle de distribution hybride prévu pour répondre aux besoins des patientes. [en ligne] <https://www.opq.org/fr-CA/presse/communiqués-de-presse/communiqués-2017/2017-12-13-disponibilite-de-la-pilule-abortive-au-quebec/> (site visité le 22 janvier 2018).

27. Régime d'assurance maladie du Québec. Programme d'accès universel gratuit à l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse (pilule abortive). [en ligne] http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/citoyens/fr/depliants/depl_pill_abortive_fr.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
28. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Le ministre Gaétan Barrette confirme la gratuité de la pilule abortive dès le 15 décembre. [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/documentation/salle-de-presse/ficheCommunique.php?id=1455> (site visité le 22 janvier 2018).
29. Ordre des pharmaciens du Québec. L'interruption volontaire de grossesse pratiquée à l'aide de la pilule abortive. [en ligne] https://www.opq.org/doc/media/2819_38_fr-ca_0_guide_pilule_abortive_opq_vf.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
30. Collège des médecins du Québec. L'interruption volontaire de grossesse pratiquée à l'aide de la pilule abortive. Décembre 2017. [en ligne] <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2017-12-13-fr-pilule-abortive-directives-cliniques-dec-2017.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
31. Gouvernement du Canada. Ministère de la Justice. Règlement sur les instruments médicaux (DORS/98-282). [en ligne] <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-98-282/> (site visité le 8 mars 2018).
32. Gouvernement du Québec. Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/S-5,%20r.%205/> (site visité le 8 mars 2018).
33. Painchart L, Adé A, Lebel D, Pelletier E, Bussières JF. Mise en garde relative à un dispositif utilisé pour l'administration intranasale de médicaments! *Pharmactuel* 2017;50:75-6.
34. Gouvernement du Canada. Lignes directrices Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques biosimilaires. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/exigences-matiere-renseignements-presentations-relatives-medicaments-biologiques-biosimilaires.html> (site visité le 22 janvier 2018).
35. Gouvernement du Canada. Fiche de renseignements : médicaments biosimilaires. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/fiche-renseignements-biosimilaires.html> (site visité le 22 janvier 2018).
36. Institute for Safe Medication Practice Canada. Attribution de noms aux médicaments biologiques. [en ligne] <https://www.ismp-canada.org/fr/biologiques/Naming-of-Biologic-Drugs-Consultation-NoticeFR.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
37. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Biosimilaires. Généralités sur les biosimilaires. [en ligne] <https://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/foires-aux-questions-sur-les-medicaments/biosimilaires.html> (site visité le 22 janvier 2018).
38. Régie de l'Assurance-maladie du Québec. Couverture de l'infliximab au 15 février 2017 – Remicade et Inflectra. [en ligne] <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2017/info284-6.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
39. Programme de gestion thérapeutique des médicaments. Biosimilaires. État des connaissances et recommandations. [en ligne] http://pgtm.org/documentation/FSW/Biosimilaires_EVA_PGTM_version%20finale%2010AVR2017.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
40. Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilars approved in Canada. [en ligne] <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Canada> (site visité le 22 janvier 2018).
41. US Food and Drug Administration. Biosimilar and interchangeable products. [en ligne] <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.htm> (site visité le 22 janvier 2018).
42. Gouvernement du Canada. Règlement modifiant le Règlement sur les médicaments brevetés. 2 décembre 2017. [en ligne] <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2017/2017-12-02/html/reg2-fra.html> (site visité le 22 janvier 2018).
43. Gouvernement du Canada. Exemption accordée en vertu de l'article 56 aux pharmaciens et aux personnes à qui sont confiées la charge d'un hôpital pour la vente ou la fourniture de stupéfiants et de drogues contrôlées destinés à être détruits. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/preoccupations-leees-sante/substances-controlees-precurseurs-chimiques/politique-reglementation/documents-politique/exemption-accordee-article-56-pharmaciens-vente-fourniture-stupefiants-destines-detruits.html> (site visité le 22 janvier 2018).
44. Gouvernement du Canada. Faire face à la crise des opioïdes au Canada. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/toxicomanie/abus-medicaments-ordonnance/opioides/repondre-crise-opioides-canada.html> (site visité le 22 janvier 2018).
45. Gouvernement du Canada. Mesures fédérales concernant les opioïdes. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/toxicomanie/abus-medicaments-ordonnance/opioides/mesures-federales.html> (site visité le 22 janvier 2018).
46. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Le Gouvernement du Québec propose de nouvelles mesures pour mieux lutter contre les méfaits associés aux opioïdes. [en ligne] <http://msss.gouv.qc.ca/documentation/salle-de-presse/fiche-Communique.php?id=1399> (site visité le 22 janvier 2018).
47. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Le Gouvernement du Québec confirme la gratuité de la naloxone dès le 10 novembre. [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/documentation/salle-de-presse/ficheCommunique.php?id=1429> (site visité le 22 janvier 2018).
48. Régie de l'assurance maladie du Québec. Programme de gratuité du médicament naloxone et de certaines fournitures. [en ligne] <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2017/info235-7.pdf> (site visité le 12 janvier 2017).
49. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Ouverture du quatrième site d'injection supervisée à Montréal. 22 novembre 2017. [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/documentation/salle-de-presse/ficheCommunique.php?id=1436> (site visité le 22 janvier 2018).
50. Institut national de santé publique. Décès attribuables aux intoxications aux opioïdes. [en ligne] https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2298_decès_attribuables_opioides.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
51. Institut national de santé publique du Québec. Protocole de traitement de l'intoxication aiguë aux opioïdes. [en ligne] <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/protocole-de-traitement-de-l-intoxication-aigue-aux-opioides> (site visité le 22 janvier 2018).
52. Ordre des pharmaciens du Québec. Crise des opioïdes : l'Ordre s'affaire à trouver des solutions. *L'Interaction* 2018;7:12-3.
53. Santé Canada. Consultation : destruction des substances désignées et voyager avec des substances désignées à des fins médicales. 27 octobre 2017. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/programmes/consultation-destruction-possesion-substances-designees-usage-medical-personnel-voyages-internationaux.html> (site visité le 22 janvier 2018).
54. Dubois S, Bernier E, Rivard J, Yu L, Atkinson S, Bussières JF. Utilisation optimale des cabinets automatisés décentralisés : le point sur les risques de détournement des substances désignées. *Can J Hosp Pharm* 2017;70:120-126.
55. Gouvernement du Canada. Traitement d'entretien à la méthadone. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/preoccupations-leees-sante/substances-controlees-precurseurs-chimiques/exemptions/traitement-entretien-methadone.html> (site visité le 22 janvier 2018).
56. Gouvernement du Canada. Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales (DORS/2016-230). [en ligne] <http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2016-230/> (site visité le 22 janvier 2018).
57. Gouvernement du Canada. Comprendre le nouveau Règlement sur le cannabis à des fins médicales. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/medicaments-et-produits-sante/comprendre-nouveau-reglement-sur-acces-au-cannabis-fins-medicales.html#a1> (site visité le 22 janvier 2018).
58. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Circulaire 2015-016. Organisation des services entourant l'accès à la marihuana (cannabis) à des fins médicales pour les clients hospitalisés ou hébergés. [en ligne] [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/6bf0324580595c9c8525656b0015cbc3/6eb7f4de13f52f8e852571c0057dce9/\\$FILE/2015-016_Circulaire%20\(2015-12-11\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/6bf0324580595c9c8525656b0015cbc3/6eb7f4de13f52f8e852571c0057dce9/$FILE/2015-016_Circulaire%20(2015-12-11).pdf) (site visité le 22 janvier 2018).
59. Assemblée nationale. Projet de loi 157 : Loi constituant la Société québécoise du cannabis, édictant la Loi encadrant le cannabis et modifiant diverses dispositions en matière de sécurité routière. [en ligne] <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-157-41-1.html> (site visité le 22 janvier 2018).
60. Association québécoise des pharmaciens propriétaires. Distribution du cannabis thérapeutique au Québec – Seuls les pharmaciens peuvent assurer une distribution sécuritaire pour les patients. [en ligne] <https://www.newswire.ca/fr/news-releases/distribution-du-cannabis-therapeutique-au-quebec---seuls-les-pharmaciens-peuvent-assurer-une-distribution-securitaire-pour-les-patients-669552013.html> (site visité le 22 janvier 2018).
61. Ordre des pharmaciens du Québec. Cannabis médical : pour un suivi optimal du patient par le pharmacien. 17 janvier 2018. [en ligne] <https://www.opq.org/fr-CA/presse/communiqués-de-presse/communiqués-2018/2018-01-17-cannabis-medical/> (site visité le 22 janvier 2018).
62. Gouvernement du Canada. Des nouvelles règles à venir. Apprenez-en plus. [en ligne] <http://sante.canada.ca/fr/services/sante/campagnes/marijuana-cannabis.html> (site visité le 22 janvier 2018).
63. Ordre des pharmaciens du Québec. Cannabis à des fins thérapeutiques. [en ligne] https://www.opq.org/doc/media/2664_38_fr-ca_0_outil_cannabis_vf.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
64. Ordre des pharmaciens du Québec. La permanence de l'Ordre. [en ligne] <https://www.opq.org/fr-CA/l-ordre/structure/permanence/> (site visité le 22 janvier 2018).
65. Ordre des pharmaciens du Québec. Standards de pratique. [en ligne] <https://www.opq.org/fr-CA/publications/standards-de-pratique/> (site visité le 22 janvier 2018).
66. Ordre des pharmaciens du Québec. Guide d'application des standards de pratique. Surveillance

