

***Bibliothèque
et Archives
nationales***

Québec



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

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

Section du dépôt légal

Résolution pour 2009 : rédiger ou réviser un article pour le *Pharmactuel*

Julie Méthot, Louise Mallet

Deux mille huit (2008) fut, pour la capitale nationale, l'occasion de célébrer son 400^e anniversaire. Pour le *Pharmactuel*, 2008 fut une année marquée par le développement d'une collaboration internationale avec nos collègues d'outre-mer ainsi que par la mise en place du processus de révision par des pairs de deux chroniques : « Évaluation critique de la documentation scientifique » et « Recherche », une étape cruciale pour atteindre l'objectif d'indexation. La progression du plan d'indexation, l'éditorial placé sous la responsabilité du comité de rédaction et l'ajout de la chronique « Risques, qualité, sécurité » marquent également la dernière année.

En 2009, le *Pharmactuel* publiera quatre numéros habituels qui seront disponibles en version papier ainsi que sur le site Web du *Pharmactuel*. En outre, deux suppléments, disponibles uniquement en ligne sur le site du *Pharmactuel*, sont prévus au cours de la prochaine année. Bien qu'il demeure la revue de la pratique pharmaceutique en établissement de santé au Québec, le *Pharmactuel* innove cette année en introduisant une nouvelle orientation, qui consiste à inclure des publications extérieures au Québec afin de développer le volet international de la revue. La collaboration avec des pharmaciens hospitaliers de Belgique, de France et de Suisse se traduira, en 2009, par des publications en provenance de ces pays dans les numéros habituels du *Pharmactuel* ainsi que par une collaboration au supplément, qui a pour thème « La pratique de la pharmacie hospitalière dans la francophonie ».

La pharmacie hospitalière a perdu en mars 2008 un membre influent et dévoué du comité de rédaction du *Pharmactuel*, madame France Boulet. France a accompli, au cours des dix dernières années, un travail remarquable afin d'intéresser des auteurs à publier dans notre revue. De plus, son énergie et son engagement, à titre de responsable de chronique, ont grandement contribué au rehaussement de la qualité du *Pharmactuel*. À titre de rédactrice en chef, elle a été un modèle de leadership dont se sont inspirées ses successeuses. Tout comme madame Boulet, le comité de rédaction croit fermement qu'il est essentiel de valoriser, de reconnaître et de promouvoir le partage des connaissances et de l'expertise entre pharmaciens hospitaliers par l'entremise d'articles et d'écrits. Afin que le travail accompli par France Boulet soit reconnu et pour en assurer sa pérennité, le comité de rédaction du *Pharmactuel* a proposé que le prix du meilleur article du *Pharmactuel* soit dorénavant nommé « prix France-Boulet ». Le conseil d'administration de l'Association des pharmaciens en établissements de

santé au Québec (A.P.E.S.) a appuyé notre proposition et nous sommes fières de vous annoncer que le prix France-Boulet sera remis pour la première fois au prochain congrès annuel de l'A.P.E.S.

Plusieurs outils ont été créés pour faciliter le processus de révision par des pairs au cours de la dernière année. Un article consacré à ce thème est d'ailleurs publié dans le présent numéro du *Pharmactuel*¹. L'objectif visé par le processus de révision par des pairs est de rehausser la qualité de l'article avant sa publication en vue d'atteindre les standards des publications scientifiques reconnues. Afin d'informer les pharmaciens du Québec du processus de révision et de la nécessité de former des réviseurs potentiels, nous avons offert trois soirées de formation et développement sur ce thème en 2008. Nous croyons en la valeur ajoutée de la révision par des pairs. En effet, les commentaires reçus des réviseurs depuis la mise en place de ce processus se veulent constructifs et permettent d'améliorer la qualité des manuscrits avant leur publication. L'ajout de cette révision plus systématique et structurée par deux pairs a évidemment pour conséquence de demander un travail supplémentaire aux auteurs, qui doivent répondre aux commentaires des réviseurs et incorporer les modifications souhaitables avant la publication de leurs articles. Toutefois, ces efforts se soldent jusqu'à maintenant par des articles de meilleure qualité, au bénéfice de notre lectorat. Les chroniques, qui ne sont présentement pas ciblées pour subir le processus de révision par des pairs, font l'objet d'une révision par le comité de rédaction, et certains articles, comme ceux issus de la chronique « Pharmacothérapie », sont systématiquement évalués par un pair possédant une expertise dans le domaine. La révision par des pairs des chroniques « Pharmacothérapie » et « Cas clinique en direct de l'unité » débutera en 2010.

Un autre dossier important est la publication du rapport Lilly². Notons le travail colossal de nos collègues Jean-François Bussièrès et Patricia Lefebvre³. Leur arti-

Julie Méthot, M.Sc., Ph.D., est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval) et rédactrice en chef du Pharmactuel

Louise Mallet, B.Pharm., Pharm.D., est pharmacienne en gériatrie au Centre universitaire de santé McGill, professeure titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et rédactrice adjointe au Pharmactuel

cle, publié dans le présent numéro du *Pharmactuel*, fait ressortir les points importants de la 17^e édition du rapport canadien sur la pharmacie hospitalière et les différences notées en ce qui a trait à la pratique québécoise et à l'ensemble de la pratique canadienne au cours des deux dernières années³. Quelques faits saillants concernent le système de santé québécois : l'arrêt Chaoulli, le rapport Castonguay, le projet de loi 33. On y retrouve également de nouvelles normes ou des mises à jour dans le domaine de la pharmacie, par exemple : le circuit du médicament pour les plans régionaux, la mise à jour du chapitre USP-797 sur les préparations stériles, un nouveau guide sur l'ergonomie en pharmacie, une norme sur la gestion des médicaments et les pratiques organisationnelles requises d'Agrément Canada, un guide sur la prévention de la manipulation des médicaments dangereux et le Code de déontologie des pharmaciens du Québec².

Dans ce dossier, les auteurs présentent des données comparatives avec celles de nos collègues canadiens, soit entre autres, le profil des indicateurs de tâches liées à la pratique pharmaceutique, aux ressources humaines, aux dépenses en médicaments, aux tâches liées à la pratique pharmaceutique, aux services cliniques et aux activités d'enseignement. Des heures de lecture captivante : lorsqu'on se compare, on se console....

Depuis 2009, il est également possible, pour les lecteurs, de publier dans le *Pharmactuel* des lettres adressées au rédacteur. Elles peuvent exprimer une opinion ou un commentaire suscité par un article publié dans les plus récents numéros du *Pharmactuel*. Elles peuvent faire part d'un désaccord, mais doivent demeurer constructives. Dans le cas où une lettre reçue renvoie à un article récemment publié, le rédacteur enverra la lettre aux auteurs afin qu'ils puissent émettre un court commentaire s'ils le désirent. Tant la lettre au rédacteur que la réponse des auteurs pourront être publiées. Alors exprimez-vous!

Le *Pharmactuel* se démarque dans la francophonie par un créneau qui lui est propre, celui qui consiste à publier des articles portant sur les soins, la pratique et la recherche pharmaceutiques en établissement de santé. En tant que pharmaciens d'hôpitaux au Québec, nous avons une pratique axée sur le patient, qui est fort stimulante. C'est probablement la raison pour laquelle vous êtes fidèles à votre tâche malgré le contexte actuel de pénurie et l'écart salarial avec le secteur privé. Votre pratique nécessite des connaissances pharmacologiques très étendues et spécialisées, bien que la spécialisation ne soit pas encore reconnue au Québec! Quels éléments de votre pratique pourraient faire l'objet d'une publication? Pourquoi ne pas publier un cas « spécial » ou une expérience clinique particulière dans les chroniques « Cas clinique en direct de l'unité » ou « Votre expérience avec »? Une partie de

vos tâches concerne la gestion ou la recherche? Alors n'hésitez pas à soumettre un de vos projets pour publication dans les chroniques « Gestion » ou « Recherche ». Pourquoi ne pas mettre à contribution les futurs pharmaciens? L'initiation à l'écriture ne devrait-elle pas faire partie de leur formation? Un des objectifs de la publication, outre le rayonnement, est l'échange de points de vue avec vos collègues. Une publication peut être un outil de partage des connaissances qui bénéficient à d'autres collègues. La rédaction d'articles demande certes un investissement de temps et d'énergie, mais certains trucs et astuces pourraient vous faciliter la tâche. Un atelier sera d'ailleurs présenté sur ce thème au congrès annuel de l'A.P.E.S. en mai prochain. Pharmaciens à vos plumes!!!

De notre côté, le travail se poursuivra en 2009. Au nombre de nos objectifs figurent : la poursuite de la réalisation du plan d'indexation avec la mise en place d'une soumission en ligne des articles, l'implantation de la révision par des pairs de deux nouvelles chroniques et la poursuite de notre partenariat international. En terminant, nous tenons à souligner le travail dans l'ombre du comité de rédaction du *Pharmactuel*. Ce comité se compose de : Roxane Therrien (Au centre de l'information), Annie Lavoie (Cas clinique en direct de l'unité), Anita Ang (Évaluation critique de la documentation scientifique), Jean-François Bussièrès (Gestion), Marie-Josée Boily (Pharmacothérapie), Christian Coursol et Julie Méthot (Recherche), Marie-Claude Poulin (Risques, qualité, sécurité), Than-Thao Ngo (Votre expérience avec). Deux membres de la permanence de l'A.P.E.S. font aussi partie de l'équipe : Anne Bouchard et Colette Khoury, qui coordonnent la production de la revue et des suppléments. Louise Mallet agit à titre de rédactrice-adjointe depuis l'an passé et est responsable du plan d'indexation Medline du *Pharmactuel*.

Nous profitons de ce début d'année pour vous rappeler que votre participation est précieuse et contribue à faire du *Pharmactuel* une revue de qualité. Pourquoi ne pas inclure la rédaction ou la révision d'un article pour le *Pharmactuel* à votre liste de résolutions pour la nouvelle année?

Références

1. Charlebois E, Mallet L, Méthot J. L'ABC de la révision par les pairs. *Pharmactuel* 2009;42:42-51.
2. Editorial board. The Lilly survey and Hospital pharmacy report. www.lillyhospitalsurvey.ca. (site visité le 18 décembre 2008).
3. Bussièrès JF, Lefebvre J. Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissements de santé 2007-2008. *Pharmactuel* 2009;42:52-76.

Efficacité et innocuité de l'époétine alfa chez les patients de l'unité des soins intensifs

Marie-Claude Langevin, Amine Bouziane

Titre de l'article : Efficacy and Safety of Epoetin Alfa in Critically Ill Patients. N Engl J Med 2007;357:965-976

Auteurs : Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S et coll.

Commanditaires : Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development.

Cadre de l'étude : L'étude a été menée dans 115 centres médicaux répartis à travers les États-Unis, de décembre 2003 à juin 2006. En tout, 95 322 patients ont été identifiés afin d'évaluer leur admissibilité à l'étude. Parmi ces patients, 6 168 respectaient les critères d'admissibilité et 1 460 ont ultimement participé à l'étude.

Devis : Essai clinique, à répartition aléatoire, contrôlé contre placebo, à double aveugle.

Patients : Tout patient de plus de 18 ans admis pour un séjour de plus de 48 heures aux soins intensifs médicaux, chirurgicaux ou médico-chirurgicaux. La concentration d'hémoglobine (Hb) devait être inférieure à 120 g/L. Un consentement écrit était exigé.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- ✓ congé des soins intensifs prévu dans les 48 heures après la deuxième journée de séjour dans l'unité;
- ✓ syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde ou angine instable) au cours du séjour aux soins intensifs;
- ✓ un séjour supérieur à 48 heures dans une unité de soins intensifs appartenant à un autre hôpital avant le transfert;
- ✓ présence d'un dispositif mécanique au ventricule gauche;
- ✓ antécédents d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde, d'accident cérébro-vasculaire ischémique ou de tout autre événement thrombotique artériel ou veineux (excluant des thromboses superficielles);
- ✓ un désordre d'hypercoagulabilité chronique;
- ✓ tout patient dialysé;
- ✓ hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique > 200 mm Hg ou pression artérielle diastolique > 110 mm Hg) malgré une thérapie antihypertensive adéquate;

- ✓ antécédents de nouvelles convulsions dans les trois mois précédents ou convulsions non contrôlées par la médication;
- ✓ brûlure au troisième degré sur plus de 20 % de la surface corporelle;
- ✓ femme enceinte ou qui allaite;
- ✓ diagnostic à l'admission de saignements gastro-intestinaux aigus et cliniquement significatifs ;
- ✓ transfusion au moment même de l'enrôlement du patient dans l'étude;
- ✓ traitement à l'époétine alfa (EPO) dans les derniers 30 jours;
- ✓ impossibilité ou refus de recevoir des produits sanguins;
- ✓ participation active à une autre étude clinique;
- ✓ hypersensibilité à l'époétine alfa ou à l'un de ses ingrédients.

Interventions : Les patients répartis aléatoirement recevaient soit une injection d'EPO 40 000 unités sous-cutanée, soit le placebo une fois par semaine pendant trois semaines (au jour 1 de l'étude, et aux jours 8 et 15 s'ils étaient encore à l'hôpital). Tous les patients recevaient 150 mg de fer élémentaire par jour par voie orale ou par le tube nasogastrique. Dans l'éventualité d'un échec avec la prise de fer per os (saturation transferrine < 20 % et concentration ferritine < 100 ng/ml), du fer intraveineux était utilisé. Les transfusions n'étaient pas recommandées si l'Hb était supérieure à 90 g/L.

Points évalués : Le critère d'évaluation principal consistait à comparer le pourcentage de patients ayant dû recevoir une transfusion sanguine entre le jour d'étude 1 et le jour d'étude 29.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- ✓ comparer entre les deux groupes le nombre d'unités de globules rouges transfusées durant la période s'échelonnant du jour 1 au jour 42;

Marie-Claude Langevin, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Amine Bouziane, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

- ✓ comparer la mortalité au jour 29 et au jour 140;
- ✓ comparer les changements de concentrations en hémoglobine par rapport au niveau de base au jour 29;
- ✓ recenser tous les effets secondaires observés jusqu'au jour 140.

Résultats : Sur les 1 460 patients recrutés, 733 ont été assignés au le groupe EPO et 727 au groupe placebo. À la fin de l'étude, on comptait 618 patients du groupe EPO et 593 du groupe placebo.

Critère d'évaluation principal : Aucune différence n'a été observée dans le pourcentage de patients des deux groupes ayant dû recevoir une transfusion sanguine (46 % du groupe EPO contre 48,3 % du groupe placebo avec intervalle de confiance [IC95 %] 0,85 à 1,06 ; $p = 0,34$).