- de la thérapie médicamenteuse. [en ligne] <http://guide.standards.opq.org/> (site visité le 22 janvier 2018).
67. Ordre des pharmaciens du Québec. Programme de surveillance de l'exercice professionnel des pharmaciens : où en sommes-nous? L'Interaction 2017;6:11-6.
 68. Verville V. 2ème cycle du programme de surveillance : adapté aux réalités actuelles de la pratique. L'Interaction 2018;7:6-10.
 69. Ordre des pharmaciens du Québec. Règlement sur la formation continue obligatoire. [en ligne] <https://www.opq.org/fr-CA/pharmaciens/formation-continue/reglement-sur-la-formation-continue-obligatoire/> (site visité le 12 janvier 2018).
 70. Ordre des pharmaciens du Québec. Maestro, votre nouveau portail de formation continue. 14 septembre 2017. [en ligne] https://www.opq.org/CMS/Media/2799_38_fr-CA_0_L_Express_14_09_2017.html (site visité le 22 janvier 2018).
 71. Ordre des pharmaciens du Québec. Bilan comparatif des médicaments - Recueil de politiques et procédures. [en ligne] <https://www.opq.org/fr-CA/toutes-les-nouvelles/2017-03-27-bcm/> (site visité le 12 janvier 2018).
 72. Ordre des pharmaciens du Québec. Ordonnances faites par un médecin. Nouveau règlement en vigueur le 22 octobre. [en ligne] https://www.opq.org/CMS/Media/2378_38_fr-CA_0_interaction_express_21_10_2015_AMM_ord_med.htm (site visité le 12 janvier 2017).
 73. Collège des médecins du Québec. Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin. [en ligne] <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-6-2012-01-01-fr-reglement-normes-relatives-aux-ordonnances-faites-par-un-medecin.pdf?t=1445368404478> (site visité le 12 janvier 2018).
 74. Ordre des pharmaciens du Québec. Aide médicale à mourir. [en ligne] <https://www.opq.org/fr-CA/pharmaciens/ma-pratique/aide-medecale-a-mourir/> (site visité le 22 janvier 2018).
 75. Ordre des pharmaciens du Québec. Vols en pharmacie. Rappel des mesures de sécurité à mettre en place. [en ligne] https://www.opq.org/CMS/Media/2546_38_fr-CA_0_interaction_express_13_07_2016_Vols_pharmacies.htm (site visité le 12 janvier 2017).
 76. Ordre des pharmaciens du Québec. Cadre de collaboration de première ligne à l'intention des pharmaciens et des physiothérapeutes. [en ligne] https://www.opq.org/doc/media/2760_38_fr-ca_0_oppq_physios_pharmaciens_feuille.pdf (site visité le 12 janvier 2018).
 77. Ordre des pharmaciens du Québec. Formulaire de communication physiothérapeute-pharmacien. [en ligne] https://www.opq.org/doc/media/2761_38_fr-ca_0_oppq_physios_pharmaciens_formulaire.pdf (site visité le 12 janvier 2018).
 78. Ordre des pharmaciens du Québec. Aide-mémoire sur la confidentialité. [en ligne] https://www.opq.org/doc/media/2208_38_fr-ca_0_aide_memoire_confidentialite_final.pdf (site visité le 12 janvier 2018).
 79. Ordre des pharmaciens du Québec. Plan d'effectifs : des outils pour vous aider. [en ligne] https://www.opq.org/doc/media/2360_38_fr-ca_0_plan_effectifs_outils_pratiques_vf.pdf (site visité le 12 janvier 2018).
 80. Ordre des pharmaciens du Québec. Conseil d'administration. [En ligne] <https://www.opq.org/fr-CA/l-ordre/structure/conseil-d-administration/> (site visité le 22 janvier 2018).
 81. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Rapport d'activités 2016. [en ligne] https://www.A.P.E.S.quebec.org/sites/default/files/publications/rapports_dactivite/2016_rapport_activite.pdf (site visité le 12 janvier 2018).
 82. Registre des lobbyistes Québec. Consultation du registre. [en ligne] <https://www.lobby.gouv.qc.ca/servicespublic/consultation/ConsultationCitoyen.aspx?id=0> (site visité le 22 janvier 2018).
 83. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Blogue de l'Association. [en ligne] <https://www.facebook.com/PharmaciensEtablissements> (site visité le 22 janvier 2018).
 84. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Blogue de l'Association. [en ligne] et @pharmacienA.P.E.S. (site visité le 22 janvier 2018).
 85. Association québécoise des pharmaciens propriétaires. Blogue de l'association. [en ligne] <https://www.facebook.com/groups/groupeAQPP/>
 86. Association québécoise des pharmaciens propriétaires. Blogue de l'association. [en ligne] @VotrePharmacien (site visité le 22 janvier 2018).
 87. Université de Montréal, Faculté de pharmacie. Blogue de la Faculté. [en ligne] <https://www.facebook.com/facpharmudem/> (site visité le 22 janvier 2018).
 88. Université de Laval, Faculté de pharmacie. Blogue de la Faculté. [en ligne] <https://www.facebook.com/FacPHA.UL/> (site visité le 22 janvier 2018).
 89. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Blogue de l'Institut. [en ligne] <https://www.facebook.com/INESSSQUEBEC/> (site visité le 22 janvier 2018).
 90. Bernard O. Le pharmacien. Blogue. [en ligne] <https://www.facebook.com/LePharmacien/> (site visité le 22 janvier 2018).
 91. Barrette G. Ministre de la santé. Blogue. [en ligne] @drgrbarrette (site visité le 22 janvier 2018).
 92. Ordre des pharmaciens du Québec. Blogue. [en ligne] <https://www.facebook.com/OrdredespharmaciensduQuebec/> (site visité le 22 janvier 2018).
 93. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Pharmactuel. Blogue. [en ligne] @pharmactuel (site visité le 22 janvier 2018).
 94. Pharmaciens et pharmaciennes du Québec. Blogue. [en ligne] <https://www.facebook.com/groups/PharmQc/> (site visité le 22 janvier 2018).
 95. Chagnon A. Blogue. [en ligne] @AlexandrChagnon (site visité le 22 janvier 2018).
 96. Morin B. Blogue. [en ligne] @morinb (site visité le 22 janvier 2018).
 97. Mayer C. Blogue. [en ligne] @Lean_pharma (site visité le 22 janvier 2018).
 98. Lebel D. Blogue. [en ligne] @Hamstav (site visité le 22 janvier 2018).
 99. Roy D. Blogue. [en ligne] @denismroy (site visité le 22 janvier 2018).
 100. Ferreira E. Blogue. [en ligne] @EmaFer28 (site visité le 22 janvier 2018).
 101. Bussiès JF. Blogue. [en ligne] @bussiej (site visité le 22 janvier 2018).
 102. Thibault M. Blogue. [en ligne] @Maxthibault (site visité le 22 janvier 2018).
 103. Gervais PM. Blogue. [en ligne] @pmgervaispharma (site visité le 22 janvier 2018).
 104. Bolduc B. Blogue. [en ligne] @bertrand_bolduc (site visité le 22 janvier 2018).
 105. Québec Pharmacie. Blogue. [en ligne] @QuebecPharmacie (site visité le 22 janvier 2018).
 106. Question pour un pharmacien. Blogue. [en ligne] <https://app.questionpourunpharmacien.com/> (site visité le 22 janvier 2018).
 107. Régie de l'assurance-maladie du Québec. [en ligne] @RAMQuebec (site visité le 22 janvier 2018).
 108. International Pharmaceutical Federation. FIP Member Organizations. [en ligne] http://www.fip.org/?page=membership_organizations (site visité le 22 janvier 2018).
 109. International Pharmaceutical Federation. Pharmacy at a glance 2015-2017. [en ligne] https://fip.org/files/fip/publications/2017-09-Pharmacy_at_a_Glance-2015-2017.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
 110. International Pharmaceutical Federation. Research, development and evaluations strategies for pharmaceutical education and the workforce : a global report. 2017. [en ligne] <http://www.fip.org/files/fip/2017-09-Research-development-evaluation-strategies-pharmaceutical-education-workforce.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
 111. International Pharmaceutical Federation. Future medicines and more: Reports from PSWC in the new IPL. 2017. [en ligne] http://www.fip.org/www/index.php?page=news_publications&news-news-item&newsitem=249 (site visité le 22 janvier 2018).
 112. International Pharmaceutical Federation. Transforming pharmacy and pharmaceutical sciences education in the context of workforce development. [en ligne] http://fip.org/files/fip/publications/FIPed_Nanjing_Report_2017_11.10.17.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
 113. International Pharmaceutical Federation. Technicians and pharmacy support workforce cadres working with pharmacists. An introductory global descriptive study 2017. [en ligne] <http://www.fip.org/files/fip/publications/2017-02-Technicians-Pharmacy-Support-Workforce-Cadres.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
 114. International Pharmaceutical Federation. Medicines information. Strategic development 2017. [en ligne] <http://fip.org/files/fip/publications/2017-01-Medicines-information-strategic-development.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
 115. International Pharmaceutical Federation. FIP Statement of policy. Control of antimicrobial resistance (AMR). [en ligne] http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=386&table_id (site visité le 22 janvier 2018).
 116. International Pharmaceutical Federation. Guidelines for endorsing the consensus framework for ethical collaboration between patients' organizations, healthcare professionals and the pharmaceutical industry. [en ligne] <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2014/01/Consensus-Framework-FINAL.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
 117. International Pharmaceutical Federation. Déclaration de politique de la FIP. Les pratiques pharmaceutiques durables pour l'environnement : la pharmacie écoresponsable. [en ligne] http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=377&table_id (site visité le 22 janvier 2018).
 118. Organisation mondiale de la santé. FIP-WHO technical guidelines: points to consider in the provision by health-care professionals of children specific preparations that are not available as authorized products. [en ligne] <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/m/abstract/Js22399en/> (site visité le 22 janvier 2018).
 119. International Pharmaceutical Federation. Revised FIP Basel Statements on the future of hospital pharmacy. [en ligne] http://www.fip.org/files/fip/FIP_BASEL_STATEMENTS_ON_THE_FUTURE_OF_HOSPITAL_PHARMACY_2015.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
 120. International Pharmaceutical Federation. Hospital Pharmacy Section. [en ligne] http://www.fip.org/hospital_pharmacy (site visité le 22 janvier 2018).
 121. Frontini R. 40th Anniversary of the EAHP: the past and the future. Eur J Hosp Pharm 2012;19. [en ligne] <http://ejhp.bmj.com/content/19/1/4> (site visité le 22 janvier 2018).
 122. European Association of Hospital Pharmacists. The European statements of hospital pharmacy. 2014. Eur J Hosp Pharm 2014;21:256-8.
 123. Bouwman Y, Fenton-May V, Lebrun P. Practical Pharmaceutics. An international guideline for the preparation, care and use of medicinal products. Springer; 2015. 878 pages.

124. European association of Hospital Pharmacy. EAHP policy and advocacy. [en ligne] <http://www.eahp.eu/practice-and-policy/advocacy> (site visité le 22 janvier 2018).
125. Pharmine. Country profiles. [en ligne] <http://www.pharmine.org/country-profiles/> (site visité le 22 janvier 2018).
126. SYNPREFH. Présentation. [en ligne] <http://www.synprefh.org/> (site visité le 22 janvier 2018).
127. SYNPREFH. Hopipharm. Congrès francophone de pharmacie hospitalière. [en ligne] <http://www.hopipharm.fr/> (site visité le 22 janvier 2018).
128. Syndicat national des pharmaciens praticiens hospitaliers et praticiens hospitaliers universitaires. Rencontres convergences santé hôpital. [en ligne] <http://www.rencontres-csh.com/?ThNum=Th00000335> (site visité le 14 décembre 2014).
129. Société française de pharmacie clinique. Groupes de travail. [en ligne] <http://sfpc.eu/fr/groupes-travail.html> (site visité le 22 janvier 2018).
130. Société française de pharmacie clinique. Pratiques professionnelles. [en ligne] <http://sfpc.eu/fr/pratiques-professionnelles.html> (site visité le 22 janvier 2018).
131. Société française de pharmacie clinique. Manifestations. [en ligne] <http://sfpc.eu/fr/congres.html> (site visité le 22 janvier 2018).
132. American Society of Health-System Pharmacists. About ASHP. [en ligne] <https://www.ashp.org/About-ASHP> (site visité le 22 janvier 2018).
133. American Society of Health-System Pharmacists. Resource centers. [en ligne] <https://www.ashp.org/Pharmacy-Practice/Resource-Centers> (site visité le 22 janvier 2018).
134. American Society of Health-System Pharmacists. Policy positions and guidelines. [en ligne] <http://www.ashp.org/Pharmacy-Practice/Policy-Positions-and-Guidelines> (site visité le 22 janvier 2018).
135. American Society of Health-System Pharmacists. Board certification resources. [en ligne] <https://www.ashp.org/Professional-Development/Board-Certification-Resources> (site visité le 22 janvier 2018).
136. American Society of Health-System Pharmacists. Continuing Education. [en ligne] <https://www.ashp.org/Professional-Development/Continuing-Education> (site visité le 22 janvier 2018).
137. American Society of Health-System Pharmacists. Store. [en ligne] <https://store.ashp.org/default.aspx> (site visité le 22 janvier 2018).
138. American Society of Health-System Pharmacists. Meetings and Events. [en ligne] <https://www.ashp.org/Meetings-and-Events> (site visité le 22 janvier 2018).
139. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP's National Survey. [en ligne] <https://www.ashp.org/Pharmacy-Practice/ASHPs-National-Survey> (site visité le 22 janvier 2018).
140. American College of Clinical Pharmacy. Index. [en ligne] <https://www.accp.com/index.aspx> (site visité le 22 janvier 2018).
141. American College of Clinical Pharmacy. Comprehensive medication management in team-based care. 2016. [en ligne] <https://www.accp.com/docs/positions/misc/CMM%20Brief.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
142. American College of Clinical Pharmacy. Optimizing specialty drug use. ACCP Position Statement. [en ligne] https://www.accp.com/docs/positions/positionStatements/Specialty%20Drug%20Use_Final_3.1.17.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
143. Gabay M, Smith JA, Chavez ML, Goldwire M, Walker S, Coon SA et coll. White Paper on Natural Products. *Pharmacotherapy* 2017;37:e1-e15.
144. American College of Clinical Pharmacy. ACCP Report – October 2017. [en ligne] <https://www.accp.com/report/index.aspx?iss=1017&art=2> (site visité le 22 janvier 2018).
145. Assemblée nationale. Projet de loi 10 : Loi modifiant l'organisation et la gouvernance du réseau de la santé et des services sociaux notamment par l'abolition des agences régionales. [en ligne] <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-10-41-1.html> (site visité le 22 janvier 2018).
146. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Nomination des chefs de départements de pharmacie. 1er janvier 2017. [en ligne] <https://www.A.P.E.S.quebec.org/A.P.E.S./reconnaissance-et-rayonnement/nominations-des-chefs-de-departements-de-pharmacie> (site visité le 22 janvier 2018).
147. Assemblée nationale. Projet de loi 20 : Loi édictant la Loi favorisant l'accès aux services de médecine de famille et de médecine spécialisée et modifiant diverses dispositions législatives en matière de procréation assistée. [en ligne] <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-20-41-1.html> (site visité le 22 janvier 2018).
148. Assemblée nationale. Projet de loi 28 : Loi concernant principalement la mise en œuvre de certaines dispositions du discours sur le budget du 4 juin 2014 et visant le retour à l'équilibre budgétaire en 2015-2016. [en ligne] <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-28-41-1.html> (site visité le 22 janvier 2018).
149. Assemblée nationale. Projet de loi 81 : Loi visant à réduire le coût de certains médicaments couverts par le régime général d'assurance médicaments en permettant le recours à une procédure d'appel d'offres. [en ligne] <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-81-41-1.html> (site visité le 22 janvier 2018).
150. Assemblée nationale. Projet de loi 92 : Loi visant à accroître les pouvoirs de la Régie de l'assurance maladie du Québec, à encadrer les pratiques commerciales en matière de médicaments ainsi qu'à protéger l'accès aux services d'interruption volontaire de grossesse (titre modifié). [en ligne] <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-92-41-1.html> (site visité le 22 janvier 2018).
151. Régie de l'assurance maladie du Québec. Infolettre 078. 15 juin 2017. [en ligne] <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2017/info078-7.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
152. Régie de l'assurance maladie du Québec. Infolettre 106. 14 juillet 2017. [en ligne] <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2017/info106-7.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
153. Régie de l'assurance maladie du Québec. Infolettre – 15 septembre 2017. [en ligne] <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/salle-presse/actualites/2017/Pages/facture-detaillee-pharmacie.aspx> (site visité le 22 janvier 2018).
154. Assemblée nationale. Projet de loi 98 : Loi modifiant diverses lois concernant principalement l'admission aux professions et la gouvernance du système professionnel. [en ligne] <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-98-41-1.html> (site visité le 22 janvier 2018).
155. Assemblée nationale. Projet de loi 108 : Loi favorisant la surveillance des contrats des organismes publics et instituant l'Autorité des marchés publics. [en ligne] <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-108-41-1.html> (site visité le 22 janvier 2018).
156. Assemblée nationale. Projet de loi 130 : Loi modifiant certaines dispositions relatives à l'organisation clinique et à la gestion des établissements de santé et de services sociaux. [en ligne] <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-130-41-1.html> (site visité le 22 janvier 2018).
157. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Observatoire international de la santé et des services sociaux. [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/ministere/observatoire/index.php?accueil> (site visité le 22 janvier 2018).
158. Assemblée nationale. Projet de loi 148 : Loi encadrant l'approvisionnement en médicaments génériques par les pharmaciens propriétaires et modifiant diverses dispositions législatives. [en ligne] <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-148-41-1.html> (site visité le 22 janvier 2018).
159. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Le ministre Gaétan Barette fait le bilan des réalisations de la dernière année à la suite des crédits budgétaires. 27 avril 2016. [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/documentation/salle-de-presse/ficheCommuniqu.php?id=1113> (site visité le 22 janvier 2018).
160. Association des gestionnaires des établissements de santé et de services sociaux. 2 ans après la loi 10 : le quotidien des gestionnaires ne s'améliore pas. 23 mai 2017. [en ligne] <http://www.newswire.ca/fr/news-releases/2-ans-apres-la-loi-10-le-quotidien-des-gestionnaires-ne-sameliora-pas-623863703.html> (site visité le 22 janvier 2018).
161. Lemire-Auclair E. Pourquoi les travailleurs du milieu de la santé deviennent-ils malades? 22 mai 2017. [en ligne] <http://www.revuegestion.ca/informer/travailleurs-milieu-de-sante-deviennent-malades/> (site visité le 22 janvier 2018).
162. Lemire-Auclair E. La détresse psychologique chez les travailleurs sociaux du réseau de la santé et des services sociaux. Les points d'équilibre. 2017. [en ligne] http://lespointsdequilibre.com/wp-content/uploads/2016/03/Rapport_La-detresse-psychologique-des-TS-du-reseau.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
163. Anonyme. « Constat d'échec » pour la réforme Barrette, selon la FIQ. TVA Nouvelles. 29 octobre 2017. [en ligne] <http://www.tvanouvelles.ca/2017/10/29/constat-dechec-pour-la-reforme-barrette-selon-la-fi-q> (site visité le 22 janvier 2018).
164. Richard MC, Maltais D, Bourque D, Savard S, Tremblay M. La fusion des établissements de santé et de services sociaux : recension des écrits sur ses enjeux et impacts. *Nouvelles pratiques sociales* 2007;20:151-64. [en ligne] <https://www.erudit.org/fr/revues/nps/2007-v20-n1-nps1978/016982ar/> (site visité le 22 janvier 2018).
165. Association des cadres supérieurs de la santé et des services sociaux. Le MSSS fait appel de la décision de la Cour supérieure. [en ligne] <http://www.acssss.qc.ca/decision-de-la-cour-superieure-sur-la-requete-de-lagesss/> (site visité le 22 janvier 2018).
166. Association du personnel d'encadrement du réseau de la santé et des services sociaux. Qui Sommes-nous. [en ligne] <http://www.aper.qc.ca/5/A-propos/index.html> (site visité le 22 janvier 2018).
167. Vaillant L. Où en sommes-nous avec les clauses réseau et la structure de gestion. 12 septembre 2017. [en ligne] <https://www.A.P.E.S.quebec.org/blogue/ou-en-sommes-nous-avec-les-clauses-reseau-et-la-structure-de-gestion> (site visité le 22 janvier 2018).
168. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Structure de gestion : des recommandations communes ont été déposées. 8 juin 2017. [en ligne] <https://www.A.P.E.S.quebec.org/blogue/structure-de-gestion-des-recommandations-communes-ont-ete-deposees> (site visité le 22 janvier 2018).
169. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Le département de pharmacie, c'est sous la DSP. 10 janvier 2018. [en ligne] <https://www.A.P.E.S.quebec.org/actualite/le-departement-de-pharmacie-cest-sous-la-dsp> (site visité le 22 janvier 2018).