Critères d'évaluation secondaires :

- Pas de différence dans le nombre moyen d'unités transfusées par patient;
- Augmentation supérieure de l'Hb par rapport à la valeur de base dans le groupe EPO par rapport au placebo (16 g/L contre 12 g/L pour le groupe placebo, $p < 0,001$);
- Aucune différence dans la concentration moyenne d'Hb entre les deux groupes;
- Pas de différence de mortalité totale (Rapport de cotes [RC] ajusté à 29 jours = 0,79 avec IC95 % : 0,56 à 1,10 et RC ajusté à 140 jours = 0,86 et IC95 % : 0,65 à 1,13). Mentionnons qu'une analyse de Kaplan-Meier permet d'observer une mortalité à 29 jours

significativement inférieure dans le groupe EPO (8,5 % contre 11,4 % pour le groupe placebo $p = 0,02$);

- Augmentation significative des événements thrombotiques dans le groupe EPO versus placebo (16,5 % contre 11,5 % avec le placebo, IC95 % 1,06 à 1,86 ; $p = 0,008$);
- ✓ Dans le sous-groupe de patients n'ayant pas reçu d'héparine, événements thrombotiques 20,3 % avec l'EPO et 12,8 % avec le placebo (RC : 1,58 avec IC95 % : 1,09 à 2,28 ; $p = 0,008$). Dans le sous-groupe de patients ayant reçu de l'héparine, pas de différence statistiquement significative quant aux événements thrombotiques, soit 12,3 % avec l'EPO contre 10,2 % avec le placebo (RC : 1,16 avec IC95 % : 0,75 à 1,80 ; $p = 0,41$);
- Aucune différence entre les deux groupes en termes de durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital (moyenne de 8 jours aux soins intensifs avec l'EPO contre 7 jours avec placebo ; $p = 0,43$ et moyenne de 15 jours à l'hôpital pour les deux groupes);
- Aucune différence entre les deux groupes en termes de nombre de jours sans ventilation mécanique ou de durée moyenne de ventilation mécanique.

Mentionnons que les pratiques de transfusion étaient similaires entre les deux groupes. En effet, la concentration moyenne d'hémoglobine avant la transfusion était de 80 ± 10 g/L dans le groupe placebo et de 82 ± 9 g/L dans le groupe EPO. Ajoutons que le nombre de doses d'EPO était variable entre les patients.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?	OUI. Une stratification a aussi été réalisée selon le site et le groupe d'admission exclusif (trauma, chirurgical non-trauma et médical non-trauma).
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?	OUI, tous les patients ont été inclus dans les analyses statistiques. Des 1 460 patients ayant été répartis dans un des deux groupes de traitement, 109 patients ont été perdus au suivi. Le suivi des patients était complet pour les variables d'aboutissement mais pas pour les effets secondaires.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI.
Les traitements ont-ils été faits à l'insu des patients, des médecins et du personnel concernés?	OUI.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI, les caractéristiques des patients dans les deux groupes étaient similaires. Cependant, les patients chirurgicaux et médicaux étaient plus âgés que les patients du groupe trauma.

Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de la recherche? OUI.

Quels sont les résultats?

Objectif primaire : Voir tableau I

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?

Objectifs secondaires : Voir tableau I

Quelle est la précision de l'effet évalué?

Un intervalle de confiance à 95 % a été fixé.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre des mes soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?

Non, puisque seulement 24% des patients éligibles ont été inclus dans l'étude. De plus, il est difficile d'évaluer l'innocuité de la molécule puisque les critères d'exclusion étaient très nombreux.

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?

Oui, la mortalité, la durée de séjour à l'hôpital, la durée de séjour à l'unité des soins intensifs, la durée de ventilation mécanique, les besoins transfusionnels ainsi que les effets indésirables importants ont été abordés.

Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs?

NON, puisque peu de bénéfices ont été observés.

Tableau I : Résumé des résultats

OBJECTIF PRIMAIRE				
	EPO (n=733)	Placebo (n=727)	RR IC 95 %	Valeur p
Cohorte totale - nombre (%)	337 (46)	351 (48,3)	0,95 (0,85-1,06)	0,34
Trauma – nombre/total (%)	215/402(53,5)	216/391 (55,2)	0,97 (0,85-1,10)	0,619
Unités transfusées par patient				
Moyenne	4,5 ± 4,6	4,5 ± 4,8	-	0,42
Médiane	3,0	3,0		0,69
OBJECTIFS SECONDAIRES				
Mortalité				
	EPO (n=733)	Placebo (n=727)	Rapport de cotes (IC 95 %)	
			Non ajusté	Ajusté*
Jour 29				
Cohorte totale - nombre/total (%)	62/733 (8,5)	83/727 (11,4)	0,73 (0,53-1,02)	0,79 (0,56-1,10)
Trauma - nombre/total (%)	14/402 (3,5)	26/391 (6,6)	0,52 (0,27-0,99)	0,37 (0,19-0,72)
Jour 42				
Cohorte totale	104/733 (14,2)	122/727 (16,8)	0,83 (0,64-1,08)	0,86 (0,65-1,13)
Trauma	24/40/2 (6)	36/391 (9,2)	0,63 (0,38-1,06)	0,40 (0,23-0,69)
Événements thrombotiques				
	EPO No (%)	Placebo No (%)	Valeur p	
Peu importe l'événement	120 (16,5)	83 (11,5)	0,008	
Embolie pulmonaire	16 (2,2)	12 (1,7)	0,57	
Accident vasculaire cérébral	14 (1,9)	16 (2,2)	0,72	
Thrombose veineuse profonde	63 (8,7)	42 (5,8)	0,04	
Infarctus du myocarde	15 (2,1)	6 (0,8)	0,08	
Arrêt cardiaque ou fibrillation ventriculaire	15 (2,1)	12 (1,7)	0,69	

* Variables d'ajustement pour la mortalité : Une régression Cox a été réalisée pour ajuster les rapports de cotes avec plusieurs covariables : âge, sexe, groupe d'admission, le score APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), la valeur de base de l'hémoglobine, du fer et de la créatinine, les comorbidités, et le score Injury severity (pour les traumatismes).

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; RR : risque relatif.

Discussion

Après un séjour aux soins intensifs de trois jours ou plus, près de 95 % des patients développent une anémie². Les études observationnelles montrent que jusqu'à 45 % des patients de l'unité des soins intensifs finissent par recevoir des transfusions sanguines pour corriger cette anémie (moyenne de 4,5 unités de globules rouges par patient)^{2,3}. L'étiologie de l'anémie des patients placés aux soins intensifs peut présenter des similitudes avec l'anémie observée dans les maladies inflammatoires chroniques, où l'on observe une diminution de la synthèse d'érythropoïétine, une altération du métabolisme martial et un ralentissement de l'hématopoïèse. D'autres facteurs peuvent également contribuer à l'anémie typique des patients des soins intensifs, tels que les saignements chirurgicaux ou gastro-intestinaux ainsi que les prélèvements sanguins répétitifs pour la réalisation de tests de laboratoire⁴. À eux seuls, ces derniers peuvent nécessiter une ponction quotidienne de sang allant jusqu'à 49 mL par patient².

Les critères appliqués aux transfusions visant à corriger l'anémie des patients placés aux soins intensifs sont variables et peuvent dépendre du médecin traitant³. De plus, l'utilisation de produits sanguins peut être associée à de rares mais importants effets secondaires, tels une surcharge volémique, un effet immunomodulateur, la transmission d'infections et le risque de détresse respiratoire post-transfusionnelle^{2,5}. Ajoutons l'anaphylaxie, le purpura et l'hémolyse, qui constituent des réactions transfusionnelles possibles². Au chapitre de l'efficacité, il a été souligné que le sang stocké depuis plus de 15 jours n'améliorait pas le transport de l'oxygène, notamment à cause de la diminution importante de la concentration de 2,3-diphosphoglycérate dans les globules rouges². Enfin, quelques études observationnelles évaluant les bienfaits des transfusions sanguines en cas d'anémie aux soins intensifs ont été réalisées au cours des dernières années. On a observé une augmentation de la durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital ainsi qu'une mortalité plus élevée (29 %) des patients ayant reçu une transfusion sanguine que de ceux n'en ayant pas reçu (14 %)⁶. D'autres études ont aussi établi une relation entre les transfusions et l'augmentation du nombre d'infections^{2, 9, 10, 11}.

C'est dans cette perspective que certains ont suggéré l'administration d'une forme exogène d'érythropoïétine pour augmenter la synthèse d'hémoglobine et diminuer le recours aux transfusions sanguines. L'EPO est un analogue synthétique de l'érythropoïétine, synthétisée par les techniques de l'ADN recombinant⁶. Une étude à répartition aléatoire regroupant des patients de l'unité des soins intensifs a évalué la réponse à une dose d'époétine alfa de 300 U/kg tous les deux jours pendant cinq jours⁸. Les concentrations endogènes d'EPO ont augmenté de 23 ± 13 jusqu'à un maximum de 166 ± 98 unités/L au jour 10. De plus, on a observé une augmentation du décompte de réticulocytes dans le groupe EPO au jour 13 ainsi qu'une augmentation significative du nombre de globules rouges⁸.

Trois études majeures, à répartition aléatoire, ont évalué l'utilisation de l'EPO aux soins intensifs (EPO 1, EPO 2 et EPO 3)^{1,9,10}. EPO 1, qui regroupait 160 patients des unités des soins intensifs médicaux et chirurgicaux, a démontré une diminution significative du nombre de transfusions avec l'administration d'une dose d'époétine alfa de 300 U/kg/jour pendant cinq jours puis tous les deux jours pendant un maximum de six semaines. Quarante-cinq pour cent (45 %) des patients ont été transfusés ou sont décédés dans le groupe époétine alfa contre 55 % dans le groupe placebo. Aucune différence dans la mortalité ou la fréquence d'effets indésirables n'a été démontrée⁹. Dans l'étude EPO 2, menée auprès de 1 302 patients utilisant la même dose d'époétine alfa que la présente étude EPO 3, le nombre de patients nécessitant une transfusion sanguine a diminué de 10 % avec le recours à l'EPO (50,5 % versus 60,4 %)¹⁰. Dans l'étude EPO 3, aucune réduction dans la fréquence des transfusions n'a été observée entre le groupe placebo et le groupe EPO¹.

Cette observation peut s'expliquer par un changement des pratiques de transfusions sanguines au cours des dernières années. En effet, Hébert et coll.¹¹ ont démontré qu'il était possible de réduire le nombre de transfusions sanguines en comparant une stratégie de transfusion « restrictive » avec une stratégie « libérale ». La stratégie libérale de transfusion, qui prévalait depuis plusieurs années, consistait à procéder à une transfusion lorsque l'hémoglobine était inférieure à 100 g/L pour viser une Hb située entre 100 et 120 g/L. La stratégie restrictive évaluée respectait un seuil de transfusion de 70 g/L pour viser une Hb située entre 70 et 90 g/L. En abaissant le seuil de transfusion, on n'a remarqué aucune différence du taux de mortalité entre les deux groupes. Les résultats de l'étude d'Hébert et coll. semblent avoir encouragé l'application d'une stratégie transfusionnelle plus restrictive dans les unités de soins intensifs. Ainsi, alors que, dans l'étude EPO 2, le seuil d'hémoglobine avant la transfusion était de 85 g/L, il était en moyenne de 80 g/L dans l'étude EPO 3^{1,10}. Ce changement de pratique a certainement contribué à réduire le nombre de transfusions sanguines et, par le fait même, à diminuer la probabilité que l'EPO puisse avoir eu un impact quelconque sur le nombre de transfusions. De plus, mentionnons que près de 30 % des patients inclus dans l'étude EPO 3 n'ont reçu qu'une seule dose d'époétine alfa. Ainsi, un court séjour aux soins intensifs pourrait avoir eu un impact sur les résultats de l'objectif primaire. Enfin, la dose d'époétine alfa utilisée lors d'EPO 3, une dose plus faible que celle servie au cours d'EPO 1, pourrait expliquer les résultats différents de ceux obtenus dans les études précédentes.

Une méta-analyse, aussi publiée en 2007¹² et qui incluait l'étude EPO 3, a permis de dresser un tableau analogue. Cette revue a regroupé neuf études contrôlées avec l'EPO pour évaluer le taux de mortalité, la durée de séjour à l'hôpital, la durée de séjour aux soins intensifs, la durée de ventilation mécanique, les besoins transfusionnels ainsi que les effets indésirables. L'EPO n'a démontré aucun effet statistiquement significatif sur les indicateurs cliniques

majeurs sauf sur les besoins transfusionnels. Comparativement au placebo, l'EPO a réduit la probabilité pour un patient de recevoir au moins une transfusion ainsi que le nombre moyen d'unités de sang transfusées par patient. Cependant, rappelons encore une fois que la plupart des études incluses dans la méta-analyse ont été réalisées avant l'adoption généralisée d'une stratégie de restriction des transfusions sanguines.

Au chapitre de l'innocuité dans l'étude EPO 3, la fréquence des événements vasculaires thrombotiques en présence d'EPO était plus importante, et ce, dans tous les sous-groupes. Mentionnons que ce risque semblait neutralisé lorsque le patient recevait de l'héparine¹. Le mécanisme exact responsable de cette augmentation du risque thrombotique demeure inconnu. Chose certaine, des études futures devront être conduites pour bien évaluer le risque thromboembolique lorsque la dose d'EPO est de 40 000 unités et pour ainsi mieux décrire le rapport risque-efficacité.

Fait intéressant, on a observé une diminution statistiquement significative du taux de mortalité à 29 et 140 jours dans le sous-groupe des patients avec trauma. Cette réduction ne semble pas avoir été liée à la diminution des transfusions reçues par rapport au placebo. On ignore pour l'instant par quel mécanisme la mortalité a été diminuée dans ce sous-groupe. Selon les auteurs de l'étude, l'EPO pourrait, à titre de cytokine, empêcher l'apoptose et protéger les cellules des dommages hypoxémiques¹. Avant de changer les pratiques, il est primordial de mener des études supplémentaires à plus grande échelle pour explorer les effets et confirmer les bienfaits possibles de l'EPO pour les patients souffrant d'un trauma. Les patients traumatisés sont particulièrement exposés au risque de thromboses et il sera intéressant de voir comment l'EPO influence simultanément la mortalité et le risque thrombotique.

Les données probantes actuelles montrent que le traitement à l'EPO des patients de l'unité des soins intensifs amène peu de bienfaits quant à la réduction du nombre de transfusions sanguines. Plus important, l'effet de l'EPO semble être annihilé lorsqu'on adopte une stratégie transfusionnelle plus restrictive. Ce fut le cas dans la présente étude EPO 3. Il faut par ailleurs ajouter que l'EPO n'a jamais démontré d'impact significatif sur les marqueurs lourds, tels que la mortalité, la durée du séjour aux soins intensifs ou la durée de ventilation mécanique. Ceci rend très difficile le positionnement de l'EPO en termes de coûts-bienfaits. Selon l'étude pharmacoéconomique de Shermock et coll. en 2005, il faudrait traiter 28 785 et 81 000 patients à l'EPO et dépenser 25 600 000 et 71 800 000 \$ américains pour prévenir respectivement un événement morbide et un événement fatal lié aux transfusions sanguines¹³.

Sur le plan de l'innocuité, il sera important de mieux décrire le risque thrombotique inquiétant observé avec le recours à l'EPO. Dans l'étude EPO 3, le risque d'événements thrombotiques avec l'usage d'EPO était supérieur de 41 % par rapport au placebo. La dose optimale devra également être précisée. En effet, la dose de 40 000 unités/

semaine provient essentiellement d'études en chirurgie et en oncologie, et il n'est pas sûr que ce soit le meilleur régime à utiliser aux soins intensifs. Enfin, des études supplémentaires devront s'attarder aux bienfaits non hématopoïétiques de l'EPO pour les patients des unités critiques, notamment les traumatisés. Des données plus convaincantes en termes de risques-bienfaits sont nécessaires avant d'instaurer une utilisation généralisée de l'EPO, spécifiquement pour les patients ayant un trauma.

Conclusion

Avec les données actuelles, les deux approches à préconiser dans la gestion de l'anémie à l'unité des soins intensifs devraient être 1) la réduction des prélèvements sanguins au strict minimum requis et 2) une stratégie transfusionnelle restrictive avec un seuil de transfusion de 70 g/L (excluant les patients ayant subi un événement coronarien aigu), afin d'éviter une exposition inutile aux transfusions sanguines. Le manque d'efficacité, le coût très élevé et l'innocuité incertaine de l'EPO représentent autant d'obstacles à une utilisation généralisée de l'EPO aux soins intensifs.

Pour toute correspondance :

Marie-Claude Langevin

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Département de pharmacie

Pavillon Saint-Luc

1058, rue Saint-Denis

Montréal (Québec) H2X 3J4

Téléphone : 514 890-8000, poste 36163

Télécopieur : 514 412-7382

Courriel : marie-claude.langevin.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S et coll. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 2007; 357:965-76.
2. Shermock KM, Horn ED, Rice TL. Erythropoietic agents for anemia of critical illness. *Am J HealthSyst Pharm* 2008; 65:540-6.
3. Darveau M, Notebaert E, Denault AY, Bélsisle S. Recombinant human erythropoietin use in intensive care. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1068-74.
4. Voils SA, Harpe SH, Brophy GM. Comparison of Darbepoetin alfa and Epoetin alfa in the Management of Anemia of Critical Illness. *Pharmacotherapy* 2007; 27:535-41.
5. De Castro V, Duranteau J. L'anémie et sa compensation transfusionnelle en réanimation. *Hématologie* 2006;12: 44-9.
6. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A et coll. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288:1499-507.
7. Janssen-Ortho. Monographie de produit : Eprex [en ligne] http://www.janssen-ortho.com/JOI/pdf_files/EPREX_F.pdf (site visité le 1 août 2008).
8. Van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhager RJ, Braam BG, Marx JJ, Van de Wiele A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patient. *Crit Care Med* 2000; 28: 2773-2778.
9. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C et coll. Efficacy of Recombinant Human Erythropoietin in the Critically Ill Patient : A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346-50.
10. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ et coll. Efficacy of Recombinant Human Erythropoietin in Critically Ill Patients, A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288:2827-35.
11. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et coll. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
12. Zarychanski R, Turgeon AF, McIntyre L, Fergusson DA. Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *CMAJ* 2007; 177:725-34.
13. Shermock KM, Horn E, Lipsett PA, Pronovost PJ, Dorman T. Number needed to treat and cost of recombinant human erythropoietin to avoid one transfusion-related adverse event in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33:497-503.

Évaluation pilote de la validité des données relatives au coût des médicaments par épisode de soins

Mariève Simoncelli, Jean-François Bussièrès, Denis Lebel, Lucie Malo, Jean Lachaine

Résumé

Objectif : Cette étude pilote a pour but de valider les données sur les médicaments administrés au cours d'un épisode de soins ainsi que leurs coûts respectifs qui sont extraits des systèmes de pharmacie et intégrés à Magic^{MD}.

Méthodologie : Pour les 30 dossiers sélectionnés, les données sur les médicaments servis lors de l'épisode de soins au dossier pharmacologique ont été colligées. Elles ont été analysées et comparées à celles extraites par Magic^{MD}. Pour 15 épisodes, la collecte des données sur les doses réellement administrées a été effectuée à partir des dossiers médicaux. Les coûts en médicaments ont été calculés sur la base du dossier pharmacologique et du dossier médical. Ils ont été comparés à ceux provenant de Magic^{MD}.

Résultats : Des écarts dans les quantités unitaires servies mentionnées au dossier pharmacologique ont été décelés pour un tiers des dossiers. Ces écarts sont presque entièrement explicables par des ordonnances externes. Bien que les écarts entre les coûts soient très variables, ils sont inférieurs à 10 % pour près des deux tiers des épisodes de soins. Quant aux écarts de coûts qui existent entre le dossier pharmacologique et le dossier médical, ils sont significatifs pour presque tous les épisodes.

Conclusion : Cette évaluation a permis d'identifier les sources des écarts dans les résultats tirés du dossier pharmacologique, du dossier médical et d'un système d'aide à la gestion de l'information ainsi que des solutions pour en limiter l'impact.

Mots clés : système d'information de gestion, coûts de médicaments, coûts hospitaliers, Magic^{MD}

Introduction

L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) rapporte chaque année une augmentation des dépenses de santé. On reconnaît que la part représentée par les médicaments augmente plus rapidement que la plupart des autres dépenses de santé ou que l'inflation. En 2007, le taux de croissance annuel des dépenses en médicaments a été estimé à 7,2 %. Selon la méthodologie de l'ICIS, ces coûts regroupent l'ensemble des dépenses en

médicaments en pharmacie de détail, c'est-à-dire hors du réseau hospitalier¹. Les dépenses en médicaments en hôpital se retrouvent dans l'ensemble des coûts hospitaliers. Étant donné le taux de croissance élevé des coûts de médicaments et de l'impact sur les budgets des hôpitaux, les départements de pharmacie s'intéressent aux systèmes d'information de gestion qui peuvent orienter la prise de décision.

Dans un cadre de gestion de la performance, le Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine a entrepris d'implanter un système d'information de gestion des coûts par épisode de soins, soit le système Magic^{MD} (Module d'aide à la gestion de l'information clinique). Bien que les données sur les coûts soient disponibles depuis l'année financière 2004-2005 (du 1^{er} avril au 31 mars), son utilisation demeure encore limitée à la budgétisation. On peut cependant utiliser ce logiciel à plusieurs fins, notamment pour comparer les pratiques, que ce soit dans le cadre de l'établissement lui-même ou avec d'autres établissements.

Le système Magic^{MD}, développé par la firme *Mediamed Technologies*, regroupe des données clinico-administratives provenant de l'ensemble des systèmes d'information utilisés en établissement. Il comporte un module permettant l'élaboration d'un coût de revient par épisode de soins². Peu de données ont été publiées sur ce type de système d'information de gestion. Dans le cadre des activités du Département de pharmacie des trois hôpitaux

Mariève Simoncelli, B.Pharm., candidate à la maîtrise en sciences pharmaceutiques, est pharmacienne à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Jean-François Bussièrès, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P., est chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine et professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P., est adjoint aux soins pharmaceutiques, à l'enseignement et à la recherche et à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Lucie Malo, B.A.A., est conseillère sénior pour la firme CIM - Conseil en immobilisation & management inc.

Jean Lachaine, B.Pharm., Ph.D., est professeur agrégé à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Lemay et collaborateurs ont utilisé ce logiciel pour développer un modèle de mesure de la qualité et de la performance basé sur l'analyse de l'épisode de soins³.

Alors que les établissements de santé québécois sont généralement financés en fonction de leur historique d'offre de services et de dépenses, les travaux du comité Bédard sur la budgétisation et la performance financière publiés en 2001 ont mis en lumière l'éventualité d'un financement des centres hospitaliers qui tiendrait compte du volume et de la lourdeur des cas traités⁴. Un tel changement du mode d'allocation des ressources peut avoir des conséquences importantes sur l'enveloppe budgétaire accordée à un établissement, et les variations des volumes d'activités ou d'intensité de ces activités pourraient modifier significativement la base budgétaire et l'organisation des soins. Toutefois, la mise en place d'une telle approche nécessite le recueil de données clinico-administratives plus détaillées que celles que l'on retrouve dans le rapport financier annuel des établissements (c.-à-d. rapport AS-471).

Le rapport Bédard aborde notamment la nécessité de développer et d'adapter les systèmes d'information portant sur les patients et sur les coûts⁴. De fait, une enquête récente a mis en évidence certaines limites des systèmes d'information de gestion utilisés en pharmacie d'établissement quant à l'extraction des données. On y a relevé l'existence possible de multiples systèmes ainsi que des difficultés liées à la codification des médicaments⁵.

On peut penser que les limites dans le processus de localisation des données d'utilisation des médicaments se traduiront par des imprécisions lors de l'évaluation subséquente des coûts. De plus, puisque la plupart des systèmes de gestion de l'information n'ont pas été conçus à des fins administratives, ils ne comportent pas de volet économique. En pharmacie, les données recueillies sont généralement traitées pour la constitution d'un dossier pharmacologique plutôt que pour des fins de facturation. Ces données, colligées à des fins cliniques, ne sont pas toujours appropriées pour reconstituer des activités permettant d'y associer des coûts. Il est également raisonnable de penser que l'importation de données provenant de plusieurs utilisateurs et systèmes (p. ex. laboratoires, pharmacie, imagerie, etc.) nécessite une validation continue afin d'assurer une intégrité référentielle. Ce contexte a favorisé l'émergence de systèmes d'information de gestion permettant l'intégration et la validation des données cliniques provenant de plusieurs systèmes médico-administratifs pour l'établissement des profils d'activités par épisode de soins menant à l'élaboration de coûts par épisode de soins.

Objectifs

Il s'agit d'une étude pilote de validation des données clinico-administratives en pharmacie. Elle vise à valider, dans le système Magic^{MD}, l'exactitude des données provenant du système de pharmacie et portant sur les

médicaments servis au cours d'un épisode de soins ainsi que sur les coûts respectifs qui y sont associés. De façon plus spécifique, l'étude vise à recueillir les quantités de médicaments réellement administrées lors d'un épisode de soins afin de les comparer aux quantités dispensées par la pharmacie et de calculer les coûts respectifs de ces médicaments. Cette évaluation nous permettra, entre autres, d'identifier les sources possibles d'écarts et de proposer des rapports de validation permettant de réduire ces écarts afin d'améliorer la précision des coûts associés aux médicaments dans Magic^{MD}.

Méthodologie

Ce projet a été approuvé par la Direction des services professionnels. Nous avons évalué le degré de validité des données importées dans Magic^{MD} en calculant les écarts de quantités unitaires de médicaments par rapport aux données présentées au dossier médical du patient (c.-à-d. quantité ou unité de distribution réellement administrée) et au dossier pharmacologique informatisé (quantité ou unité de distribution réellement servie).

Sources de données

Le CHU Sainte-Justine est un centre hospitalier universitaire de 500 lits. Le Département de pharmacie utilise plusieurs systèmes d'information de gestion afin de réaliser l'ensemble de ses activités pour la gestion des stocks (GRM-Espresso^{MD}), la gestion du dossier pharmacologique, y compris la dispensation des drogues contrôlées, des plateaux d'urgence et de l'armoire de nuit (GesPharx^{MD}), pour la prescription, la préparation et la dispensation de l'alimentation parentérale, pour plusieurs préparations magistrales et pour la gestion de l'antibiothérapie intraveineuse à domicile (différents systèmes développés localement). On extrait annuellement les données du système GesPharx^{MD} qui sont ensuite importées dans Magic^{MD} en utilisant le numéro de dossier et le numéro d'admission comme variables de liaison et identifiant unique. Si des modifications rétrospectives sont apportées à GesPharx^{MD}, elles ne sont pas réimportées dans Magic^{MD}. Puisque GesPharx^{MD} n'est pas utilisé pour la planification financière, les quantités utilisées (en format, en mg ou en mL) sont tracées dans un fichier parallèle pour permettre les calculs selon un référentiel de prix par format, mg et mL.

Afin d'assurer la représentativité des coûts de médicaments pour la clientèle hospitalisée, le nombre de dossiers patients sélectionnés par CMD (catégorie majeure de diagnostic) tend à refléter les proportions du CHU Sainte-Justine en termes de coûts. En effet, il a été établi que les CMD les plus coûteuses étaient les suivantes, par ordre décroissant de coûts : catégorie 17 – maladies/troubles immunoprolifératifs, tumeurs mal définies (33 %), catégorie 10 – maladies/troubles endocriniens liés à la nutrition et au métabolisme (13 %), catégorie 8 – maladies/troubles des os, des articulations/muscles/tissus conj.

(7 %) et catégorie 15 – nouveau-nés (17 %)⁶. Ainsi, 33 % des dossiers patients sélectionnés (10) entrent dans la catégorie 17, 13 % (4) dans la catégorie 10 et 7 % (2) dans la catégorie 8. Bien que la catégorie 15 ne représentait que 7 % des coûts, nous avons sélectionné un plus grand nombre de dossiers que le poids de cette catégorie afin de mieux cibler les particularités liées à l'administration des médicaments dans le secteur de la néonatalogie.

Démarche

Afin d'explorer et de valider la robustesse des données importées dans Magic^{MD}, nous avons procédé aux étapes suivantes : 1) sélection des dossiers patients ; 2) collecte manuelle des données provenant des dossiers médicaux et des dossiers pharmacologiques informatisés ; 3) extraction des données provenant de Magic^{MD} ; 4) analyse comparative des données sur les médicaments administrés (noms, formats et quantités) par épisode de soins ; 5) calcul des coûts pour chaque dose de médicament qui ne correspond pas au coût d'un format de distribution ; 6) analyse comparative des coûts extraits de Magic^{MD} et des coûts calculés provenant du dossier médical et du dossier pharmacologique pour chaque épisode de soins et 7) analyse des résultats.

Sélection des dossiers patients

L'unité d'analyse choisie est un épisode de soins survenu lors de l'année financière 2006-2007. La sélection des dossiers a été faite au cours du mois d'avril 2008. À ce moment-là, les données de l'année financière 2007-2008 n'avaient pas encore été intégrées à la banque de données Magic^{MD} et n'étaient donc pas disponibles. Chacun des cas sélectionnés doit représenter un patient différent. Ainsi, même si un patient a eu de multiples épisodes de soins au cours de cette année financière, il ne peut être échantillonné qu'une seule fois.

Tel que nous l'avons mentionné, nous avons prévu de sélectionner un nombre précis d'épisodes de soins pour des CMD (catégories majeures de diagnostics) ciblées (10 dossiers pour la catégorie 17 ; 5 dossiers pour la catégorie 15 ; 4 dossiers pour les catégories 10 et 14 ; 2 dossiers pour les catégories 8 et 9 ; 1 dossier pour les catégories 1, 4 et 11) afin d'assurer la représentativité des coûts en médicaments. Le seul critère d'inclusion était que chaque épisode devait comporter au moins trois médicaments prescrits afin d'être retenu pour l'analyse. L'une des interfaces du logiciel Magic^{MD}, soit le système de recherche, permet de visualiser l'ensemble des épisodes de soins pour une année financière donnée. La possibilité d'émettre une restriction à partir d'un critère de sélection nous a permis d'obtenir la liste des épisodes de soins par CMD pour l'année 2006-2007. Pour chacune des CMD ciblées, nous avons retenu le premier épisode de soins de la liste affichée et selon notre critère d'inclusion (au moins trois médicaments) pour l'analyse et avons ré-

pété cette opération jusqu'à l'obtention du nombre prévu de dossiers pour cette catégorie. Un numéro de dossier (de 1 à 30) a été attribué de façon arbitraire à chacun des épisodes pour des raisons pratiques et de confidentialité. Les 15 premiers épisodes correspondant à une durée de séjour de 10 jours ou moins ont été retenus pour l'analyse complémentaire du dossier médical. Le critère de la durée de séjour a été déterminé à des fins pratiques.