170. Centre universitaire de santé McGill. Le CUSM 2015. [en ligne] <https://cusm.ca/2015/page/qui-d%C3%A9m%C3%A9nager-0%C3%B9-et-quand> (site visité le 22 janvier 2018).
171. Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. Inauguration. [en ligne] <https://www.chusj.org/fr/a-propos/modernisation-grandir-en-sante/Galerie-multimedia/Inauguration> (site visité le 22 janvier 2018).
172. Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens CHU Sainte-Justine. Aimer. Défendre. Ensemble, protégeons l'avenir du CHU Sainte-Justine. [en ligne] <https://www.facebook.com/aimerchusj/> (site visité le 22 janvier 2018).
173. Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Nouveau CHUM. [en ligne] <http://www.chumontreal.qc.ca/nouveau-chum> (site visité le 22 janvier 2018).
174. Hôpital Notre-Dame. CISSS centre-sud-de-l'Île-de-Montréal. [en ligne] <https://ciusss-centre-sudmtl.gouv.qc.ca/nos-installations/centre-hospitalier-de-soins-generaux-et-specialises-chsqs/hopital-notre-dame/> (site visité le 22 janvier 2018).
175. Collège des médecins du Québec. Les ordonnances collectives. [en ligne] <http://www.cm.qc.org/publications-pdf/p-1-2017-05-01-fr-ordonnances-collectives.pdf?1493722669860> (site visité le 22 janvier 2018).
176. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Protocoles médicaux et ordonnances nationales. [en ligne] <https://www.inesss.qc.ca/activites/protocoles-medicaux-et-ordonnances-nationales/protocoles-medicaux-et-ordonnances-nationales.html> (site visité le 22 janvier 2018).
177. Gouvernement du Québec. Projet de loi n°41 : Loi modifiant la Loi sur la pharmacie. [en ligne] <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-41-39-2.html> (site visité le 8 mars 2018).
178. Santé Canada. Ligne directrice : bonnes pratiques cliniques : addenda intégré de l'E6(R1) ICH thème E6(R2). [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e6r2-step4-fra.php> (site visité le 22 janvier 2018).
179. Santé Canada. Consultation sur « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » (GUI-0100 : Document d'orientation – Titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues) [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/programmes/consultation-drogues-destinees-essais-cliniques-sujets-humains.html> (site visité le 22 janvier 2018).
180. Comité de rédaction du Rapport sur les pharmacies hospitalières canadiennes. Rapport sur les pharmacies hospitalières 2013-2014. [en ligne] http://stage.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/rep_2015_tocF.asp (site visité le 8 mars 2018).
181. Comité de rédaction du Rapport sur les pharmacies hospitalières canadiennes. Rapport 2011 2012 sur les pharmacies hospitalières. [en ligne] http://stage.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/rep_2012_tocF.asp (site visité le 8 mars 2018).
182. Ordre des pharmaciens du Québec. Préparations magistrales non stériles en pharmacie. Norme 2012.01. [en ligne] https://www.opq.org/doc/media/1088_38_fr-ca_0_norme_2012_01_magistrales_non_steriles.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
183. Ordre des pharmaciens du Québec. Préparation de produits stériles non dangereux en pharmacie. Norme 2014.01. [en ligne] https://www.opq.org/doc/media/1827_38_fr-ca_0_norme201401_prod_steriles_non_dang_oct2017.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
184. Ordre des pharmaciens du Québec. Préparation de produits stériles dangereux en pharmacie. Norme 2014.02. [en ligne] https://www.opq.org/doc/media/1847_38_fr-ca_0_norme201402_prod_steriles_dang_oct2017.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
185. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Groupe de travail sur les préparations stériles. [en ligne] <https://www.A.P.E.S.quebec.org/services-aux-membres/comites-groupes-de-travail-et-rpe/groupes-de-travail/preparations-steriles> (site visité le 22 janvier 2018).
186. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Groupe de travail sur les préparations magistrales non stériles. [en ligne] <https://www.A.P.E.S.quebec.org/services-aux-membres/comites-groupes-de-travail-et-rpe/groupes-de-travail/preparations-magistrales-non-steriles> (site visité le 22 janvier 2018).
187. Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie. Modèle de normes relatives à la préparation de produits stériles non dangereux en pharmacie. [en ligne] <http://napra.ca/fr/general-practice-resources/modele-de-normes-relatives-la-preparation-de-produits-steriles-non> (site visité le 22 janvier 2018).
188. Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie. Modèle de normes relatives à la préparation de produits stériles dangereux en pharmacie. [en ligne] <http://napra.ca/fr/general-practice-resources/modele-de-normes-relatives-la-preparation-de-produits-steriles-dangereux> (site visité le 22 janvier 2018).
189. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Conseils d'administration des établissements de santé de la région de Montréal – Nomination des membres indépendants et des membres représentant les universités affiliées. [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/documentation/salle-de-presse/ficheCommuniqu.php?id=1014> (site visité le 22 janvier 2018).
190. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Projet de loi 10. Mémoire. 11 novembre 2014. [en ligne] <https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/memoires/20141111-mem-pl10-organisation-sss.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
191. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité. Fiche (no 20) Accès aux soins et services pharmaceutiques afin de répondre aux besoins de la population sur le territoire – pharmacien accès. Page 25.
192. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Guide d'intégration des professionnels en GMF – pharmacien. [en ligne] http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2015/15-920-03W_Fiches_GMF_Pharmacien.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
193. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Fiche explicative. Programme de financement et de soutien professionnel pour les groupes de médecine de famille. 2016. [en ligne] http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-920-17W_financement_gmf.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
194. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Pharmaciens en GMF : les dés sont jetés. 14 octobre 2015. [en ligne] <https://www.apesquebec.org/actualite/pharmaciens-en-gmf-les-des-sont-jetes> (site visité le 22 janvier 2018).
195. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Les systèmes automatisés et robotisés utilisés pour la distribution des médicaments dans les établissements de santé au Québec – Rapport et recommandations du groupe de travail. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-001234/> (site visité le 22 janvier 2018).
196. Scherer H, Bernier E, Rivard J, Yu L, Duchesne-Côté G, Lebel D et coll. Self-administered medications in the postpartum wards: a study on satisfaction and perceptions. *J Eval Clin Pract* 2017;23:540-7.
197. Petit C, Bergeron M, Lebel D, Bussi  res JF. Prospective descriptive study of RFID tag detection rates based on various exploratory scenarios aimed at identifying optimal conditions of use. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy* 2016;1:175-86.
198. Petit C, Bergeron M, Lebel D, Bussi  res JF. Utilisation de la radio-identification en pharmacie :   tat des lieux et perspectives. *Pharm Hosp Clin* 2017;52 :90-9.
199. Dufresne K, Petit C, Lebel D, Bussi  res JF. Tra  abilit   des m  dicaments :   tat des lieux et perspectives. *Pharmactuel* 2017;50:155-9.
200. Bernier E, Rivard J, Yu L, Atkinson S, Bussi  res JF. Compliance of automated dispensing cabinets with guidelines of the Institute for Safe Medication Practices (US) : Comparison between 2010 and 2015. *Can J Hosp Pharm* 2016;69:425-7.
201. Dubois S, Bernier E, Rivard J, Yu L, Atkinson S, Bussi  res JF. Utilisation optimale des cabinets automatis  s d  centralis  s : le point sur les risques de d  tournement des substances d  sign  es. *Can J Hosp Pharm* 2017;70:120-6.
202. Omnicell Inc. Omnicell accro  t son offre de produits au Canada gr  ce    une entente avec McKesson Canada. [en ligne] <http://www.newswire.ca/fr/news-releases/omnicell-accroit-son-offre-de-produits-au-canada-grace-a-une-entente-avec-mckesson-canada-621730373.html> (site visit   le 22 janvier 2018).
203. McKesson Canada. Automation. [en ligne] <https://www.mckesson.ca/fr/automation> (site visit   le 22 janvier 2018).
204. National Institute for Occupational Safety and Health. Hazardous drug exposures in healthcare. [en ligne] <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/default.html> (site visit   le 22 janvier 2018).
205. National Institute for Occupational Safety and Health. Hazardous drug exposures in healthcare. Recent publications, guidelines, review articles and surveys. [en ligne] <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/resources.html> (site visit   le 22 janvier 2018).
206. National Institute for Occupational Safety and Health. Hazardous drug exposures in healthcare. Effects of occupational exposure. [en ligne] <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/effects.html> (site visit   le 22 janvier 2018).
207. National Institute for Occupational Safety and Health. Hazardous drug exposures in healthcare. Environmental sampling, decontamination, protective equipment, closed system transfer devices and work practice. [en ligne] <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/sampling.html> (site visit   le 22 janvier 2018).
208. National Institute for Occupational Safety and Health. Hazardous drug exposures in healthcare. Occupational monitoring: biological studies. [en ligne] <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/monitoring.html> (site visit   le 22 janvier 2018).
209. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. [en ligne] https://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/pdf/hazardous-drugs-list_2016-161.pdf (site visit   le 22 janvier 2018).
210. United States Pharmacopeia. USP general chapter <800> Hazardous drugs – handling in healthcare settings. [en ligne] <http://www.usp.org/compounding/general-chapter-hazardous-drugs-handling-healthcare> (site visit   le 22 janvier 2018).
211. United States Pharmacopeia. General chapter <800> hazardous drugs – handling in healthcare settings. Notice of intent to revise. [en ligne] http://www.uspnf.com/notices/gc-800-hazardous-drugs-handling-in-healthcare-settings?_ga=2.43943584.486290258.1510701267-1129943630.1508427567 (site visit   le 22 janvier 2018).
212. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2018. [en

- ligne] <https://www.cdc.gov/niosh/review/peer/isi/hazdrug2018-pr.html> (site visité le 22 janvier 2018).
213. Kienle PC. The chapter <800> - answer book. American Society of Health-System Pharmacists; 2017. 175 pages.
 214. Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales. Risques chimiques – Médicaments dangereux – CHI. [en ligne] <http://asstsas.qc.ca/dossier-thematiques/medicaments-dangereux> (site visité le 8 mars 2018).
 215. Janes A, Tanguay C, Caron N, Bussières JF. Environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide and methotrexate: a multicenter study of 51 Canadian centers. *Can J Hosp Pharm* 2015;68:279-89.
 216. Poupeau C, Tanguay C, Caron NJ, Bussières JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide and methotrexate in 48 Canadian hospitals. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24:9-17.
 217. Roland C, Caron N, Bussières JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 66 Canadian hospitals: A 2016 follow-up study. *J Occup Environ Hyg* 2017;14:661-69.
 218. Chauchat L, Tanguay C, Caron N, Gagn  S, Labr che F, Bussières JF.  tude multicentrique de surveillance environnementale au Canada – perspective 2017 de 83 établissements. 20 me journées européennes du GERPAC, 4-7 octobre 2017, Presqu' le de Gens, Hy res, France.
 219. Poupeau C, Tanguay C, Plante C, Gagné S, Caron NJ, Bussières JF. Pilot study of biological monitoring of four antineoplastic drugs among Canadian healthcare workers. *J Oncol Pharm Pract* 2017;23:323-32.
 220. Chauchat L, Therrien R, Dufour A, Gagné S, Caron N, Bussières JF.  tude descriptive de la contamination urinaire de travailleurs exposés au cyclophosphamide, à l'ifosfamide, au méthotrexate et au fluorouracile. 49th Professional Practice Conference – Canadian Society of Hospital Pharmacists – Feb 3-7, 2018, Toronto, ON, Canada.
 221. Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail. SIMDUT 2015 – généralités. [en ligne] http://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/whmis_ghs/general.html (site visité le 22 janvier 2018).
 222. SIMDUT2015. A propos. [en ligne] <http://simdut.org/> (site visité le 12 janvier 2018).
 223. Gouvernement du Canada. Guide technique sur les exigences de la Loi sur les produits dangereux (LPD) et du Règlement sur les produits dangereux (RPD) – SIMDUT 2015 Exigences pour les fournisseurs. 22 décembre 2016. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/sante-securite-travail/guide-technique-exigences-loi-produits-dangereux-reglement-produits-dangereux-simdut-2015-exigences-fournisseurs.html> (site visité le 22 janvier 2018).
 224. Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du nord-de-l' le-de-Montréal. Centre d'information pharmaceutique. [en ligne] <https://infocip.com/> (site visité le 22 janvier 2018).
 225. CHU Sainte-Justine. Centre IMAGe. Info-médicaments en allaitement et grossesse. [en ligne] <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Centre-IMAGe> (site visité le 22 janvier 2018).
 226. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Guidelines. [en ligne] <https://cshp.ca/guidelines> (site visité le 22 janvier 2018).
 227. Montréal International. Intelligence artificielle. [en ligne] <http://www.montrealinternational.com/investissements-etrangeurs/secteurs/intelligence-artificielle/> (site visité le 22 janvier 2018).
 228. Institut des algorithmes d'apprentissage de Montréal. Professeurs. [en ligne] <https://mila.quebec/> (site visité le 22 janvier 2018).
 229. Bouvier M. Intelligence artificielle : quel impact pour les sciences de la santé et la pharmacie? 22 janvier 2018 Congrès de l'AQPP 2017, Montréal 23-24 novembre 2017. [en ligne] http://aqpp.opus3.com/images/2017docs/3-CONF_Intelligence_Bouvier_Vend.9h45.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
 230. Bergeron M, Lebel D, Bussières JF. Preuve de concept d'un logiciel identifiant les combinaisons de médicaments inhabituelles par analyse statistique. *Pharmactuel* 2017;50:184-4.
 231. HIMSS. About HIMSS. [en ligne] <http://www.himss.org/about-himss> (site visité le 22 janvier 2018).
 232. HIMSS. Electronic medical record adoption model. [en ligne] <http://www.himssanalytics.org/emram> (site visité le 22 janvier 2018).
 233. Dossier santé Québec.  tat du déploiement du DSQ en date du 27 janvier 2017. [en ligne] <http://www.dossierdesante.gouv.qc.ca/fichier/Quebec.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
 234. Daupin J, Rousseau G, Atkinson S, Lebel D, Bédard P, Bussières JF. Comparison of information available in the medication profile of an electronic health record and the inpatient best possible medication history in a mother child teaching hospital center. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2016;23:e131-41.
 235. Brisson M, Cayer G, Dufour A, Poudrette J, B biche D.  valuation de la fiabilité du Dossier santé Québec et du profil pharmacologique de la pharmacie communautaire comparativement à l'histoire pharmacothérapeutique pour la prescription des médicaments à l'urgence. *Pharmactuel* 2017;50:210-8.
 236. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Le ministre Ga tan Barrette annonce que la solution informatique Cristal-Net propriété du réseau de la santé et des services sociaux, sera utilisée partout au Québec pour le Dossier clinique informat s . [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/documentation/salle-de-presse/ficheCommunique.php?id=1059> (site visité le 22 janvier 2018).
 237. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Répertoire des indicateurs de gestion en santé et services sociaux. 6.01.02. Pourcentage des établissements publics qui ont mis en place le Dossier clinique informat s  (DCI) Cristal-Net dans au moins une installation de mission de centre hospitalier. [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/repertoires/indicateurs-gestion/indicateur-000171?&date=DESC> (site visité le 22 janvier 2018).
 238. Anonyme. Implantation de systèmes d'information cliniques. 30 novembre 2009. HEC Montréal. [en ligne] <http://www.hec.ca/nouvelles/2009/nouv2009072.html> (site visité le 22 janvier 2018).
 239. Bussières JF. Qu'y a-t-il au programme? Ou plutôt le doute informatique? *Pharmactuel* 2001;34:33-4.
 240. Système d'information – gestion financière et approvisionnement (SIGFA). Bulletin d'information 2016;1:1.
 241. Système d'information – gestion financière et approvisionnement (SIGFA). Bulletin d'information 2017;1:1-5.
 242. Anonyme. Phénix : un système de payé qui bat de l'aile. 4 janvier 2018. Radio-Canada. [en ligne] <http://ici.radio-canada.ca/sujet/phenix> (site visité le 22 janvier 2018).
 243. Tzanetakis G, Ullrich F, Meuller K. Telepharmacy Rules and Statutes: A 50-State Survey. *Rural Policy Brief* 2017;(2017 4):1-4.
 244. Alexander E, Butler CD, Darr A, Jenkins MT, Long RD, Shipman CJ, Stratton TP. ASHP Statement on Telepharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74:e236-e241.
 245. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Position de l'association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) sur la télépharmacie. [en ligne] https://www.A.P.E.S.quebec.org/sites/default/files/20150928_position_telepharmacie.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
 246. North West Telepharmacy Solutions. About. [en ligne] <http://www.northwesttelepharmacy.ca/> (site visité le 22 janvier 2018).
 247. Kidd D. La télépharmacie du CSSSC rayonne dans tout le Québec. *CIHO Fm*. 6 mai 2014. [en ligne] <http://www.cihofm.com/nouvelles/La-telepharmacie-du-CSSSC-rayonne-dans-tout-le-Quebec-2014-05-06-20-14> (site visité le 22 janvier 2018).
 248. Pharmacie Benoît Picard & Karl Desjardins Inc. Lancement du service de télépharmacie – nouveau service de consultations vidéo en temps réel. 27 octobre 2017. [en ligne] <http://www.newswire.ca/fr/news-releases/lancement-du-service-de-telepharmacie--nouveau-service-de-consultations-vidéo-en-temps-reel-653593763.html> (site visité le 22 janvier 2018).
 249. Gerbet T. Des hôpitaux canadiens sous-treatent les analyses radiologiques en Inde. *Radio-Canada*. 4 mai 2017. [en ligne] <http://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1031672/teleradiologie-canada-inde-radiologues-delocalisation-hopitaux-telemedecine> (site visité le 12 janvier 2017).
 250. Niznik JD, He H, Kane-Gill SL. Impact of clinical pharmacist services delivered via telemedicine in the outpatient or ambulatory care setting: A systematic review. *Res Social Adm Pharm* 2017 pii: S1551-741130236-X.
 251. Perdew C, Erickson K, Litke J. Innovative models for providing clinical pharmacy services to remote locations using clinical video telehealth. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74:1093-8.
 252. Kane-Gill SL, Niznik JD, Kellum JA, Culley CM, Boyce RD, Marcum ZA, He H, Perera S, Handler SM. Use of Telemedicine to Enhance Pharmacist Services in the Nursing Facility. *Consult Pharm* 2017;32:93-8.
 253. National Association of Boards of Pharmacy. About us. [en ligne] <https://www.safe.pharmacy/> (site visité le 22 janvier 2018).
 254. National Association of Boards of Pharmacy. Buying safely. [en ligne] <https://www.safe.pharmacy/buying-safely/#CanadianPharmacies> (site visité le 22 janvier 2018).
 255. Ramsey L. We just got another hint that Amazon could be getting into prescription drug business. *Business Insider* 2017; 26 octobre. [en ligne] <http://www.businessinsider.com/amazon-cvs-walgreens-stock-price-wholesale-pharmacy-licenses-2017-10> (site visité le 22 janvier 2018).
 256. Farr C. Amazon won't use its pharmacy licences to sell drugs (for now) records show. *Advisory Board* 2017; 15 novembre. [en ligne] <https://www.advisory.com/daily-briefing/2017/11/15/amazon-licenses> (site visité le 22 janvier 2018).
 257. Vandendriessche M. Médicaments à domicile : l'Ordre des pharmaciens s'en prend aux offres de livraison. *Le moniteur des pharmaciens* 2017; 7 juillet. [en ligne] <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/170707-medicaments-a-domicile-l-ordre-s-en-prend-aux-offres-de-livraison.html> (site visité le 22 janvier 2018).
 258. Gouvernement du Canada. L'Opération Pangea met en lumière les dangers de l'achat de produits de santé en ligne. [en ligne] <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/64580a-fra.php> (site visité le 22 janvier 2018).
 259. Duong MT, Yu WT, Elcheby C, Hérault MK, Thibault M, Lévy A, et al. Using Oculometry as a Data Capture Tool for a Simulated Drug Order Validation by Pharmacists. 2017 Canadian Pharmacy Education and Research Conference, 3-5 juin 2017, Québec, Qc, Canada.