Collecte des données

Pour chacun des 30 épisodes sélectionnés, les données ont été colligées à partir du dossier pharmacologique (système GesPharx^{MD} de CGSI Technologies) et du système Magic^{MD}. Pour 15 de ces épisodes, les données du dossier médical ont également été collectées. Les éléments suivants ont ainsi été compilés dans une grille MS Excel^{MD} (Microsoft, Seattle, WA) : le nom générique du médicament, le numéro du médicament dans GesPharx^{MD}, la voie d'administration, la dose, la quantité servie (pour le dossier pharmacologique) et la quantité réellement administrée (pour le dossier médical à partir de la FADM [feuille d'administration des médicaments] et des autres sections pertinentes).

Extraction des données à partir de Magic^{MD}

L'une des interfaces du logiciel Magic^{MD}, soit le système de recherche, permet l'identification des médicaments utilisés pour un patient donné. Nous avons eu recours au numéro de dossier afin d'obtenir ces données bien que l'interrogation de la base de données à partir d'autres indicateurs soit aussi possible. À partir de Magic^{MD}, le croisement des données importées des systèmes Med-Echo^{MD} et de pharmacie permet de visualiser la liste des médicaments servis au cours d'un épisode de soins. Comme les ordonnances sont affichées par dates, une extraction séparée a été faite pour chacun des blocs, suivie d'une importation des données en format MS Excel^{MD}. Les éléments suivants sont fournis par Magic^{MD} et ont été compilés dans la grille MS Excel^{MD} : le nom générique du médicament, le numéro de médicament dans GesPharx^{MD}, la voie d'administration, la quantité servie et le coût total correspondant à cette quantité.

Analyse

L'analyse ne comporte que des statistiques descriptives (moyennes, médianes, écarts et pourcentages d'écart). L'analyse des coûts de médicaments en pédiatrie comporte certaines difficultés. En raison des doses ajustées selon le poids et la taille et du fractionnement des formats utilisés pour la préparation stérile ou non et centralisée des doses de médicaments, le calcul des coûts pour chaque dose ne correspond pas toujours au coût d'un format de distribution⁶. Ceci explique que le calcul du coût des médicaments se fasse à partir de GesPharx^{MD} (et soit importé dans Magic^{MD}) en tenant compte d'un paramètre pré-établi pour chaque médicament (c.-à-d. calcul

au format, au mg ou au mL servi) selon les modalités de distribution. Une table de coût par format, mg et mL est mise à jour annuellement. Le calcul des coûts à partir du dossier médical a été fait en utilisant le même référentiel de coût valide au 1er avril 2006 au CHU Sainte-Justine pour l'ensemble des médicaments.

Résultats

Le tableau I présente le profil des épisodes de soins sélectionnés pour la validation des quantités unitaires de médicaments inscrites au dossier pharmacologique (GesPharx^{MD}), administrées et décrites au dossier médical et importées dans Magic^{MD}. Une vérification manuelle du dossier médical n'a toutefois été effectuée que pour 15 des 30 épisodes. Au cours du processus, nous avons décidé de ne pas poursuivre l'analyse secondaire portant sur le dossier médical, puisque cette portion exigeait un temps considérable et que les données obtenues dans la première partie d'analyse étaient suffisantes pour répondre à notre objectif de validation. Pour chaque patient, nous avons colligé la CMD (catégorie majeure de diagnostic), le DRG (diagnostic regroupé pour la gestion), la durée de séjour et la gravité clinique. Trente épisodes de soins représentant 9 des 25 CMD et présentant une durée moyenne de séjour de 12 jours (2-71 jours) ont été évalués.

En ce qui concerne les écarts de quantités unitaires servies dans GesPharx^{MD} et importées dans Magic^{MD}, la quantité totale est de 5 912 éléments recensés dans GesPharx^{MD} contre 6 868 dans Magic^{MD} pour un écart absolu total de 976 éléments. Ceci correspond à une moyenne des écarts absolus de 22,7 %. Par contre, il est important de souligner qu'aucun écart n'a été noté pour 20 des 30 épisodes analysés. De plus, pour les 10 autres épisodes, la presque totalité des écarts est explicable par les ordonnances externes qui augmentent le nombre d'unités de distribution de médicaments associées aux hospitalisations. Ces ordonnances, généralement prescrites au congé, sont associées à l'épisode de soins adjacent. Bien qu'elles soient saisies dans un module externe distinct de GesPharx^{MD}, qui ne comporte pas de numéro d'admission correspondant à l'hospitalisation, il s'agit d'une décision informationnelle prise afin d'assurer une répartition de 100 % des coûts. Dans cette optique, ces résultats nous permettent de constater que les quantités unitaires de médicaments sont relativement bien prises en compte dans Magic^{MD}.

Pour le dossier médical, la quantité totale reflète le nombre de doses administrées et décrites lors de l'hospitalisation, telles qu'elles ont été consignées sur la FADM et parfois dans d'autres sections (p. ex. les feuilles d'anesthésie et du bloc opératoire). La FADM inclut les médicaments distribués par la voie des réserves d'étagage (c.-à-d. au commun).

Pour le dossier pharmacologique, la quantité servie correspond à une dose servie lors de l'épisode de soins. Ainsi, seul le système GesPharx^{MD} nous renseigne sur

les médicaments distribués au nom du patient. Ce système ne fournit pas de données sur les médicaments distribués par la voie des réserves d'étagage, elles-mêmes approvisionnées au moyen de GRM-Espresso^{MD}. Il n'est donc pas possible de faire un lien entre l'utilisation des médicaments des réserves d'étagage et le patient. Conséquemment, les données exportées vers Magic^{MD} comportent des écarts pour lesquels nous devons trouver ultérieurement des pistes de solutions afin d'évaluer plus précisément les coûts par épisode de soins.

Pour la plupart des épisodes, la quantité totale de médicaments mentionnée au dossier pharmacologique est plus élevée que celle figurant au dossier médical. Ceci s'explique par le fait que plusieurs doses servies n'ont pas été administrées, et ce, pour diverses raisons (interruption de la prise du médicament, modifications au schéma posologique, prise au besoin, etc.). La quantification des médicaments réellement administrés à l'aide du dossier médical présente un intérêt certain. Elle permet de confirmer que les quantités de médicaments servis et non administrés lors d'un épisode de soins ne sont pas reflétées par les systèmes de pharmacie (médicaments distribués par la voie des réserves d'étages et administrés au bloc opératoire ou obstétrical) et cette portion constitue une autre zone d'écart pour laquelle nous devons également ajuster le calcul des coûts. L'échantillon sur lequel repose la validation est cependant trop restreint pour permettre d'évaluer l'ampleur de ces écarts.

Le tableau II présente le profil du coût des médicaments et les écarts entre le dossier pharmacologique (GesPharx^{MD}) et Magic^{MD} ainsi qu'entre GesPharx^{MD} et le dossier médical. De façon générale, on dénote un coût supérieur à l'examen du dossier pharmacologique par rapport à celui du dossier médical. Ceci est attribuable principalement au fait que plusieurs doses servies n'ont pas été administrées et qu'il s'agit parfois de molécules coûteuses. Par contre, pour 4 de ces 15 épisodes, le coût de la médication figurant au dossier médical est plus élevé. Ceci s'explique principalement par des médicaments administrés lors de chirurgies. De plus, soulignons que les coûts paraissant au dossier médical sont parfois sous-estimés, puisqu'il s'est avéré impossible de quantifier certains médicaments administrés sous forme de perfusions, de gaz anesthésiants ou encore d'alimentations parentérales. Afin d'éviter les imprécisions, aucun coût n'a été attribué dans ces cas.

Pour les 30 épisodes évalués, l'écart de coûts entre les résultats donnés par GesPharx^{MD} et Magic^{MD} est très variable. Il se situe entre -429,3 % et 90,2 %. À titre d'exemple, l'écart de -429 % représente une différence nette d'environ 260 \$ pour tout l'épisode de soins alors que l'écart de 90 % représente une différence nette d'environ 880 \$. Notons cependant que la médiane des pourcentages d'écart est de 8 %. En considérant un coût annuel de sept millions de dollars en médicaments pour la

Tableau I : Quantités unitaires de médicaments servies dans GesPharx[®], administrées, inscrites au dossier médical et extraites de Magic^{MD}

N° dossier	CMD	DRG	Durée de séjour (jrs)	Gravité clinique	Quantité servie	Quantité extraite	Quantité extraite	Écarts entre Gespharx ^{MD} et Magic ^{MD}		Écarts entre Gespharx ^{MD} et le dossier médical	
					Gespharx ^{MD}	Magic ^{MD}	Dossier médical	# écarts	% écart	# écarts	% écart
1	17	410	6	1	81	89	48	-8	-9,9 %*	33	40,7 %
2	4	75	3	1	7	7	40	0	0 %	-33	-471,4 %
3	1	19	8	1	42	42	46	0	0 %	-4	-9,5 %
4	9	272	6	1	86	76	53	10	11,6 %*	33	38,4 %
5	11	320	3	1	39	39	26	0	0 %	13	33,3 %
6	14	372	8	3	198	198	37	0	0 %	161	81,3 %
7	14	370	4	2	10	10	81	0	0 %	-71	-710 %
8	17	410	2	1	65	154	43	-89	-136,9 %*	22	33,8 %
9	17	410	5	1	174	174	96	0	0 %	78	44,8 %
10	17	405	23	1	380	380		0	0 %		
11	17	405	11	2	417	700		-283	-67,9 %*		
12	17	405	6	3	68	68	57	0	0 %	11	16,2 %
13	17	410	2	2	44	154	38	-110	-250 %*	6	13,6 %
14	10	740	4	2	94	123	11	-29	-30,9 %*	83	88,3 %
15	10	294	6	2	16	16	15	0	0 %	1	6,3 %
16	8	324	6	2	16	16	72	0	0 %	-56	-350 %
17	15	610	9	4	102	102	96	0	0 %	6	5,9 %
18	14	383	3	2	65	65		0	0 %		
19	14	372	31	3	263	263		0	0 %		
20	17	410	4	2	81	85		-4	-4,9 %*		
21	17	405	45	3	1 741	2 000		-259	-14,9 %*		
22	17	410	7	2	119	301		-182	-152,9 %*		
23	10	740	5	3	233	235		-2	-0,9 %*		
24	10	292	9	3	194	194		0	0 %		
25	8	240	4	2	190	190		0	0 %		
26	15	660	16	4	238	238		0	0 %		
27	15	672	3	2	13	13		0	0 %		
28	15	660	39	4	537	537		0	0 %		
29	15	616	71	2	83	83		0	0 %		
30	9	179	12	4	316	316		0	0 %		
Total absolu (n=30)	NA	NA	361	NA	5 912	6 868	NA	976	NA	NA	NA
Moyenne absolue (min; max)	NA	NA	12 (2;71)	2,2	197 (7;1 741)	229 (7;2000)	NA	32,5 (-283;10)	22,7 (-250 %;11,6)	NA	NA
Médiane	NA	NA	6	NA	90	139	NA	0	0 %	NA	NA
Total absolu (n=15)	NA	NA	78	NA	1 042	NA	759	NA	NA	611	NA
Moyenne absolue (min; max)	NA	NA	5,2 (2;9)	1,8	69 (7;198)	NA	51 (11,96)	NA	NA	40,7 (-71;161)	129,6 % (-710 %; 88,3%)
Médiane	NA	NA	6	NA	65	NA	46	NA	NA		

*Pour ces dossiers, plus de 99 % des écarts peuvent être expliqués par les ordonnances externes.

CMD = Catégorie majeure de diagnostic; DRG = diagnostic regroupé pour la gestion.

Tableau II : Profil des coûts des médicaments et écarts entre le dossier pharmacologique (GesPharx^{MD}) et Magic^{MD} ainsi qu'entre GesPharx^{MD} et le dossier médical

N° de dossier	Coût dans Gespharx ^{MD}	Coût dans Magic ^{MD}	Coût dans dossier médical	% écart entre Gespharx ^{MD} et Magic ^{MD}	Codes des problèmes*	% écart entre Gespharx ^{MD} et le dossier médical
1	152,69 \$	177,36 \$	119,50 \$	-16,2 %	2, 4, 6, 3	21,7 %
2	18,30 \$	3,14 \$	62,58 \$	82,8 %	1	-242 %
3	198,69 \$	201,42 \$	174,26 \$	-1,4 %	7	12,3 %
4	337,32 \$	307,57 \$	281,72 \$	8,8 %	5, 8	16,5 %
5	28,40 \$	29,69 \$	19,10 \$	-4,5 %		32,7 %
6	168,89 \$	171,76 \$	75,86 \$	-1,7 %		55,1 %
7	6,74 \$	6,34 \$	37,06 \$	5,9 %		-449,9 %
8	214,15 \$	193,68 \$	177,84 \$	9,6 %	1, 2	17,0 %
9	189,79 \$	168,14 \$	150,95 \$	11,4 %		20,5 %
10	1 232,76 \$	979,23 \$		20,6 %	1	
11	2 426,54 \$	1 058,54 \$		56,4 %	5, 2	
12	190,75 \$	191,17 \$	127,54 \$	-0,2 %		33,1 %
13	508,18 \$	930,98 \$	259,26 \$	-83,2 %	2, 4	49,0 %
14	60,99 \$	322,75 \$	8,07 \$	-429,3 %	4	86,8 %
15	54,04 \$	54,82 \$	53,86 \$	-1,4 %	4	0,3 %
16	3,88 \$	3,71 \$	17,63 \$	4,4 %		-354,4 %
17	680,19 \$	691,82 \$	903,21 \$	-1,7 %	3	-32,8 %
18	34,96 \$	36,15 \$		-3,4 %		
19	52,60 \$	52,25 \$		0,7 %		
20	973,92 \$	95,29 \$		90,2 %	1	
21	13 699,85 \$	21 931,75 \$		-60,1 %	7, 1, 2, 3	
22	462,10 \$	520,40 \$		-12,6 %	3, 1, 2	
23	1 271,08 \$	1 334,07 \$		-5,0 %	2	
24	438,54 \$	430,59 \$		1,8 %		
25	95,16 \$	88,25 \$		7,3 %		
26	1 582,93 \$	1 512,96 \$		4,4 %	1	
27	19,41 \$	17,72 \$		8,7 %		
28	1 937,70 \$	683,13 \$		64,7 %	1	
29	61,21 \$	60,62 \$		1,0 %	5	
30	3 348,01 \$	650,59\$		80,6 %	6	
Total (n=30)	30 449,77 \$	32 905,89 \$	NA	NA		NA
Moyenne absolue (min; max)	1 014,99 \$ (3,88 \$;13 699,85 \$)	1 096,86 \$ (3,14 \$;21 931,75 \$)	NA	36 % (-429,3 %;90,2 %)		NA
Médiane	189,79 \$	191,17 \$	NA	8 %		NA
Total (n=15)	2 813,00 \$	NA	2 468,44 \$	NA		NA
Moyenne absolue (min; max)	187,53 \$ (3,88 \$; 680,19 \$)	NA	164,56 \$ (8,07 \$;903,21 \$)	44,2 % (-429,3 %;82,8 %)		94,9 % (-449,9 %;86,8 %)
Médiane	168,89 \$	NA	119,50 \$	5,9 %		32,8 %

*Les problèmes sont présentés par ordre décroissant d'importance des coûts et on doit se référer au tableau III pour leur description.