260. Portails C, Thibault M, Lebel D, Bussières JF, Lévy A. The Impact of Phone Interruptions on the Quality of Simulated Medication Order Validations Using Eye Tracking: A Pilot Project Royal College of physicians and surgeons – Simulation Summit, 1-2 novembre 2017, Montréal, Québec, Canada.
261. Goulois S, Portails C, Thibault M, Lebel D, Bussières JF.  valuation de l'oculom trie comme outil de rétroaction en validation pharmaceutique :  tude pilote. 49th Professional Practice Conference – Canadian Society of Hospital Pharmacists – Feb 3-7, 2018, Toronto, ON, Canada.
262. Institut canadien d'information sur la santé. Tendances des dépenses nationales de santé. [en ligne] <https://www.cihi.ca/fr/tendances-des-depenses-nationales-de-sante> (site visité le 22 janvier 2018).
263. Institut canadien d'information sur la santé. Dépenses en médicaments prescrits au Canada. [en ligne] <https://www.cihi.ca/fr/depenses-en-medicaments-prescrits-au-canada> (site visité le 22 janvier 2018).
264. Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés. Rapport annuel 2016. [en ligne] <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/view.asp?ccid=1334&lang=fr> (site visité le 22 janvier 2018).
265. Roy J. L'assurance-médicaments est inéquitable pour plusieurs québécois. Journal de Québec. 1er mai 2017. [en ligne] <http://www.journaldequebec.com/2017/05/01/lassurance-medica-ments-est-inequitable-pour-plusieurs-quebecois> (site visité le 12 janvier 2018).
266. Gagnon MA, Charbonneau M, Morgan S, Vadeboncoeur A. Le régime public-privé d'assurance médicaments du Québec : un modèle obsolète? IRIS 8 décembre 2017. [en ligne] <http://iris-recherche.qc.ca/publications/assurance-medicaments> (site visité le 12 janvier 2018).
267. Société canadienne des pharmaciens d'hôpital. Régime national d'assurance médicaments : déclaration de principes. [en ligne] https://cshp.ca/sites/default/files/files/publications/Official%20Publications/Position%20Statements/R%C3%A9gime%20national%20d'assurance%20m%C3%A9dicaments_D%C3%A9claration%20de%20principes.pdf (site visité le 12 janvier 2018).
268. Cirano. Baromètre CIRANO 2017 sur la perception des risques au Québec. [en ligne] https://barometre.cirano.qc.ca/pdf/2017_resume_ex.pdf (site visité le 12 janvier 2018).
269. Anonyme. Les Canadiens paient trop cher leurs médicaments. 12 juin 2017. [en ligne] <http://www.tvanouvelles.ca/2017/06/12/les-canadiens-paient-trop-cher-leurs-medicaments> (site visité le 22 janvier 2018).
270. Le conseil de la fédération des premiers ministres des provinces et territoires. Portée du processus de l'Alliance pancanadienne pharmaceutique 2014. [en ligne] http://www.pmpvincesterritoires.ca/wp-content/uploads/2014/02/scope_of_pcpa_process_fr_updated_dec_2014.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
271. PDCI Market Access. The pan-Canadian Pharmaceutical Alliance (pCPA): negotiations status update. [en ligne] <http://www.pdci.ca/the-pan-canadian-pharmaceutical-alliance-pcpa-negotiations-status-update-13/> (site visité le 22 janvier 2018).
272. Le conseil de la fédération des premiers ministres des provinces et territoires. Alliance pancanadienne pharmaceutique. [en ligne] <http://www.pmpvincesterritoires.ca/alliance-pan-canadienne-pharmaceutique-app/> (site visité le 22 janvier 2018).
273. Gouvernement du Québec. Loi sur les contrats des organismes publics. [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/showdoc/cs/C-65.1> (site visité le 8 mars 2018).
274. Association canadienne du médicament générique. L'Alliance pancanadienne pharmaceutique : l'approche à privilégier pour faire diminuer le coût des médicaments génériques. [en ligne] http://www.assnat.qc.ca/Media/Process.aspx?MediaId=ANQ.Vigie.BIL.DocumentGenerique_111787&process=Default&token=ZyMoxNwUn8ikQ+TRKYwPCjWkKwg+vlv9j7p3xLGTZDmLVSmJLoqe/vG7/YWzz (site visité le 22 janvier 2018).
275. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Médicaments génériques - Entente de principe qui procurera plus de 1,5 G\$ d'économies sur 5 ans. 16 juillet 2017. [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/documentation/salle-de-presse/ficheCommunique.php?id=1371> (site visité le 22 janvier 2018).
276. Union des consommateurs. Appuis à un régime public universel d'assurance médicaments au Québec. Septembre 2017. [en ligne] <http://uniondesconsommateurs.ca/wp-content/uploads/2016/09/20170905-UC-AssMed-appuis.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
277. Gagnon MA, Hébert G. Argumentaire économique pour un régime universel d'assurance-médicaments. Coûts et bénéfices d'une couverture publique pour tous. [en ligne] http://www.cssante.com/sites/www.cssante.com/files/mag_argumentaire_assurance_medicaments.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
278. St-Arnaud P. Assurance-médicaments : le Québec n'est pas un modèle à suivre. 12 octobre 2017. La presse. [en ligne] <http://www.lapresse.ca/actualites/sante/2017/10/12/01-5139834-assurance-medicaments-le-quebec-nest-pas-un-modele-a-suivre.php> (site visité le 22 janvier 2018).
279. Morgan SG, Gagnon MA, Charbonneau M, Vadeboncoeur A. Evaluating the effects of Quebec's private-public drug insurance system. CMAJ 2017;189:E1259-63.
280. Alliance pancanadienne pharmaceutique. Déclaration commune de l'Alliance pancanadienne pharmaceutique et de l'Association canadienne du médicament générique. [en ligne] <https://www.newswire.ca/fr/news-releases/declaration-commune-de-lalliance-pancanadienne-pharmaceutique-et-de-lassociation-canadienne-du-medicament-generique-671650984.html> (site visité le 9 mars 2018).
281. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Rapport annuel de gestion du ministère de la Santé et des Services sociaux 2016-2017. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2017/17-102-01W.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
282. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Abolition des frais accessoires. [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/frais-accessoires/> (site visité le 22 janvier 2018).
283. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Directives du ministère de la Santé et des Services sociaux pour le remboursement du matériel et des produits pharmaceutiques consommés par les professionnels de la santé lors de la dispensation de services assurés. [en ligne] http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documents/frais-accessoires/17-FI-00078-directive-remboursement_2017-02-07.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
284. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Frais accessoires. [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/frais-accessoires/questions-et-reponses/> (site visité le 22 janvier 2018).
285. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Matériel et produits pour les cabinets dans le cadre de l'abolition des frais facturés aux personnes assurées. 26 janvier 2017. [en ligne] http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documents/frais-accessoires/liste-materiel-frais-accessoires_26-01-2017_13h30.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
286. Vérificateur général du Québec. Rapport du Vérificateur général du Québec à l'Assemblée nationale pour l'année 2014-2015. Médicaments et services pharmaceutiques. [en ligne] http://www.vgq.gouv.qc.ca/fr/fr_publications/fr_rapport-annuel/fr_2014-2015-VOR-Printemps/fr_Rapport2014-2015-VOR-Chap06.pdf (site visité le 14 décembre 2017).
287. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Le rôle et la place du pharmacien en établissement de santé : recommandations selon l'axe 1 (soins pharmaceutiques). 2016. Version en consultation. 64 pages.
288. Institut national d'excellence en santé et services sociaux.  valuation de médicaments en attente d'un avis de conformité. [en ligne] <https://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/processus-et-criteres-devaluation/evaluation-de-medicaments-en-attente-dun-avis-de-conformite.html> (site visité le 22 janvier 2018).
289. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Circulaire 2016-030. Responsabilités des établissements au regard du traitement des demandes de fournir un médicament pour des motifs de nécessité médicale particulière. [en ligne] [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/6bf0324580595c9c8525656b0015cbcc3/b2e6e3551c45526f85257ff600491c0b/\\$FILE/2016-030_Circulaire%20\(2016-07-20\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/6bf0324580595c9c8525656b0015cbcc3/b2e6e3551c45526f85257ff600491c0b/$FILE/2016-030_Circulaire%20(2016-07-20).pdf) (site visité le 22 janvier 2018).
290. Corny J, Pelletier E, Gaudreault P, Bussières JF.  volution de la composition et des fonctions du comité de pharmacologie au sein d'un établissement de santé québécois. Pharmactuel 2015; 48:213-8.
291. Corny J, Pelletier E, Lebel D, Bussières JF. Retrospective analysis of emerging drugs use in a mother-child university hospital in Quebec and perspectives to ensure safe and optimal uses of these drugs. J Popul Ther Clin Pharmacol 2017;24:e56-e64.
292. Corny J, Cotteret C, Pelletier  , Ovetchkine P, Bussières JF. Program to manage new and expensive drugs in pediatrics: profile of a new drug policy and a 12-month descriptive study. Can J Hosp Pharm 2017;70:358-67.
293. Programme de gestion thérapeutique des cinq CHU. PGTM. [en ligne] <https://pgtm.qc.ca/> (site visité le 22 janvier 2018).
294. Rousseau A, Rinaldi F, Dubois S, Lebel D, Bussières JF. Pénuries de médicaments : 10 ans de recul au Canada. Pharmactuel 2016;49:122-7.
295. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Direction générale de cancérologie. Recommandations sur le rôle du pharmacien en oncologie dans les établissements de santé. [en ligne] <https://www.A.P.E.S.quebec.org/sites/default/files/publications/Ouvrages%20specialises/2016-rolepharmonco.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
296. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Guide de sélection et d'élaboration des indicateurs aux fins de l'évaluation de la performance du système public de santé et de services sociaux. [en ligne] http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documents/mesure-et-analyse-de-la-performance/Guide_de_selection_et_de-laboration_des_indicateurs.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
297. Lagacé D, Landry S, Grill E. Salles de pilotage. Un nouveau mode de gestion de la performance. Gestion 2016;41:90-3. [en ligne] <http://www.hec.ca/ecole-des-dirigeants/formations/seminaires/fichiers/Salle-de-pilotage-TK.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
298. Smith S, Lagacé D, Landry S. Salle de pilotage: conception d'une salle de pilotage tactique comme pilier de votre performance de direction.

- Mai 2016. [en ligne] <http://cypac-sante.com/documents/57293/81626/A3+DLagace+SSmith++Conception+d%27une+salle+de+pilotage+tactique+comme+pilier+de+votre+performance+de+direction.pdf/604fa6c9-790b-4149-9a5e-c944baaa1400?version=1.0> (site visité le 22 janvier 2018).
299. Dubois S, Lebel D, Bussières JF. Mesure de la charge de travail en pharmacie hospitalière : analyse descriptive des données de 2004   2013 d'un établissement de santé québécois. *Can J Hosp Pharm* 2016;69:483-92.
 300. Dubois S, Lebel D, Bussières JF. Performance indicators in hospital pharmacy: experience of a teaching hospital with a documentation tool. 22th Congress, European Association of Hospital Pharmacists, March 22-24th, 2017, Cannes, France – EJHP 2017;24 (suppl. 1):A168.
 301. Dubois S, Bussières JF. Mesure de la charge de travail des professionnels de la santé : implications pour les pharmaciens hospitaliers. *Hopipharm*, 10-12 mai 2017, Nancy, France.
 302. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Des indicateurs ... pour quoi faire ? 8 mars 2017. [en ligne] <https://www.apesquebec.org/actualite/des-indicateurs-pour-quoi-faire> (site visité le 22 janvier 2018).
 303. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Pour une approche éthique. [en ligne] <https://www.A.P.E.S.quebec.org/formation-continue/activites-dautoapprentissage-pour-une-proche-ethique> (site visité le 22 janvier 2018).
 304. International Pharmaceutical Federation. Reporting medicines shortages. Models and tactical options. 2017. [en ligne] <http://www.fip.org/files/fip/publications/Reporting-Medicines-Shortages-Models-Tactical-Options.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
 305. Gouvernement du Canada. Guide pour la déclaration de pénuries et de cessations de vente de drogues. 14 mars 2017. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/medicaments-et-produits-sante/declaration-penuries-cessations-vente-drogues.html> (site visité le 22 janvier 2018).
 306. Burgmann T. La divulgation des pénuries de médicaments devient obligatoire au Canada. *La Presse*. 10 février 2015. [en ligne] <http://www.lapresse.ca/actualites/sante/201502/10/01-4842969-la-divulgation-des-penuries-de-medicaments-devient-obligatoire-au-canada.php> (site visité le 22 janvier 2018).
 307. Gouvernement du Canada. Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (pénuries de drogues et cessation de la vente de drogues). [en ligne] <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2016/2016-06-29/html/sor-dors139-fra.html> (site visité le 22 janvier 2018).
 308. Gouvernement du Canada. Pénuries de drogues au Canada. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/penuries-medicaments.html> (site visité le 22 janvier 2018).
 309. Gouvernement du Canada. Rôles et responsabilités en matière de pénuries de drogues. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/penuries-medicaments/roles-responsabilites-matiere-penuries-medicaments.html> (site visité le 22 janvier 2018).
 310. Gouvernement du Canada. Inspection des médicaments et des produits de santé. Numéro de référence 501637. [en ligne] <http://www.healthy Canadians.gc.ca/apps/gmp-bpf/fullReportCard-fr.html?lang=fr&insNumber=68767> (site visité le 22 janvier 2018).
 311. Gouvernement du Canada. Inspection des médicaments et des produits de santé. [en ligne] <http://www.healthyCanadians.gc.ca/apps/gmp-bpf/index-fr.html> (site visité le 22 janvier 2018).
 312. The Canadian Press. Health Canada warns of shortage of drug used in critical care, chemo, other conditions. 19 juin 2017. [en ligne] <http://www.cbc.ca/news/health/injectable-sodium-bicarbonate-shortage-1.4167252> (site visité le 22 janvier 2018).
 313. Milne V, Tepper J, Buchanan F. Drug shortages "the new normal", and hard to fix. *Healthy debate* 13 juillet 2017. [en ligne] <http://healthydebate.ca/2017/07/topic/drug-shortages-new-normal-hard-fix> (site visité le 22 janvier 2018).
 314. Fidelman C. Quebec pharmacy shelves running out of crucial heart medication. *The Montreal Gazette*. 28 novembre 2017. [en ligne] <http://montrealgazette.com/news/quebec-pharmacy-shelves-running-out-of-crucial-heart-medication> (site visité le 22 janvier 2018).
 315. Latreille C. L'ouragan Maria a handicapé l'industrie pharmaceutique portoricaine. *Radio-Canada*. 9 octobre 2017. [en ligne] <http://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1060395/ouragan-maria-relevance-industrie-pharmaceutique-porto-rico> (site visité le 22 janvier 2018).
 316. Desplances AC. Pénurie d'un médicament pour lutter contre le cancer. *TVA Nouvelles*. 5 janvier 2018. [en ligne] <http://www.tvanouvelles.ca/2018/01/05/penurie-dun-medicament-pour-lutter-contre-le-cancer-1> (site visité le 22 janvier 2018).
 317. Videau M, Lebel D, Bussières JF. Pénuries de médicaments au Canada en 2016-2017. Communication affichée. Association des facultés de pharmacie du Canada. 2017, juin, Ottawa, ON, Canada.
 318. Dubois S, Bussières JF. Pénuries de médicaments au Canada en 2016: une problématique toujours d'actualité. Professional Practice Conference – Canadian Society of Hospital Pharmacy, Feb 4-8th, 2017 -Toronto, On, Canada.
 319. Fontaine M. MSSS. Lettre transmise aux présidents-directeurs généraux des centres intégrés de santé et des centres intégrés universitaires de santé et de services sociaux. 20 novembre 2017. 3 pages.
 320. National Association of Pharmacy Regulatory Authorities. National Statistics. [en ligne] <http://napra.ca/national-statistics> (site visité le 22 janvier 2018).
 321. Ordre des pharmaciens du Québec. Standards de pratique du personnel technique et du personnel de soutien technique en pharmacie. [en ligne] https://www.opq.org/doc/media/1822_38_fr-ca_0_standards_atp_final_maj_18_fev_2014.pdf (site visité le 27 décembre 2017).
 322. Ordre des pharmaciens du Québec. Profil de compétences. Personnel de soutien technique. [en ligne] https://www.opq.org/doc/media/1820_38_fr-ca_0_dm_1163_profil_compетенences_pst_final.pdf (site visité le 27 décembre 2017).
 323. Ordre des pharmaciens du Québec. Profil de compétences. Personnel technique. [en ligne] https://www.opq.org/doc/media/1821_38_fr-ca_0_profil_compетенences_pt_vf.pdf (site visité le 27 décembre 2017).
 324. C G P Gérald-Godin, Collège Rosemont, John Abbott College, C G P Marie-Victorin. Projet d'attestation d'études collégiales de technologie en pharmacie (bilingue). Présentation faite aux chefs de départements pour obtenir leur soutien   la mise en place du programme. 2017.
 325. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec La pénurie des pharmaciens recule, mais trop lentement. [en ligne] <https://www.A.P.E.S.quebec.org/actualite/la-penurie-de-pharmaciens-recule-mais-trop-lentement> (site visité le 22 janvier 2018).
 326. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Pénurie de pharmaciens en établissement de santé. [en ligne] <https://www.apesquebec.org/lapes/propos/penurie-de-pharmaciens-en-etablissement-de-sante> (site visité le 13 février 2018).
 327. Saseen JJ, Ripley TL, Bondi D, Burke JM, Cohen LJ, McBane S et coll. ACCP Clinical Pharmacist Competencies. *Pharmacotherapy* 2017;37:630-6.
 328. American College of Clinical Pharmacy. Scope of practice for clinical pharmacists. 2016. [en ligne] <https://www.accp.com/docs/positions/misc/scopeofpractice.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
 329. American College of Clinical Pharmacy, Sorensen TD, Shapiro NL, Benedict N, Edwards KL, Chan A, Covey D et coll. Recommendations for aligning PGY2 pharmacy residency training and pharmacy specialist board certification. *Pharmacotherapy* 2016;36:e34-9.
 330. American College of Clinical Pharmacy, McBane SE, Dopp AL, Abe A, Benavides S, Chester EA, Dixon DL et coll. Collaborative drug therapy management and comprehensive medication management-2015. *Pharmacotherapy* 2015; 35:e39-50.
 331. Deal EN, Stranges PM, Maxwell WD, Bacci J, Ashjian EJ, DeRemer DL et coll. American College of Clinical Pharmacy. The importance of research and scholarly activity in pharmacy training. *Pharmacotherapy* 2016;36:e200-5.
 332. Mueller EW, Bishop JR, Kanaan AO, Kiser TH, Phan H, Yang KY. Research fellowship programs as a pathway for training independent clinical pharmacy scientists. *Pharmacotherapy* 2015; 35:e13-9.
 333. American College of Clinical Pharmacy. Standards of practice for clinical pharmacists. [en ligne] <http://www.accp.com/docs/positions/guidelines/standardsofpractice.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
 334. Ordre des pharmaciens du Québec. Les pharmaciens en établissement de santé: une expertise de pointe. [en ligne] <http://www.opq.org/fr-CA/grand-public/le-pharmacien/pharmacien-en-etablissements-de-sante/> (site visité le 22 janvier 2018).
 335. American College of Clinical Pharmacy. About clinical pharmacists. [en ligne] <http://www.accp.com/about/clinicalpharmacists.aspx> (site visité le 22 janvier 2018).
 336. American College of Clinical Pharmacy. Clinical pharmacy defined. [en ligne] <http://www.accp.com/about/clinicalPharmacyDefined.aspx> (site visité le 22 janvier 2018).
 337. Board of Pharmacy Specialties. Annual report 2016. [en ligne] <http://board-of-pharmacy-specialties.dcatalog.com/v/2016-Annual-Report/#page=22> (site visité le 21 février 2018).
 338. Ordre des pharmaciens du Québec. Mémoire relative au projet de loi no 10. [en ligne] http://www.opq.org/cms/Media/2015_38_fr-CA_0_Memoire_OPQ_Projet_loi_10.pdf (site visité le 26 janvier 2018).
 339. Unité de recherche en pratique pharmaceutique. Impact Pharmacie. [en ligne] <http://impactpharmacie.org> (site visité le 22 janvier 2018).
 340. Breton M, Guérin A, Bussières JF. Littérature scientifique sur les rôles et les retombées des activités pharmaceutiques : comparaison France-Québec des connaissances, des compétences et des attitudes des pharmaciens hospitaliers. *Pharm Hosp Clin* 2016; 51:272-80.
 341. Breton M, Ferreira E, Letarte N, Bussières JF. Mieux s'appropri r les données relatives aux rôles et retombées de l'activité pharmaceutique :  tude quantitative et qualitative auprès de quatre groupes d'experts. *Ann Pharm Fr* 2016;14 novembre.
 342. Breton M, Guérin A, Bussières JF. Littérature et données scientifiques relatives aux rôles du pharmacien et aux retombées de ses activités : comparaison France/Québec de la lecture, de la perception et de l'utilisation par de futurs pharmaciens hospitaliers. *P d Méd* 2016;17:45-63.
 343. Breton M, Demers E, Bussières JF. Rôles et retombées des activités pharmaceutiques : perceptions