NA = non applicable

Tableau III : Principaux problèmes liés aux coûts produits par Magic^{MD} à partir du dossier pharmacologique (GesPharx^{MD})

Code	Problématique	Description	Nombre de dossiers patients affectés
1	Préparations magistrales	Plusieurs de ces préparations ne sont pas importées dans Magic ^{MD} . Comme GesPharx ^{MD} ne leur attribue aucun coût (parce qu'elles sont traitées dans un système maison), celles-ci ne peuvent être prises en compte.	9
2	Ordonnances externes	Des ordonnances saisies et dispensées au moyen du module externe de GesPharx ^{MD} , généralement au congé de l'hôpital, s'ajoutent à celles reçues lors de l'épisode de soins.	7
3	Erreur de format	Lorsque plusieurs formats d'un médicament ayant la même teneur sont disponibles, le référentiel de coût au format, mg ou mL est unique et ne tient pas forcément compte des variations unitaires de prix selon le format (p. ex. cette erreur a notamment été observée pour le sulfate de magnésium, où le coût d'une fiole de 50 mL est comptabilisé au lieu de celui d'une fiole de 10 mL).	5
4	Erreur de l'unité de mesure	GesPharx ^{MD} utilise la plus petite unité de mesure. Ainsi, la dose de mesna qui est prescrite en grammes est interprétée en milligrammes et ceci sous-estime son coût réel. Pour certaines vitamines, la quantité est interprétée en nombre de bouteilles alors qu'il s'agit en fait d'un nombre de mL, ce qui a pour effet de surestimer le coût réel. Pour le lactulose, le nombre de seringues est interprété comme un nombre de mL, ce qui sous-estime son coût.	4
5	Coûts manquants	Pour les médicaments suivants (excluant les préparations magistrales), aucun coût n'a été attribué : certaines préparations ophtalmiques (prednisolone, homatropine, etc.), prégabaline, voriconazole et solution de cholécalférol. Ceci est dû au fait que ce coût n'est pas disponible dans GesPharx ^{MD} en raison d'erreurs de codification ou d'ajout de produits en cours d'exercice financier.	4
6	Code divers (999999)	Ce code est utilisé pour saisir une ordonnance pour laquelle aucun médicament n'a été créé dans la table de médicaments. Toute ordonnance pour ces médicaments ne permet pas de capturer les coûts. De fait, ces médicaments ne sont pas reconnus par Magic ^{MD} et aucun coût ne leur est attribué.	3
7	Divers	Un coût est encore attribué à certains vaccins sur les fiches médicaments bien que ceux-ci, étant pris en charge par le Programme d'immunisation du Québec, soient maintenant gratuits. Le coût de l'amphotéricine b liposomale (Ambisome ^{MD}) produit par Magic ^{MD} est le double du coût réel, et ceci a un impact significatif en raison du coût élevé du produit. Ceci s'explique par le fait que, pour l'achat d'une fiole, le fabricant en retourne une seconde et ceci se reflète dans la fiche médicament.	2
8	Médicament non exporté	On note qu'un médicament (acyclovir) n'a pas été exporté vers Magic ^{MD} bien qu'il soit inscrit à l'un des dossiers pharmacologiques analysés. Aucun problème n'a été décelé pour ce même médicament dans les autres dossiers de notre échantillon.	1

population hospitalisée, cet écart pourrait représenter la somme de 560 000 \$. Par contre, pour près de deux tiers des épisodes, l'écart absolu sur le plan des coûts demeure inférieur à 10 %, et ce, même sans ajustement qui tienne compte des ordonnances externes. Les écarts significatifs de coûts mis en évidence pour certains des épisodes présentés résultent de diverses problématiques identifiées au tableau III. Souvent, plusieurs causes tendent à expliquer les écarts de coûts significatifs décelés lors de certains épisodes de soins, l'une d'elles étant le prix élevé de la molécule.

Discussion

Il existe peu de publications traitant de la qualité des données sur les coûts en pharmacie hospitalière. Pourtant, il existe un besoin urgent de disposer de ce type d'information, non seulement à des fins de planification budgétaire, mais aussi pour la mise en contexte des coûts en fonction des résultats cliniques.

Il a été démontré que l'établissement des coûts hospitaliers sur la base des APR-DRG (diagnostics regroupés pour la gestion applicables à tous les patients, précisés et revus) n'est pas adéquat, en particulier pour des populations nécessitant des soins spéciaux. De fait, des auteurs ont démontré que l'élaboration du trajet clinique, comme unité de coût, comporte des avantages. Ils ont évalué cette stratégie à partir d'un algorithme clinique et de données d'utilisation des services tenant compte du diagnostic et du traitement⁷. Au Canada, certains hôpitaux ont participé à l'élaboration d'une méthodologie de coût de revient par épisode de soins développée par l'OCCI (Ontario Case Costing Initiative). Cette démarche visait à assurer la qualité et l'uniformité des données afin de servir à l'amélioration du financement des hôpitaux⁸. Par contre, les établissements pédiatriques ne sont pas tenus d'y participer, notamment en raison des limites inhérentes à la spécialité pédiatrique. En pharmacie, il existe des initiatives privées (p. ex. Brogan, Hay Group) visant à comparer les coûts, mais les résultats de ces exercices ne sont pas publics. Depuis 1985, le comité sur la pharmacie hospitalière canadienne publie les résultats d'une enquête menée auprès des établissements de santé de 100 lits ou plus, comportant au moins 50 lits de soins de courte durée⁹. Selon cette enquête, moins de la moitié des établissements sondés arrivent à fournir des données agrégées pour chaque catégorie de patients nécessitant des soins coûteux (p. ex. greffe de moelle osseuse, soins intensifs, oncologie).

Cette étude descriptive met en évidence des écarts entre les résultats tirés du dossier médical, du dossier pharmacologique et du système d'aide à la gestion de l'information. Il n'est pas surprenant que ces écarts soient attribuables à des **problèmes d'intégration de systèmes** (p. ex. la gestion des préparations magistrales, de la dispensation des médicaments des réserves d'étages et de

la préparation de l'alimentation parentérale est effectuée par différents systèmes qui ne sont pas intégrés pleinement au dossier pharmacologique), à des **problèmes de gestion de l'information** (p. ex. la saisie d'ordonnances de médicaments non inscrits au formulaire ou achetés lors de ruptures d'approvisionnement et dont la fiche n'a pas encore été générée dans la base de données), à des **problèmes d'ordre technique** (p. ex. difficulté d'attribuer un coût à une fraction d'un contenant, remise de fabricants qui fausse le coût réel imputé au moment de la transaction, etc.) et à des **erreurs humaines** (p. ex. mauvaise unité de mesure, coûts manquants).

Alors que cette analyse revêt un caractère anecdotique et technique, elle révèle un problème très préoccupant auquel sont confrontés les départements de pharmacie. Dans la perspective d'un dossier santé électronique et de la mise en place d'un financement basé sur la nature et l'intensité des clientèles desservies, il est pressant de réfléchir à un modèle de prise en charge des coûts par épisode de soins, particulièrement pour les situations générant des écarts significatifs.

À la lumière de cette analyse, l'équipe de recherche a identifié les correctifs suivants : a) intégration des activités de préparations magistrales au dossier pharmacologique en transférant la mention des activités du système maison à GesPharx^{MD} ; b) genèse périodique d'un fichier de prix (au format, au mg et au mL) à partir du système de gestion des stocks (GRM-Espresso^{MD}) pour alimenter GesPharx^{MD} ; c) identification et impression périodique de rapports de validation afin d'identifier les écarts de quantités et de coûts ; d) traitement distinct des épisodes externes dans Magic^{MD} afin de ne pas attribuer des coûts de médicaments externes aux hospitalisations.

Cette évaluation pilote comporte certaines limites. Les résultats spécifiques quant aux écarts observés ne peuvent être généralisés à un autre établissement ou même à des clientèles spécifiques de notre établissement. Toutefois, elle illustre l'importance de valider périodiquement les profils de coûts de médicaments afin d'assurer la cohérence des données entre le dossier médical, le dossier pharmacologique et les systèmes d'aide à la prise de décision. Le cadre pilote se limite à un petit nombre d'observations, en particulier en ce qui concerne le dossier médical. Toutefois, cette validation peut requérir davantage de ressources que celles qui avaient été allouées dans le cadre de la présente étude. Par ailleurs, quels que soient le cadre réglementaire et les systèmes en place, cette étude pilote met en évidence l'importance de valider la nature des données échangées entre deux systèmes pour s'assurer de leur exactitude, de leur pertinence et de leur représentativité. Cette analyse ne permet d'apprécier que l'impact sur les coûts des médicaments et non sur les coûts des ressources humaines. Enfin, les écarts décelés ne sont pas mis en perspective par rapport à l'ensemble des coûts des médicaments.

Conclusion

Il existe peu de données sur les écarts de coûts des médicaments entre le dossier médical, le dossier pharmacologique et les systèmes d'aide à la gestion de l'information clinique. Cette étude pilote descriptive illustre des écarts significatifs entre ces trois sources de données et permet d'expliquer ces écarts. Dans le cadre de cette validation, une approche systématique visant à limiter ces écarts dans une perspective de calcul du coût des médicaments par épisode de soins est également proposée. Une étude à plus large échelle ciblant une pathologie coûteuse ou fréquente pourrait permettre de mieux comprendre l'ampleur des écarts potentiels. L'introduction de cabinets décentralisés dans le cadre de la mise à niveau du circuit du médicament représente une piste de solution pour une meilleure description et imputation des coûts par épisode de soins.

Remerciements

D. Hanfield de MédiaMed Technologies

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières

Chef du Département de pharmacie

Hôpital Sainte-Justine

3175, Chemin de la Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4931, poste 5053

Télécopieur : 514 345-4820

Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Dépenses de santé- Médicaments. Dépenses en médicaments au Canada de 1985 à 2007. http://secure.cihi.ca/cihiweb/dispPage.jsp?cw_page=media_15may2008_f (site visité le 13 juin 2008).
2. MédiaMed Technologies. Produits et services- MAGIC 5.0. <http://www.media-medtech.com/produitsEtServices/produit.php?produitID=3> (site visité le 8 juin 2008).
3. Lemay A, Poulin MC, Carle J, Bilodeau R. Une évaluation novatrice de la qualité-performance de la gestion du médicament dans un CHU. Ruptures, revue transdisciplinaire en santé 2005;10:28-43.
4. Bédard D, Bastien R, Brown B, Chicoine JP, Deschênes L, Fillion M et coll. La budgétisation et la performance financière des centres hospitaliers : rapport du Comité sur la réévaluation du mode de budgétisation des centres hospitaliers de soins généraux et spécialisés. Québec, Ministère de la santé et des services sociaux 2002; 34 pages (rapport: C-Q/ S 2 A1 A29/ R44- R2).
5. Bussières JF, Ericksson L, Lebel D, Touzin K, Brassard P, Brophy J. Évaluation de la capacité d'extraire des données provenant des progiciels en pharmacie d'établissement. *Pharmactuel* 2008;41:80-6.
6. Bussières JF, Cournoy A, Lebel D, Laflamme C, Durand C. Exploration et modèle d'analyse de ratios de coûts de médicaments par indicateurs de volumes d'activités en établissement de santé. *Pharmactuel* 2002;35:91-101.
7. Feyrer R, Rösch J, Weyand M, Kunzmann U. Cost unit accounting based on clinical pathway: a practical tool for DRG implementation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53:261-6.
8. Ontario Case Costing Initiative (OCCI). The OCCI's case costing methodology. <http://www.occi.com/> (site visité le 6 juin 2008).
9. Hall K, Bussières JF, Lefebvre P, Harding J, Babich M, Johnson N et coll. Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 2005-2006. <http://www.lillyhospitalsurvey.ca> (site visité le 13 juin 2008).

Abstract

Objective : The aim of this pilot study was to ascertain the validity of data on medications administered during a patient's hospital stay as well as their respective costs considering data extracted from the pharmacy management information systems and further integrated into Magic®.

Methods : Data on medications dispensed during 30 selected hospitalization cases were collated based on the pharmacological profile. These data were analyzed and compared with the data extracted from Magic®. Data on actual doses administered during the hospital stay were also gathered based on the medical charts for 15 of these hospitalization cases. Pharmacy costs were calculated based on the pharmacological profile and on the medical chart. These costs were compared with costs extracted from Magic®.

Results : Differences between quantity units for medications dispensed according to the pharmacological profile and exported towards Magic® were identified for one third of the files. However, this difference is mainly explained by outpatient prescriptions. Although the difference in costs is highly variable, it remains below 10% for almost two-third of the hospitalization cases. For the comparison between the pharmacological profile and the medical chart, the differences in costs are significant for almost all the files.

Conclusion : In this analysis, the sources of variation between results from the pharmacological profile, the medical chart and a management information system were identified. Corrective actions to minimize such variation are described.

Key words : management information system, medication costs, hospital costs, Magic

Les allergies croisées aux antibiotiques : comment s'y retrouver?

Hélène Paradis, Daniel J.G. Thirion, Luc Bergeron

Résumé

Objectif : Le regroupement des pharmaciens en infectiologie de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec a rédigé un manuscrit ayant pour objectif d'améliorer la compréhension des allergies croisées afin de permettre au clinicien d'optimiser le choix de l'antibiothérapie pour le patient.

Sources des données et sélection des études : Une revue de la littérature scientifique a été effectuée à l'aide de PubMed. Les études cliniques, les revues systématiques et les méta-analyses portant sur les allergies croisées aux médicaments ont été examinées.

Analyse des données : Cet article présente un résumé de la pathophysiologie, une description des étapes d'évaluation et des facteurs de risque des allergies médicamenteuses ainsi qu'un aperçu des tests cutanés disponibles pour dépister les réactions aux antimicrobiens. Il décrit ensuite l'allergie croisée pour chacune des classes d'antibiotiques. Un tableau résume les différentes classes afin de faciliter l'identification des problèmes lors de la prise en charge des patients allergiques aux antimicrobiens.

Conclusion : Le risque d'allergies croisées entre antibiotiques d'une même classe est élevé et, de façon générale, l'administration d'un antibiotique à un patient allergique à un médicament de la même classe est contre-indiquée. La complexité entourant les allergies croisées varie d'une classe à l'autre et nécessite souvent une approche individualisée. La mise au courant auprès des patients et des professionnels de la santé reste essentielle à une bonne prise en charge des infections touchant le patient allergique.

Mots clés : allergie croisée, agents antibactériens, antibiotiques, hypersensibilité médicamenteuse

Introduction

Lorsqu'un patient mentionne avoir développé une allergie à la suite de la prise d'un médicament, peu d'outils sont disponibles pour permettre d'établir un diagnostic fiable d'allergie. Sans évaluation complète, le patient se verra souvent attribuer l'étiquette « allergique à ». Combien de patients reçoivent de la vancomycine durant les soins périopératoires en raison d'une « allergie à la pénicilline » ? S'agit-il d'une allergie réelle ? Seulement 5 à 20 % des patients rapportant une allergie à la pénicilline sont réellement allergiques lorsque cette information est

validée à l'aide d'un test cutané^{1,2}. Les conséquences cliniques liées à cette étiquette peuvent être importantes. Elles forcent le clinicien à envisager des options thérapeutiques probablement moins efficaces, comportant plus d'effets secondaires et parfois plus coûteuses. Cet article a été écrit dans le but d'améliorer la compréhension des allergies croisées afin de permettre au clinicien d'optimiser le choix de l'antibiothérapie pour le patient. Il a nécessité une revue de la littérature scientifique au moyen de PubMed. Les auteurs ont pris en compte les études cliniques, les revues systématiques et les méta-analyses portant sur les allergies croisées aux médicaments. Ce travail est un complément au tableau sur les allergies croisées (tableau I) créé par le regroupement des pharmaciens en infectiologie de l'A.P.E.S. (Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec) (<http://www.apesquebec.org>).