- d'étudiants en pharmacie. *Pharm Hosp Clin* 2016;51:222-31.
344. Breton M, Guérin A, Bonnabry P, Bussièrès JF. Étude pilote de la perception des pharmaciens de la Suisse Romande vis-à-vis des données sur les rôles et retombées des activités pharmaceutiques. *PharmaJournal* 2015;23 novembre:19-22.
 345. Leroux A, Guérin A, Lagrange F, Bussièrès JF. Rôle et retombées du pharmacien : analyse descriptive des publications du Pharmacien Hospitalier et Clinicien depuis 1990. *Pharm Hosp Clin* 2015;50:276-288.
 346. Breton M, Demers E, Mégrourèche E, Fournier D, Bergeron M, Lebel D, Bussièrès JF. Rôles et retombées de l'activité pharmaceutique : profil de la phase II du site et du bogue Impact Pharmacie. *Pharmactuel* 2016;49:8-11.
 347. Guérin A, Tanguay C, Lebel D, Bussièrès JF. Description du rôle et des retombées du pharmacien : analyse comparative interprofessionnelle. *Pharm Hosp Clin* 2015;50:146-54.
 348. Guérin A, Lebel D, Bussièrès JF. Utilisation d'un site francophone de données probantes pharmaceutiques et dans la formation universitaire et continue des pharmaciens. *Ped Med* 2015;15:251-8.
 349. Guérin A, Spinewine A, Van Hees T, Lebel D, Bussièrès JF. Présentation d'un nouveau site de données probantes pharmaceutiques. *J Pharm Belg* 2015;97.
 350. Guérin A, Tanguay C, Lebel D, Bussièrès JF. Recension des preuves sur le rôle et sur les retombées du pharmacien : développement d'un site Internet francophone. *Ann Pharm Fr* 2015;73:229-38.
 351. Unité de recherche en pratique pharmaceutique. Le pharmacien est incontournable. Blogue du site Impact Pharmacie. [en ligne] <http://impactpharmacie.wordpress.com> (site visité le 22 janvier 2018).
 352. Buxton JA, Babbitt R, Clegg CA, Durlay SF, Epplen KT, Marsden LM, Thomas BA, Thompson NS. ASHP guidelines: Minimum standard for ambulatory care pharmacy practice. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:1221-36. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:1432.
 353. Hazen ACM, de Bont AA, Boelman L, Zwart DLM, de Gier JJ, de Wit NJ, Bouvy ML. The degree of integration of non-dispensing pharmacists in primary care practice and the impact on health outcomes: A systematic review. *Res Social Adm Pharm* 2017. pii: S1551-7411:30579-4.
 354. Hasan SS, Thiruchelvam K, Kow CS, Ghori MU, Babar ZU. Economic evaluation of pharmacist-led medication reviews in residential aged care facilities. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2017;17:431-9.
 355. Stough WG, Patterson JH. Role and Value of Clinical Pharmacy in Heart Failure Management. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:209-12.
 356. Dunn SP, Birtcher KK, Beavers CJ, Baker WL, Brouse SD, Bittner V, et coll. The role of the clinical pharmacist in the care of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2129-39.
 357. Cawley MJ, Warning WJ 2nd. A systematic review of pharmacists performing obstructive sleep apnea screening services. *Int J Clin Pharm* 2016;38:752-60.
 358. Mullican KA, Francart SJ. The role of specialty pharmacy drugs in the management of inflammatory diseases. *Am J Health Syst Pharm* 2016;173:821-30.
 359. Hanson RL, Habibi M, Khamo N, Abdou S, Stubblings J. Integrated clinical and specialty pharmacy practice model for management of patients with multiple sclerosis. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:463-9.
 360. Fajardo S, Zook F, Dotson E. Specialty pharmacy for hematologic malignancies. *Am J Health Syst Pharm* 2016;73:797-809.
 361. Gilbert EM, Gerzenshtein L. Integration of outpatient infectious diseases clinic pharmacy services and specialty pharmacy services for patients with HIV infection. *Am J Health Syst Pharm* 2016;73:757-63.
 362. Greer N, Bolduc J, Geurkink E, Koeller E, Rector T, Olson K et coll. Pharmacist-Led Chronic Disease Management: A Systematic Review of Effectiveness and Harms Compared to Usual Care [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2015.
 363. Leroux A, Guérin A, Bussièrès JF, Lebel D, Tremblay S, Roy H, Métras ME, Beauchemin M, Bédard P. [Upgrading a pediatric pharmaceutical care service in Quebec]. *Arch Pediatr* 2016;23:117-27.
 364. Goff DA, Karam GH, Haines ST. Impact of a national antimicrobial stewardship mentoring program: Insights and lessons learned. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74:224-31.
 365. Jarfaut A, Nivoix Y, Vigouroux D, Kehrl P, Gaudias J, Kempf JF et coll. [Clinical pharmacy and surgery: Review]. *Ann Pharm Fr* 2014;72:152-63.
 366. Aspinall SL, Sales MM, Good CB, Calabrese V, Glassman PA, Burk M et coll. Pharmacy Benefits Management in the Veterans Health Administration Revisited: A Decade of Advancements, 2004-2014. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22:1058-63.
 367. Martínez Gabarrón J, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Information systems in clinical pharmacy applied to parenteral nutrition management and traceability: a systematic review. *Pharm Hosp* 2017;41:89-104.
 368. Morath B, Mayer T, Send AFJ, Hoppe-Tichy T, Haefeli WE, Seidling HM. Risk factors of adverse health outcomes after hospital discharge modifiable by clinical pharmacist interventions: a review with a systematic approach. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2163-78.
 369. Wang T, Benedict N, Olsen KM, Luan R, Zhu X, Zhou N et coll. Effect of critical care pharmacist's intervention on medication errors: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Crit Care* 2015;30:1101-6.
 370. Romagnoli KM, Nelson SD, Hines L, Empey P, Boyce RD, Hochheiser H. Information needs for making clinical recommendations about potential drug-drug interactions: a synthesis of literature review and interviews. *BMC Med Inform Decis Mak* 2017;17:21.
 371. Meid AD, Lampert A, Burnett A, Seidling HM, Haefeli WE. The impact of pharmaceutical care interventions for medication underuse in older people: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:768-76.
 372. Hamad EA, Bale A, Wright DJ, Bhattacharya D. Pharmacy led medicine reconciliation at hospital: A systematic review of effects and costs. *Res Social Adm Pharm* 2017;13:300-12.
 373. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2016;41:128-44.
 374. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010003.
 375. Viswanathan M, Kahwati LC, Golin CE, Blalock SJ, Coker-Schwimmer E, Posey R, Lohr KN. Medication therapy management interventions in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:76-87.
 376. Ensing HT, Stuijt CC, van den Bemt BJ, van Dooren AA, Karapinar-Çarkit F, Koster ES, Bouvy ML. Identifying the Optimal Role for Pharmacists in Care Transitions: A Systematic Review. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:614-36.
 377. Nazar H, Nazar Z, Portlock J, Todd A, Slight SP. A systematic review of the role of community pharmacies in improving the transition from secondary to primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:936-48.
 378. Haga SB, Allen LaPointe NM, Moaddeb J. Challenges to integrating pharmacogenetic testing into medication therapy management. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:346-52.
 379. Owusu-Obeng A, Weitzel KW, Hatton RC, Staley BJ, Ashton J, Cooper-Dehoff RM, et coll. Emerging roles for pharmacists in clinical implementation of pharmacogenomics. *Pharmacotherapy* 2014;34:1102-12.
 380. Ferrand E, Painchart L, Grimandi G, Décaudin B, Bussièrès JF. [The roles and the impacts of pharmacists in the management of medical devices at the hospital: A literature review]. *Ann Pharm Fr* 2017;75:409-19.
 381. Helling DK, Johnson SG. Executive leadership: Critical to developing clinical pharmacy programs and services. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:2060.
 382. Carter BL. Evolution of Clinical Pharmacy in the USA and Future Directions for Patient Care. *Drugs Aging* 2016;33:169-77.
 383. Gammie T, Vogler S, Babar ZU. Economic Evaluation of Hospital and Community Pharmacy Services: A Review of the Literature (2010-2015). *Ann Pharmacother*. 2017;51:54-65.
 384. Gallagher J, McCarthy S, Byrne S. Economic evaluations of clinical pharmacist interventions on hospital inpatients: a systematic review of recent literature. *Int J Clin Pharm* 2014;36:1101-14.
 385. Touchette DR, Doloresco F, Suda KJ, Perez A, Turner S, Jalundhwala Y, Tangonan MC, Hoffman JM. Economic evaluations of clinical pharmacy services: 2006-2010. *Pharmacotherapy* 2014;34:771-93.
 386. Rotta I, Salgado TM, Silva ML, Correr CJ, Fernandez-Limos F. Effectiveness of clinical pharmacy services: an overview of systematic reviews (2000-2010). *Int J Clin Pharm* 2015;37:687-97.
 387. Sowell AJ, Pherson EC, Almuet VI, Gillespie JV, Gilmore V, Jensen M, Nehra R, Durand KM, Nesbit TW, Swarthout MD, Efrid LE. Expansion of inpatient clinical pharmacy services through reallocation of pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74:1806-13.
 388. Guérin A, Leroux A, Lebel D, Bussièrès JF. Publications presenting negative impacts of pharmacists. *Ann Pharm Fr* 2016;74:448-52.
 389. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Pratique de la pharmacie dans les hôpitaux et les autres milieux de soins collaboratifs : déclarations de principes (2016). [en ligne] https://cshp.ca/sites/default/files/files/publications/Official%20Publications/%C3%89nonc%C3%A9s%20de%20position/Pratique%20de%20la%20pharmacie%20dans%20les%20h%C3%B4pitaux_d%C3%A9clarations%20de%20principes.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
 390. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Direction générale de cancérologie. Recommandations sur le rôle du pharmacien en oncologie dans les établissements de santé. 2016. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-902-06W.pdf> (site visité le 22 janvier 2018).
 391. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Recommandations selon l'axe 1 : soins pharmaceutiques. Version de travail. 64 pages.
 392. Société canadienne de pharmacie hospitalière. Le pharmacien prescripteur : énoncé (2009). [en ligne] [https://cshp.ca/sites/default/files/files/publications/Official%20Publications/%C3%89nonc%C3%A9s%20de%20position/Le%20pharmacien%20prescripteur_%C3%89nonc%C3%A9s%20\(2009\).pdf](https://cshp.ca/sites/default/files/files/publications/Official%20Publications/%C3%89nonc%C3%A9s%20de%20position/Le%20pharmacien%20prescripteur_%C3%89nonc%C3%A9s%20(2009).pdf) (site visité le 22 janvier 2018).
 393. Association des pharmaciens du Canada. Champ d'exercice des pharmaciens au Canada. [en ligne] https://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/cpha-on-the-issues/ScopeofPracticeinCanada_DEC2016_FRE.pdf (site visité le 22 janvier 2018).

394. Pharand C, Mallet L, Sheehan NL, Binette MC, Crevier F. Implantation du programme de doctorat professionnel de premier cycle en pharmacie de l'Université de Montréal. *Pharmactuel* 2009;42:6-10.
395. Fillion G. Surplus record de 4,5 milliards de dollars: l'agent coule à flots à Québec. 22 juin 2017. Ici Radio-Canada. [en ligne] <http://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1041203/surplus-record-milliards-dollars-argent-coule-a-flots-quebec-gerald-fillion> (site visité le 22 janvier 2018).
396. Santé et services sociaux. Ressources humaines. [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/statistiques-donnees-services-sante-services-sociaux/ressources-humaines/> (site visité le 22 janvier 2018).
397. Ministère de la Santé et des Services sociaux. 2000 infirmières praticiennes spécialisées d'ici 2024-2025 pour donner des soins de santé. 26 mars 2017. [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/documentation/salle-de-presse/fiche-Communique.php?id=1288> (site visité le 22 janvier 2018).
398. American Health-System Pharmacists. Hospital Self-Assessment Tool. [en ligne] <http://hsaassessment.org/> (site visité le 22 janvier 2018).
399. Lee M, Badowski ME, Acquisto NM, Covey DF, Fox BD, Gaffney SM et coll. ACCP Template for Evaluating a Clinical Pharmacist. *Pharmacotherapy* 2017;37:e21-9.
400. Engle JP, Franks AM, Ashjian E, Bingham AL, Burke JM, Erstad BL et coll. A Self-Assessment Guide for Resident Teaching Experiences. *Pharmacotherapy* 2016;36:e58-79.
401. Jacobi J, Ray S, Danelich I, Dodds Ashley E, Eckel S et coll. Impact of the Pharmacy Practice Model Initiative on Clinical Pharmacy Specialist Practice. *Pharmacotherapy* 2016;36:e40-9.
402. LegisQuébec. Loi sur les services de santé et les services sociaux. [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/showdoc/cs/S-4.2> (site visité le 22 janvier 2018).
403. Conseil québécois d'agrément. Le CQA en mode action à la suite de l'obtention du mandat d'agrément pour le réseau public. 13 novembre 2017. [en ligne] <https://cqaqualite.ca/fr/nouvelles/le-cqa-en-mode-action-a-la-suite-de-l-obtention-du-mandat-d-agrement-pour-le-reseau-public> (site visité le 22 janvier 2018).
404. Agrément Canada. Norme sur la gestion des médicaments. 2017. [en ligne] <https://accreditation.ca/ca-fr/normes/> (site visité le 22 janvier 2018).
405. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Répertoire des indicateurs de gestion en santé et services sociaux. [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/repertoires/indicateurs-gestion/> (site visité le 22 janvier 2018).
406. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Rapport 2016-2017 sur les incidents et accidents survenus lors de la prestation de soins de santé et de services sociaux au Québec. Décembre 2017. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002007/> (site visité le 12 janvier 2018).
407. Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada. ISMP Canada. Auto-évaluation de l'utilisation sécuritaire des médicaments. [en ligne] <https://www.ismp-canada.org/fr/aeusm.htm> (site visité le 22 janvier 2018).
408. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Évaluation des médicaments. Avis au ministre. [en ligne] <http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=43> (site visité le 22 janvier 2018).
409. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Évaluation de médicaments en attente d'un avis de conformité. [en ligne] <http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=818> (site visité le 22 janvier 2018).
410. Association des pharmaciens du Canada. Comité exécutif du groupe de recherche sur la pratique de la pharmacie au Canada. [en ligne] <https://www.pharmacists.ca/education-practice-resources/pharmacy-practice-research/canadian-pharmacy-practice-research-group/comite-executif-du-groupe-de-recherche-sur-la-pratique-de-la-pharmacie-du-canada-grppc/> (site visité le 22 janvier 2018).
411. Dolovich L, Tsuyuki RT. Pharmacy practice research produces findings that inform how pharmacists contribute to optimal drug therapy outcomes for Canadians. *Can Pharm J (Ott)* 2016;149:261-3.
412. Conférence board du Canada. Tirer profit de la pharmacie communautaire : mesures recommandées. 25 avril 2017. 34 pages. [en ligne] <http://www.conferenceboard.ca/e-library/abstract.aspx?did=8800> (site visité le 22 janvier 2018).
413. Bulkley CF, Miller MJ, Draugalis JR. Developing and improving residency research training. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74:152-61.
414. Mueller EW, Bishop JR, Kanaan AO, Kiser TH, Phan H, Yang KY. Research fellowship programs as a pathway for training independent clinical pharmacy scientists. *Pharmacotherapy* 2015;35:e13-9.
415. Gums T, Carter B, Foster E. Cluster randomized trials for pharmacy practice research. *Int J Clin Pharm* 2016;38:607-14.
416. Hadi MA, José Closs S. Ensuring rigour and trustworthiness of qualitative research in clinical pharmacy. *Int J Clin Pharm* 2016;38:641-6.
417. Vass C, Gray E, Payne K. Discrete choice experiments of pharmacy services: a systematic review. *Int J Clin Pharm* 2016;38:620-30.
418. Fernandes O, Gorman SK, Slavik RS, Semschuk WM, Doucette D, Bannerman H et coll. What are the appropriate clinical pharmacy key performance indicator for hospital Pharmacists. CSHP PPC 2014. [en ligne] http://cshp.ca/programs/cshp2015/virtualposters/2014/posters/files/abstracts/poster_2/abstract.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
419. Chan W, Doucette D, Toombs K, Slavik R, Slobodan J, Gorman S et coll. What are the appropriate candidate clinical pharmacy key performance indicator for hospital pharmacists? Professional practice conference. Canadian Society of Health System Pharmacists. 2013. [en ligne] http://www.cshp.ca/programs/cshp2015/virtual-posters/2013/slides/files/posters/FERNANDES_POSTER_on_Candidate_KPIs_for_VP_2013.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
420. Lo, J, Gorman, S, Toombs, K, Bannerman, H, Shukla, S, Slavik, R et coll. How Do National Clinical Pharmacy Key Performance Indicators Align With Top-Ranked Consensus Selection. CSHP Professional practice conference. 2014. [en ligne] http://www.cshp.ca/dms/dmsView/2_9_Final-Program.pdf (site visité le 22 janvier 2018).
421. Minard LV, Deal H, Harrison ME, Toombs K, Neville H, Meade A. Pharmacists' Perceptions of the Barriers and Facilitators to the Implementation of Clinical Pharmacy Key Performance Indicators. *PLoS One* 2016;11:e0152903.
422. Lo E, Rankie D, Semchuk WM, Gorman SK, Toombs K, Slavik RS et coll. Measurement of Clinical Pharmacy Key Performance Indicators to Focus and Improve Your Hospital Pharmacy Practice. *Can J Hosp Pharm* 2016;69:149-55.

Abstract

Background: The Canadian Hospital Pharmacy Survey provides a unique and complete picture of this discipline.

Objective: To describe Quebec's participation in the hospital pharmacy survey and to situate it in the current context.

Method: The Quebec-related highlights of the 2016-2017 Canadian Hospital Pharmacy Survey, which was conducted among pharmacy department heads, have been compiled and put in context in relation to the situation in the health-care system from 2015 to 2017.

Results: One hundred and eighty-four Canadian pharmacy department heads participated in the survey, 23% (43/184) of whom were from Quebec. It showed an increase in the number of inpatient beds. When looking at the centralized unit-dose distribution system, many of the pharmacy departments offered it, but it covered a smaller proportion of beds. In addition, very few pharmacy departments had a computerized prescription entry system. On the other hand, the survey revealed a high rate of compliance for biosafety cabinets. As for prescription entry, the survey found that pharmacists worked together with all the technical staff members and many pharmacists delegated clinical support activities to them. In terms of regulations for activities delegated to the technical staff, Quebec is behind the rest of Canada. As well, there were fewer decentralized pharmacist-led inpatient care programs. Indicators are used to monitor the implementation of a number of clinical activities, but data gathering on these clinical activities is not adequate.

Conclusion: Given that the participation rate of Quebec hospital pharmacy department heads was very satisfactory, the overview of hospital pharmacy practice in this province is reliable. The survey found that the significant reform that the health-care system has undergone has had an impact on hospital pharmacy practice.

Keywords: Canada, department heads, hospital pharmacy practice, pharmacy, pharmacy technicians, Quebec, survey