L'allergie (ou hypersensibilité) est une réaction médicamenteuse imprévisible. Elle n'est habituellement liée ni à la dose ni à l'action pharmacologique du médicament^{3,4}. Elle compte pour environ 6 à 10 % de toutes les réactions indésirables médicamenteuses⁵.

Les antibiotiques sont parmi les classes de médicaments le plus souvent impliquées dans les réactions allergiques. Les classes d'antibiotiques les plus souvent associées à des réactions allergiques sont les pénicillines, les céphalosporines, les sulfamidés et les macrolides. Les autres antibiotiques, même s'ils sont plus rarement mis en cause, peuvent également être à l'origine de réactions allergiques⁵.

Hélène Paradis, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital général du Lakeshore

Daniel J.G. Thirion, M.Sc., Pharm.D., FCSHP, est pharmacien au département de pharmacie du Centre universitaire de Santé McGill et professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Luc Bergeron, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien au CHUL du CHUQ et professeur de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval

pour le regroupement des pharmaciens en infectiologie de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Avec la collaboration de Sylvie Carle, B.Pharm., M.Sc.; Carole Delorme, B.Pharm., M.Sc.; François Giguère, B.Pharm., M.Sc.; Lysanne Sénécal, B.Pharm., M.Sc.; Nancy Sheehan, B.Pharm., M.Sc.; Isabelle Tremblay, B.Pharm., M.Sc.; Michel Savoie, B.Pharm., M.Sc.; Stéphane Gagnon, B.Pharm., M.Sc.

Tableau I : Classes d'antibiotiques et allergies croisées

Aminosides	Amikacine Gentamicine Néomycine* Nétilmicine Paromomycine Streptomycine Tobramycine	
Quinolones	Ciprofloxacine (Cipro ^{MD}) Gatifloxacine (Tequin ^{MD}) Lévofloxacine (Levaquin ^{MD}) Moxifloxacine (Avelox ^{MD}) Norfloxacine Ofloxacine (Floxin ^{MD}) Acide nalidixique (NegGram ^{MD})	
Sulfamidées et associations	Dapsone Sulfadiazine (Coptin ^{MD} PO, Flamazine ^{MD} crème) Sulfisoxazole / érythromycine (Pediazole ^{MD}) Triméthoprim-sulfaméthoxazole ou TMP-SMX (Septra ^{MD}) Sulfacétamide*	
Macrolides et dérivés	Azithromycine (Zithromax ^{MD}) Clarithromycine (Biaxin ^{MD}) Erythromycine Sulfisoxazole / érythromycine (Pediazole ^{MD}) Télithromycine (Ketek ^{MD})	
Tétracyclines	Déméclocycline (Declomycin ^{MD}) Doxycycline (Vibra-Tabs ^{MD}) Minocycline (Minocin ^{MD}) Tétracycline	
β-Lactamines	Pénicillines, dérivés et associations	Pénicilline G, V Ampicilline Amoxicilline Amoxicilline-clavulanate (Clavulin ^{MD}) Cloxacilline Pipéracilline-tazobactam (Tazocin ^{MD}) Pipéracilline Pivampicilline (Pondocillin ^{MD}) Ticarcilline-clavulanate (Timentin ^{MD})
	Céphalosporines	Céfaclor Céfadroxil (Duricef ^{MD}) Céfazoline Céfépime (Maxipime ^{MD}) Céfixime (Suprax ^{MD}) Céfotaxime (Claforan ^{MD}) Céfoxitine Cefprozil (Cefzil ^{MD}) Ceftazidime Ceftriaxone (Rocephin ^{MD}) Céfuroxime (Zinacef ^{MD} IV, Ceftin ^{MD} PO) Céphalexine
	Carbapénèmes	Ertapénem (Invanz ^{MD}) Imipénem-cilastatine (Primaxin ^{MD}) Méropénem (Merrem ^{MD})
Autres antibiotiques	Acide fusidique (Fucidin ^{MD}) Clindamycine (Dalacin ^{MD} C) Fosfomycine (Monurol ^{MD}) Linézolide (Zyvoxam ^{MD}) Métroimidazole (Flagyl ^{MD}) Nitrofurantoïne (MacroBID ^{MD}) Rifampine (Rifadin ^{MD}) Triméthoprim Vancomycine (Vancocin ^{MD})	

- Si une personne est allergique à la pénicilline :
 - Risque élevé de réaction allergique en présence des antibiotiques de la même classe (pénicillines)
 - Risque d'allergie croisée avec les céphalosporines (1-10 %)
 - Allergie croisée possible avec l'utilisation de carbapénèmes (< 50 %)

- Si une personne est allergique à un antibiotique, il est fort probable qu'elle ait une réaction allergique aux autres antibiotiques de la même classe de médicaments.

- Si on soupçonne une allergie, aviser le médecin traitant. Dans le cas où l'administration d'un produit est requise pour un patient ayant des antécédents d'allergie(s), il faut avoir le matériel à disposition au chevet du malade pour gérer une réaction allergique possible. Les antécédents d'allergies à un antibiotique constituent un facteur de risque d'allergie à toute autre classe d'antibiotiques.

- Il faut faire une distinction entre intolérance (ex. : irritation gastrique, céphalées) et allergies (ex. : éruption cutanée, difficulté respiratoire) à un médicament. Une bonne description des symptômes peut vous guider.

N.B. : Les antibiotiques énumérés ci-dessus apparaissent selon leur dénomination commune suivie du nom commercial usuel. Les noms commerciaux des compagnies génériques ne sont pas inscrits, car ils sont sujets à des changements.

* Produit disponible sous la forme topique uniquement

PO : par voie orale; IV : par voie intraveineuse

Pour un patient qui a une allergie médicamenteuse connue à un antibiotique, le meilleur moyen d'éviter une réaction allergique est de ne pas prendre ce médicament, de même que les antibiotiques de la même classe pharmacologique. Généralement, on évitera certains antibiotiques d'autres classes de crainte de provoquer une allergie croisée.

Pathophysiologie

La présentation clinique d'une allergie médicamenteuse varie énormément. Elle peut se limiter à une simple urticaire localisée, se manifester par une réaction fulgurante (syndrome Stevens Johnson) ou peut même être mortelle (choc anaphylactique). Il est important de souligner que certaines réactions ne sont pas des réactions allergiques anaphylactiques même si elles en ont toutes les apparences. La connaissance de la physiopathologie des réactions allergiques est limitée, ce qui rend difficile le diagnostic de ces dernières^{3,4}.

En ce qui a trait à la classification des réactions allergiques, la classification de Gell et Coombs est la plus connue (tableau II)^{3,4}. Elle divise les réactions allergiques en quatre types. Malgré des définitions assez précises, certaines réactions ne peuvent être classifiées, puisque leurs mécanismes ne sont pas tous bien compris^{3,4}. De plus, plusieurs types de réactions peuvent coexister lors d'un même épisode d'allergie médicamenteuse.

Une sensibilisation à l'allergène préalable est nécessaire pour qu'il y ait formation d'IgE et une réaction de type I. Cette sensibilisation peut avoir été non thérapeutique, comme une exposition *in utero* ou encore l'ingestion de produits alimentaires. Lors d'une réaction de type I, le nombre de cellules éosinophiles augmente^{3,4}.

Évaluation de la réaction allergique

Le terme « allergie » possède une très large définition auprès des patients. Une description détaillée de la réaction allergique permet d'évaluer le risque réel de réaction s'il y a une réexposition (tableau III)³. Toutefois, il est important de mentionner que même une description détaillée ne peut permettre d'éliminer avec certitude une réaction de type I (soit médiée par les IgE). Ainsi, un doute persiste lors de l'administration subséquente du médicament impliqué. De plus, la prise de plusieurs médicaments à la fois peut rendre le diagnostic d'allergie plus difficile. Les antécédents du patient permettent souvent de mettre en évidence un effet secondaire prévisible plutôt qu'une réaction allergique. En cas de doute, il est préférable de considérer une solution de remplacement. Pour établir un diagnostic précis, un spécialiste devra faire une évaluation du patient, comportant au besoin des tests cutanés. La question qui reste toujours en suspens est de savoir si le patient a réellement subi

Tableau II. Classification des réactions d'hypersensibilité selon Gell et Coombs^{3,4}

	Type de réaction	Délai d'apparition	Mécanisme immunologique	Commentaires
Type I	Immédiate	0 à quelques heures	IgE	Anaphylaxie Angioedème/Hypotension/arythmie Asthme Urticaire
Type II	Cytotoxique	Environ 6 heures	IgG-IgM	Maladie auto-immune Leucopénie Anémie hémolytique Thrombocytopénie Néphrite Incompatibilité fœto-maternelle, transfusionnelle Vasculite
Type III	Complexe immunitaire	24 heures à 3 semaines	IgG-IgM	Glomérulonéphrite Maladie sérique « Serum sickness » Néphrite interstitielle Fièvre Vasculite
Type IV retardée	Hypersensibilité retardée	> 48-72 h	Cellule T	Dermatite de contact
Type IV idiopathique		Variable	Inconnu	Syndrome Stevens-Johnson, Dermatite exfoliative Nécrolyse épidermique toxique Infiltration pulmonaire (nitrofurantoïne) Fièvre médicamenteuse Rash aux aminopénicillines

Tableau III : Composantes importantes lors de la recherche d'antécédents d'allergie chez un patient^{42,43}

Éléments essentiels lors de l'entretien	Commentaires
1- Identifier le médicament en cause	- Il est parfois difficile de répondre à cette question, puisque plusieurs médicaments peuvent être présents lors de la réaction. - Y a-t-il eu des ajouts récents ? Vérifier les médicaments en vente libre, y compris les produits naturels.
2- Obtenir une description précise de la réaction allergique	- Nature de la réaction (rash, difficulté respiratoire, etc.). - Gravité de la réaction. - Cette réaction est-elle déjà survenue en l'absence de l'agent en cause ?
3- Chronologie de l'événement	- Âge du patient au moment de la réaction. Le temps écoulé depuis la réaction est important, puisque certaines allergies, comme celles à la pénicilline, peuvent disparaître avec le temps. - Délai d'apparition depuis la première/dernière prise du médicament impliqué. Si la réaction survient > 72 heures après l'administration, elle ne serait pas causée par les IgE. - Effet de l'arrêt du médicament sur la réaction. - Traitement de la réaction, arrêt ou hospitalisation.
4- Vérifier la prise d'autres médicaments depuis la réaction	- Rechercher la prise de médicaments de la même classe ou d'une classe apparentée à un autre moment. Certains patients rapportent une allergie à la pénicilline mais tolèrent un traitement à l'amoxicilline.
5- Indication du médicament ou pathologies concomitantes	- Les symptômes d'une maladie sous-jacente peuvent être faussement attribués au médicament, par exemple, une éruption cutanée au tronc lors d'une pharyngite à streptocoques traitée à la pénicilline. Il faut aussi porter une attention aux pathologies associées, comme les réactions d'hypersensibilité au triméthoprim/sulfaméthoxazole (TMP/SMX) chez les patients atteints de VIH et l'ampicilline chez les patients atteints de mononucléose par exemple.

IgE : immunoglobuline E; TMP/SMX : triméthoprim/sulfaméthazone; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

une réaction due à une allergie croisée ou s'il a tout simplement développé une allergie à un nouvel antibiotique. Un mécanisme de réaction croisée n'est pas toujours en cause et l'allergie pourrait provenir d'une prédisposition génétique⁶.

Facteurs de risques associés à une allergie médicamenteuse

Les patients ayant des antécédents d'atopie ne courent pas plus de risques de développer une réaction allergique, mais celle-ci risque d'être plus grave. Les adultes de 20 à 49 ans sont plus exposés à ce risque que les enfants et les personnes âgées, et les femmes le sont plus que les hommes. L'utilisation de la voie d'administration intraveineuse comporte des risques plus importants que la voie topique et per os respectivement. De plus, on a rapporté que l'utilisation intermittente et répétée de l'antibiotique est plus sensibilisante qu'une utilisation continue⁷.

Les antécédents du patient sont essentiels, mais même sans précédents du même genre, on ne peut jamais exclure totalement l'allergie. Il est donc important d'évaluer les risques associés à l'antibiotique qui fait craindre une allergie croisée. Dans le doute, il est préférable d'éviter l'administration de l'antibiotique et de choisir une option de remplacement appropriée.

La décision de redonner un antibiotique de la même classe que celui qui avait provoqué une réaction autrefois ou d'administrer un antibiotique d'une classe apparentée, sur la simple base d'un questionnaire, est critiquée par certains auteurs, même si la réaction était bénigne. On peut faire le test cutané ou de provocation orale pour déterminer l'allergie du patient. Selon le cas, on devra prendre en considération une thérapie de désensibilisation.

Les tests d'allergie aux antibiotiques

Différents tests sont possibles pour établir le diagnostic d'une allergie aux antibiotiques. Cependant, depuis le retrait du polylysine penicilloyl (Prépen^{MD}) du marché en 2004, aucun test standardisé n'est disponible pour la réalisation de tests cutanés. La principale limite à l'interprétation des tests est l'ignorance de la sensibilité et de la spécificité de ceux-ci pour la plupart des médicaments^{8,9}. Un test cutané négatif à un médicament ne devrait pas être le seul critère pour éliminer le diagnostic d'allergie. Par ailleurs, un test cutané positif devrait toujours être interprété à la lumière des antécédents cliniques du patient⁸. Dans ce cas, le patient devrait recevoir des conseils sur les mesures à prendre pour éviter une nouvelle exposition au médicament en cause ainsi que sur le risque de réaction croisée avec d'autres médicaments de la même famille. Avant d'entreprendre des tests d'al-

lergie, le clinicien devrait s'interroger sur la nécessité de ces tests et sur l'importance réelle pour la santé du patient de connaître la cause de la réaction présentée^{8,9}. Le choix des tests à réaliser sera habituellement dicté par le type de réaction, soit immédiate (induite par les IgE) ou retardée (induite par les lymphocytes T)^{8,9}. Certains facteurs peuvent influencer la réaction de l'organisme lors des différents tests (médicaments, maladie), et il est important d'en tenir compte avant de débiter⁸.

Le test percutané (aussi appelé *prick test*) est réalisé en piquant la peau avec une aiguille stérile à travers une goutte d'allergène déposée sur l'avant-bras. La réaction débute généralement en cinq minutes et atteint son maximum après 20 à 30 minutes⁸⁻¹⁰. Il est possible d'utiliser une goutte de préparation injectable ou même un comprimé dilué dans un peu de sérum physiologique¹⁰. Cette technique sûre et simple à réaliser est couramment utilisée en allergologie, entre autres pour le diagnostic des allergies alimentaires et respiratoires. Elle permet la mise en évidence des réactions allergiques induites par les IgE, mais est modérément sensible pour détecter les réactions aux médicaments^{3,8,10}.

Dans le cas d'une réaction négative au test percutané, on peut réaliser un test par injection intradermique qui permet une lecture rapide^{8,10}. On injecte dans le derme de 0,02 à 0,05 mL de solution d'allergène à concentration variable pour produire une papule de 3 à 5 mm de diamètre^{8,10}. La réalisation de ce test nécessite absolument une préparation injectable du médicament à tester. La lecture est possible après 20 à 30 minutes et on augmente la concentration du médicament après chaque lecture s'il y a absence de réaction. Ce test est plus sensible que le test percutané, mais comporte des risques de résultats faussement positifs par irritation et peut aussi entraîner, dans de rares cas, une réaction systémique^{8,11}. On peut aussi réaliser le test par injection intradermique pour diagnostiquer une allergie dite tardive (qui n'est pas causée par les IgE)^{8,11,12}. Dans ce cas, la lecture sera réalisée 48 à 72 heures après l'injection, voire même après sept jours^{8,11,12}.

On utilise le test épicutané (ou *patch test*) pour la révélation des hypersensibilités retardées de type IV (médiation par les lymphocytes T)^{8,12,13}. Ce type de test est la méthode de référence pour le diagnostic des allergies de contact en dermatologie¹³. L'allergène est d'abord dispersé dans un véhicule. Il s'agit le plus souvent de gelée de pétrole blanche^{12,13}. Par la suite, à l'aide de bandes adhésives spéciales, l'allergène est appliqué dans le dos du patient pendant 24 à 48 heures. La lecture des résultats est faite après 48 et 72 heures, parfois plus selon les besoins^{3,8,12,13}. Dans le cas d'un érythème pigmenté fixe, on réalisera plutôt le test épicutané sur le site de la lésion pour diagnostiquer cette réaction précise^{14, 15}.

Finalement, si toutes les épreuves cutanées sont né-

gatives, il est possible de procéder à un test de provocation orale^{3,11,16}. C'est l'épreuve ultime, puisque si aucune réaction ne survient, le patient pourra généralement recevoir à nouveau le médicament de façon sûre. On doit administrer le produit suspect à très faible dose et sous supervision médicale étroite. Par la suite, on augmente la dose graduellement, en deux et jusqu'à six étapes, pour atteindre une dose thérapeutique^{3,16}. L'intervalle entre chaque dose peut varier entre 30 et 60 minutes, parfois un peu plus selon la gravité de la réaction antérieure ou la rapidité de son apparition^{11,17}. Cette procédure diffère de la désensibilisation, puisque le but n'est pas de faire développer au système immunitaire une tolérance à un médicament en présence d'une vraie allergie, mais bien d'éliminer l'allergie comme diagnostic en présence d'un doute sérieux^{3,16}. Le test de provocation orale comporte certains risques, puisque la réaction originale pourrait survenir à nouveau¹⁷. Par contre, comme on administre environ l'équivalent d'une dose en quelques heures, les symptômes sont habituellement plus courts et plus légers que la réaction d'origine¹⁷⁻²⁰.

Dans le cas de réactions graves, tels le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique, le risque de réactivation de la réaction doit être pris très au sérieux et est souvent considéré comme une contre-indication à l'administration d'un test de provocation orale et parfois même aux injections intradermiques^{8,16,20}.

Allergie croisée : pénicillines

La structure de base des pénicillines est constituée d'un noyau bêta-lactame et d'un noyau thiazolidine. L'acide 6-aminopénicillanique (cycle thiazolidine lié au cycle bêta-lactame) est le noyau de base des pénicillines. Il peut être substitué par acylation sur sa fonction aminée pour donner naissance à des dérivés. Sur la base de la nature des substituants et du spectre antibiotique, on distingue quatre sous-groupes de pénicillines : les benzylpénicillines, les pénicillines résistantes aux pénicillinases, les aminopénicillines et les pénicillines anti-pseudomonales (carboxypénicillines et acyluréidopénicillines). Les benzylpénicillines sont des pénicillines naturelles tandis que les autres sous-groupes sont semi-synthétiques^{4,5}.

La pénicilline est la cause la plus fréquente d'anaphylaxie associée à un médicament et compte pour environ 75 % des décès par anaphylaxie aux États-Unis^{4,5}. L'hypothèse veut que ces réactions allergiques trouvent leur origine dans l'instabilité chimique relative des pénicillines. Leurs produits de dégradation (pénicilloyl-) se lieraient de façon covalente aux protéines plasmatiques et constitueraient ainsi des haptènes²¹.

Même si une réaction anaphylactique peut se produire avec tous les antibiotiques, seule la fréquence des cas associés à la pénicilline est bien décrite (0,0001-0,0002 %)¹⁶. Environ 10 % des patients rapportent une allergie à la

pénicilline, mais lorsqu'on évalue les antécédents du patient, on constate qu'approximativement 90 % de ceux-ci ne sont pas réellement allergiques à ce médicament et le tolèrent bien. Cette différence peut être attribuée à divers facteurs, comme la maladie sous-jacente, une erreur de diagnostic au départ et aussi à la perte de sensibilité avec le temps aux réactions de type 1³. Par exemple, on a rapporté que 80 % des patients ayant eu une anaphylaxie à la pénicilline n'ont plus de réaction 10 ans plus tard³. Le mécanisme responsable de la réaction allergique et aussi de la réaction croisée possible entre différentes pénicillines semble être non seulement lié au noyau bêta-lactame mais aussi à la chaîne latérale. Lorsque le test cutané est négatif, la pénicilline peut être réadministrée avec peu de risque de réaction de type 1.

Les patients allergiques à la pénicilline doivent être considérés comme étant allergiques à toutes les pénicillines semi-synthétiques. Donc, si un patient est allergique à une pénicilline, il ne devrait pas recevoir d'antibiotique de type pénicilline à moins qu'un test cutané soit négatif.

Allergies croisées : céphalosporines

Les céphalosporines peuvent causer des réactions allergiques de type immédiat (médiées par les IgE), mais seraient moins allergisantes que les pénicillines². La fréquence des allergies cutanées aux céphalosporines serait d'environ 1 à 3 % et la fréquence des anaphylaxies est rare, soit 0,0001-0,1 %².

Tout comme les pénicillines, la structure chimique de base des céphalosporines est constituée d'un noyau bêta-lactame mais renferme aussi un noyau dihydrothiazine (au lieu d'un noyau thiazolidine). Les céphalosporines ont en commun un noyau acide 7-aminocéphalosporanique. Le noyau 6-aminopénicillanique des pénicillines possède un carbone supplémentaire, mais la distance séparant la fonction carboxylique de l'amide cyclique reste intacte. On distingue, à l'heure actuelle, quatre générations de céphalosporines^{2,22}.

Bien que les céphalosporines aient une structure chimique similaire à celle des pénicillines, le lien entre la structure chimique et la réponse immunologique est beaucoup moins clair avec les céphalosporines qu'avec les pénicillines². La dégradation des céphalosporines peut, par ailleurs, produire plusieurs métabolites différents, et ceci atténuerait le lien possible entre les allergies et la présence du noyau bêta-lactame. Ces métabolites ont une structure unique, pouvant induire une réponse immunologique spécifique²². Ainsi, une réaction allergique aux céphalosporines peut survenir à cause d'un déterminant commun aux céphalosporines et aux pénicillines ou encore, la réaction serait liée uniquement à la structure « haptène » de la céphalosporine²². Un test cutané positif avec la pénicilline ne permet toutefois pas de prédire la survenue de réaction allergique croisée.

Allergies croisées pénicillines/céphalosporines

Auparavant, les préparations de céphalosporines provenaient de cultures de moisissures du genre *cephalosporium*, qui pouvaient contenir des traces de pénicilline, ce qui faisait surestimer le risque de réaction croisée (pouvant aller jusqu'à 50 %). On estime actuellement l'incidence d'hypersensibilité aux céphalosporines chez un patient allergique à la pénicilline à environ 3 %, ce qui est comparable aux risques d'allergie à une céphalosporine sans antécédents d'allergie à la pénicilline^{3,22}. Le risque d'anaphylaxie après l'administration d'une céphalosporine chez un patient ayant eu une réaction allergique à la pénicilline est très faible (< 0,001 %) ⁶.

Le mécanisme par lequel l'allergie croisée entre les pénicillines et les céphalosporines se produit semble être lié au noyau bêta-lactame commun ou à une chaîne latérale identique. Cette réaction croisée résulterait partiellement de la présence des IgE dirigées contre un groupement méthyl, liant la chaîne latérale au reste de la molécule de pénicilline²². Mais dans la grande majorité des cas, c'est le noyau qui est similaire.

Si les anticorps IgE sont dirigés vers le noyau de la structure, alors il y a une réactivité croisée entre toutes les céphalosporines. Si, par contre, les anticorps existent au niveau R1 ou R2 des chaînes latérales, alors la situation est beaucoup plus complexe⁵. Une allergie croisée entre une pénicilline et une céphalosporine de troisième génération est beaucoup moins probable qu'avec une céphalosporine de première ou de deuxième génération²². La céphalosporine de première génération étant encore plus problématique, car sa structure ressemble davantage à celle de la pénicilline, à l'exception de la céfazoline qui possède une chaîne latérale différente de la pénicilline. En fait, la réaction croisée entre une pénicilline et une céphalosporine de deuxième ou de troisième génération n'est probablement pas supérieure à celle entre une pénicilline et d'autres classes d'antibiotiques²². Il faut par contre prêter attention à la céphalexine, qui a une chaîne latérale identique à l'ampicilline, et au céfadroxil, qui est très proche de l'amoxicilline²².

La fréquence des allergies croisées entre une céphalosporine de quatrième génération (céfépime) et les autres classes de céphalosporines est inconnue. Une allergie croisée pourrait survenir entre la céfépime et une céphalosporine de troisième génération, puisqu'elles ont une chaîne latérale acétyl identique (ceftriaxone, céfotaxime) ou similaire (ceftazidime). Par contre, une étude de cas rapporte qu'un patient allergique à la céfépime a bien toléré un traitement à la ceftazidime, ce qui contredit l'hypothèse qui vient d'être énoncée²³.

Que faire s'il y a des antécédents d'allergie à la pénicilline et que l'on doit prescrire une céphalosporine ?

On rapporte que 5,6 % des patients ont présenté une réaction allergique dans les 24 heures qui ont suivi le début d'un traitement avec une céphalosporine lorsque l'allergie à la pénicilline avait été confirmée par un test cutané positif, alors que seulement 1,7 % des patients présentaient une réaction allergique à la céphalosporine lorsque le test cutané à la pénicilline avait été négatif²⁴.

Si le test à la pénicilline est négatif, on pourrait prescrire une céphalosporine. Dans le cas où le test est positif, il faut envisager de prescrire un antibiotique d'une autre classe pharmacologique, donner la céphalosporine graduellement (réaction dans moins de 2 % des cas dans les 24 heures qui suivent l'administration, mais les réactions sont anaphylactiques) ou administrer une thérapie de désensibilisation du patient avec la céphalosporine en question²².

Dans l'éventualité où aucun test n'est disponible, il faut procéder avec le patient à un examen complet de ses antécédents pour évaluer le type et la gravité de la réaction. Après avoir tout de même administré la céphalosporine, on a constaté moins de 1 % de risque d'allergie, mais il existe néanmoins un risque de réaction anaphylactique²².

Que faut-il faire s'il y a des antécédents d'allergie à une céphalosporine et qu'il faut prescrire une pénicilline ?

Dans le contexte où le test cutané à la pénicilline est négatif, on peut administrer la pénicilline. Si le test cutané à la pénicilline est positif, il faut alors envisager de donner un antibiotique d'une autre classe ou pratiquer une thérapie de désensibilisation à la pénicilline^{2,22}.

En résumé, la décision d'administrer un antibiotique non bêta-lactame permet d'éviter le risque de réactions croisées mais n'est pas toujours l'option optimale en termes d'efficacité, de coût ou de potentiel de résistance. Comme le risque d'une réaction croisée entre une pénicilline et une céphalosporine est controversé et que le risque d'anaphylaxie ou d'effets indésirables aigus est très faible, certains auteurs mentionnent la possibilité d'administrer une céphalosporine à un patient allergique à la pénicilline, ayant eu une réaction légère à modérée^{6,22}. Les lignes directrices du Joint Taskforce on practice parameters ne préconisent pas cette option, mais recommandent plutôt l'utilisation d'un test cutané avant l'administration de la céphalosporine qui, par contre, est parfois plus difficile à effectuer et peut être cause de retard dans l'administration de l'antibiotique²².

Allergies croisées des céphalosporines entre elles

La fréquence des allergies croisées entre céphalosporines semble être faible. Ceci peut s'expliquer par la présence d'une chaîne latérale identique (généralement en position 7 sur le noyau bêta-lactame, comme dans le

cas de la ceftriaxone et du céfotaxime) ou similaire (ex : ceftriaxone et céfuroxime)²².

L'attitude à adopter face à un patient ayant des antécédents d'allergie à une céphalosporine demeure controversée. Plusieurs cliniciens considèrent qu'un patient présentant des antécédents d'allergie à une céphalosporine peut recevoir de façon sûre une autre céphalosporine possédant une chaîne latérale différente (ex : céfazoline et ceftazidime). Par contre, d'autres auteurs recommandent d'utiliser un antibiotique de classe différente, puisque la littérature médicale est peu abondante sur le sujet^{2,3}.

Que faire si on doit donner une céphalosporine à un patient ayant des antécédents d'allergie à une autre céphalosporine ?

Le clinicien pourrait choisir une céphalosporine qui a une structure comportant des chaînes latérales différentes ou encore faire un test cutané avec la nouvelle céphalosporine devant être administrée à une concentration non irritante de 2 à 3 mg/mL^{22,25}.

Si le test est négatif, on peut alors donner la céphalosporine en augmentant la dose de façon progressive ou prévoir une désensibilisation, puisque cette réponse n'exclut pas une hypersensibilité. Généralement, si on administre la céphalosporine de façon graduelle, la dose de départ est de 1/10 à 1/100 de la dose totale en augmentant d'environ cinq fois la dose toutes les 30 à 60 minutes jusqu'à ce qu'on atteigne la dose thérapeutique^{22,25}. Si le test est positif, il faut utiliser un antibiotique d'une classe non apparentée ou prévoir une thérapie de désensibilisation, puisque cette réponse peut être l'indice d'une réaction allergique de type IgE^{3,22}. Il est important d'ajouter qu'il n'existe pas encore de test cutané validé pour diagnostiquer une réaction croisée entre deux céphalosporines, et leur valeur prédictive est inconnue³. Bernstein et collaborateurs présentent un algorithme sur la conduite à suivre en présence d'une hypersensibilité médicamenteuse^{3,22,26}.

Allergies croisées : carbapénèmes

Les carbapénèmes sont dérivés de la thiénamycine. Leur cycle de base diffère de celui des pénicillines par la présence d'une double liaison et l'absence de soufre endocyclique. L'incidence des réactions allergiques aux carbapénèmes est en général inférieure à 3 %²⁷. L'incidence des réactions croisées entre un carbapénème et une pénicilline était de 50 % selon les rapports initiaux. Les études plus récentes avancent maintenant l'idée d'une incidence de 9 à 11 %¹. Plus spécifiquement, on a rapporté que le risque d'allergie croisée entre une pénicilline et un carbapénème est environ de 10 à 25 % si l'allergie à la pénicilline a été rapportée par le patient et de 47 % si l'allergie à la pénicilline a été confirmée par un test cutané. De plus, les réactions d'hypersensibilité à la pénicilline

rapportées il y a des dizaines d'années, lorsqu'on utilisait des substances comportant plus d'impuretés qu'aujourd'hui, pourraient être moins pertinentes de nos jours.

Différentes études rapportent l'incidence de réactions croisées avec les carbapénèmes. On retrouve une incidence de 9,5 à 25 % et ≤ 11 % lorsque l'allergie à la pénicilline est rapportée par les patients ou consignée dans les dossiers (non confirmée par un test cutané) pour l'imipénem et le méropénem respectivement²⁷⁻²⁹. Lorsque l'allergie à la pénicilline est confirmée par un test cutané (déterminants antigéniques majeurs et mineurs : MAD, mAD), l'incidence rapportée est de 47 % et de $\approx 5,2$ % pour l'imipénem et le méropénem respectivement³⁰. Finalement, les rapports révèlent que l'incidence de réactions croisées entre l'imipénem et les céphalosporines serait de ≈ 11 % lorsque l'allergie à la céphalosporine est rapportée par le patient ou mentionnée dans les dossiers (non confirmée par un test cutané)²⁷⁻²⁸.

Il n'existe aucune donnée sur le risque d'allergies croisées entre les pénicillines et l'ertapénem ; cependant, puisque la structure chimique (noyau bêta-lactame) est similaire aux pénicillines, il existe un potentiel d'incidence d'allergies croisées qui peut être comparable à celui existant en présence des autres carbapénèmes. En attendant d'avoir plus de données, on recommande d'éviter l'utilisation de l'ertapénem en présence d'antécédents d'anaphylaxie induite par les pénicillines, l'imipénem ou le méropénem.

Si un patient ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline nécessite l'administration du méropénem, Romano et collaborateurs recommandent d'effectuer un test cutané avant d'entreprendre le traitement. Un résultat négatif serait un indice de tolérance à la substance³⁰.

Les patients ayant rapporté avoir des antécédents d'allergie à la pénicilline autre que de type 1 courraient un risque modéré de développer une réaction d'hypersensibilité à un carbapénème. Ce risque serait plus élevé lorsque l'allergie à la pénicilline est rapportée par un professionnel de la santé, si le patient est allergique à plusieurs antibiotiques et si le patient a été soumis à un test cutané qui s'est révélé positif ou s'il a des antécédents d'hypersensibilité de type 1¹.

Allergie croisée carbapénème-carbapénème

Aucun cas d'allergie croisée entre l'imipénem et le méropénem n'a été rapporté dans la littérature médicale jusqu'à présent mais, si on prend en compte leur structure chimique similaire, l'allergie ne peut être exclue avec certitude. Bauer et collaborateurs rapportent le cas d'une patiente ayant eu une réaction allergique aiguë à l'imipénem (rash érythémateux maculopapulaire avec urticaire), qui a reçu sans complication du méropénem après avoir subi une thérapie de désensibilisation au méropénem selon le protocole (dose de départ de 125 mg,

surveillance pendant 15 minutes et ensuite : dose doublée toutes les 30 minutes ad 1000 mg)³¹. Gorman et collaborateurs proposent par ailleurs un protocole de désensibilisation à l'imipénem qui pourrait probablement être employé si la situation inverse survenait³².

En présence d'allergie à l'imipénem et si la condition clinique du patient exige l'emploi d'un carbapénème, on pourrait tenter l'administration de méropénem en recourant d'abord à une thérapie de désensibilisation.

Allergies croisée : monobactame

L'aztréonam est le seul antibiotique de la classe des monobactames. Il est disponible par l'intermédiaire du programme d'accès spécial aux médicaments de Santé Canada.

L'utilisation de l'aztréonam durant les dernières années confirme que les réactions allergiques à cette substance sont peu fréquentes. Selon les tests *in vitro*, cutanés et de provocation orale, il n'y aurait aucune réaction croisée entre les pénicillines et l'aztréonam³. De plus, aucune réaction croisée n'a pu être démontrée entre les céphalosporines et l'aztréonam à l'exception de la ceftazidime, qui a une chaîne latérale (groupe-R) identique à celle de l'aztréonam³. Les patients allergiques à la pénicilline ou aux céphalosporines peuvent recevoir l'aztréonam de façon sûre sauf s'ils sont allergiques à la ceftazidime.

Allergies croisées : quinolones

Les quinolones produisent des réactions d'hypersensibilité par différents mécanismes immunologiques³³. L'incidence de réactions d'hypersensibilité immédiate est de 0,4 à 2 %³⁴. Chez les patients qui développent une réaction de type immédiate (angioedème, anaphylaxie), 50 % possèdent des IgE spécifiques³³. Lors de réactions retardées, c'est-à-dire l'exanthème maculopapulaire ou hépatite, les cellules T sont directement impliquées. Certaines de ces cellules T peuvent être spécifiques à une seule ou à plusieurs quinolones^{33,35}.

Il semble y avoir un lien entre la structure de la quinolone et les réactions croisées. Certaines études démontrent le rôle important que joue le substitut en position 7 et d'autres mentionnent celui du noyau commun aux quinolones³⁴⁻³⁵. Par ailleurs, l'utilisation de tests cutanés n'est pas recommandée, puisqu'ils produisent beaucoup de faux positifs^{33,35}.

Des études *in vitro* mentionnent un risque fréquent de réaction croisée. Lors de réactions de type immédiat, un test *in vitro* a démontré que 80 % des patients présentent des IgE spécifiques à plus d'une quinolone. Lors de réactions de type « retardé », on a rapporté un taux de réactions croisées de 50 % en utilisant de la ciprofloxacine³³. Une étude portant sur la sécurité a rapporté un taux de réaction croisée de 10 % entre la gémifloxacine et

Tableau IV : Classification des sulfamidés selon leur structure chimique^{3,37}

Sulfonylarylamines	Antibiotiques	Sulfadiazine
		Sulfaméthoxazole
		Sulfisoxazole
		Sulfapyridine
Non-sulfonylarylamines	Inhibiteurs de la protéase	Amprénavir, tipranavir, fosamprenavir
	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	Acétazolamide
		Brinzolamide
		Borzolamide
		Méthazolamide
	Sulfonylurées	Chlorpropamide
		Glimépiride
		Glyburide
		Glipizide
		Tolbutamide
	Diurétiques de l'anse de Henlé	Bumétanide
		Furosémide
		Torsemide
	Thiazides	Chlorthalidone
		Diazoxide
		Hydrochlorothiazide
		Indapamide
		Métolazone
Dérivés sulfonamides	Inhibiteurs de la cyclooxygénase-2	Célécoxib
		Valdécoxib
		Lumiracoxib
	Divers	Probénécid
		Sulfasalazine
		Tamsulosine
	Antagonistes des récepteurs 5-HT ₃	Naratriptan
		Sumatriptan
	Divers	Sotalol
		Topiramate
		Ibutilide
		Zonisamide

la ciprofloxacine lors de réactions allergiques légères^{33,35}. Il est à noter que l'incidence d'éruptions cutanées augmente lors d'une exposition prolongée à la gémifloxacine (traitement de plus de 7 jours) sans pour autant que ce soit une réaction allergique.

Les patients ayant eu une réaction aiguë à une quinolone ne devraient pas recevoir une autre quinolone. Par contre, certains auteurs mentionnent qu'il serait plus sûr d'administrer une autre quinolone si la réaction est légère.

Allergies croisées : sulfamidés

Environ 1 à 3 % des patients développent une réaction allergique aux antibiotiques sulfamidés et jusqu'à 20 à 80 % chez les patients HIV positifs^{5,16,36}. Il existe trois groupes distincts de sulfamidés (SO₂NH₂). Les sulfonylarylamines (principalement les antibiotiques), les non-sulfonylarylamines et les dérivés sulfonamides³⁷. Plusieurs médicaments non antibiotiques contiennent également un dérivé sulfamidé. Le tableau IV présente des exemples de médicaments faisant partie du groupe des sulfamidés^{3,37}

Le risque d'allergie croisée entre les sulfamidés non antibiotiques et les sulfamidés antibiotiques est très controversé³⁸. Tant en théorie qu'en pratique, le risque d'allergie croisée entre ces agents est très faible. Les réactions immunes de type 1 sont surtout liées à la présence d'un anneau hétérocyclique aromatique à la position N₁ des antibiotiques sulfamidés. Cette réaction survient dans les minutes et jusque dans les trois jours qui suivent l'administration du médicament³⁶⁻³⁷. La deuxième est une réaction d'hypersensibilité susceptible d'induire de la fièvre, une réaction cutanée pouvant aller jusqu'aux réactions aiguës (syndrome Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) et une atteinte de multiples organes (hépatite, cytopénie, néphrite, détresse respiratoire), qui est liée à l'arylamine en position N₄ des antibiotiques sulfamidés³⁶⁻³⁷. Ces réactions retardées surviennent en général entre 7 et 14 jours après l'administration, mais peuvent même se manifester 21 jours plus tard. Les sulfamidés non antibiotiques sont dépourvus de ces deux composantes chimiques, ce qui fait penser à une réaction croisée fortement improbable³⁷.

L'allergie croisée entre les sulfonarylamine et les non-sulfonarylamine n'est pas appuyée par la littérature médicale. Une étude rétrospective auprès de 969 patients a démontré que le risque de réaction allergique après la prise d'un sulfamidé non antibiotique est inférieur chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à un sulfonamide antibiotique par rapport aux patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline³⁸. Une réaction allergique aux sulfamidés non antibiotiques est tout de même possible, mais cette réaction n'est pas nécessairement le signe d'une allergie croisée avec les antibiotiques, elle serait plutôt due à une prédisposition plus importante aux réactions allergiques^{37,38}. Malheureusement, les recommandations fournies par les manufacturiers ne concordent pas avec les données disponibles dans la littérature médicale, ce qui peut nuire aux soins offerts aux patients et les compromettre. Les cliniciens sont ainsi pris dans un dilemme³⁷.

Il n'existe aucune méthode bien validée pour confirmer le diagnostic d'une allergie aux sulfamidés. Le développement de tests cutanés s'est avéré impossible en raison de la complexité des haptènes présents sur les sulfamidés malgré plusieurs tentatives de développement de tests qui ont toutes échoué³⁶.

Dans le cas d'une infection nécessitant absolument un sulfamidé, plusieurs protocoles de thérapie de désensibilisation à la combinaison triméthoprim/sulfaméthoxazole sont disponibles dans la littérature scientifique. Cette technique est contre-indiquée en présence d'antécédents de réaction aiguë aux antibiotiques sulfamidés³⁶.

En résumé, une personne présentant une réaction d'hypersensibilité ou une réaction immune de type 1 à un antibiotique sulfamidé (sulfaméthoxazole, sulfisoxazole, sulfadiazine, sulfadoxine, sulfacétamide) court un risque élevé d'avoir une réaction allergique croisée à un autre antibiotique sulfamidé. Par contre, certains experts sont en faveur de l'utilisation d'une non-sulfonarylamine ou d'un dérivé sulfonamide pour un patient allergique à une sulfonarylamine dans la mesure où un suivi approprié lui est offert, lorsqu'un traitement de remplacement n'est pas possible. Cette option n'est pas recommandée lorsqu'un patient présente une réaction allergique aiguë ou des allergies médicamenteuses multiples³⁶⁻³⁷. Les cliniciens devront juger de la situation au cas par cas.

Allergie croisées : tétracyclines/glycylcycline

Il y a un risque de réaction allergique croisée entre tous les antibiotiques de la classe des tétracyclines (déméclocycline, doxycycline, minocycline et tétracycline). Les glycylcyclines, comme la tigécycline, sont des analogues semi-synthétiques des tétracyclines et possèdent une structure chimique similaire. Par contre, il y a peu d'information disponible sur le risque d'allergie croisée entre les deux classes. Selon la monographie, la tigécycline est

contre-indiquée pour les patients qui présentent une hypersensibilité connue aux tétracyclines³⁹.

Ainsi, les patients ayant eu une réaction allergique à une tétracycline ne devraient pas recevoir un autre antibiotique de cette même classe ou un antibiotique de la famille des glycylcyclines.

Allergies croisées : aminosides

Il y a un risque de réaction allergique croisée entre tous les antibiotiques de la classe des aminosides (amikacine, gentamicine, nétilmicine, néomycine, paromomycine, streptomycine et tobramycine)⁴⁰⁻⁴². Quoique le risque de réaction croisée entre la streptomycine et les autres membres de la classe soit faible, il n'est pas recommandé de l'administrer en présence d'allergie à un autre aminoside⁴¹. Les patients ayant eu une réaction allergique à un aminoside ne devraient pas recevoir un autre antibiotique de cette même classe.

Plusieurs vaccins contiennent des traces de néomycine⁴³. Ceux-ci sont contre-indiqués pour les personnes ayant eu une réaction d'hypersensibilité à la néomycine. Parmi ces vaccins, nous retrouvons *M-M-R II^{MD} (RRO)*, *Havrix^{MD}*, *Vaqta^{MD}*, *Twinrix^{MD}*, *Varivax III^{MD}*, *Varilrix^{MD}*, *Vaxigrip^{MD}*, *Quadracel^{MD}*, *Pentacel^{MD}*, *ImovaxRage^{MD}*, *Imovax^{MD} d₂T₅-Polio*. Le vaccin Influvac^{MD} contient de la gentamicine⁴³. Il est donc recommandé de bien vérifier les ingrédients du vaccin à administrer à un patient qui manifeste une allergie à un aminoside.

Allergies croisées : vancomycine/daptomycine

Il n'existe aucun rapport sur des réactions allergiques croisées entre la vancomycine et la daptomycine⁴⁴. La daptomycine est le seul représentant de la classe des lipopeptides cycliques, alors que la vancomycine est apparentée aux glycopeptides. Bien qu'il s'agisse de deux dérivés peptidiques, il ne semble pas exister suffisamment de similitudes entre les deux molécules pour craindre une hypersensibilité croisée. Les mécanismes d'actions des glycopeptides et de la daptomycine sont par ailleurs complètement différents. La vancomycine partage toutefois un noyau cyclique commun avec d'autres glycopeptides, comme la teicoplanine, la télavancine et la dalbavancine⁴⁵. Des allergies croisées pourraient ainsi potentiellement se présenter entre la vancomycine et ces agents, s'ils venaient à être mis en marché en Amérique du Nord⁴⁶.

Il est important de distinguer le rash cutané allergique de la réaction typique causée par la vancomycine, qu'on appelle *red man syndrome* (RMS) ou encore *red neck syndrome*. Cette dernière est une réaction de type histaminergique associée à une perfusion rapide de vancomycine. Cette réaction n'implique pas la présence d'anticorps, contrairement au rash allergique usuel⁴⁷.

Le RMS se manifeste par l'apparition d'un érythème cutané accompagné fréquemment de prurit. Cet érythème est généralement localisé à la tête, au cou, aux épaules et au tronc. De l'angioedème et une dépression cardiovasculaire peuvent également (mais rarement) se produire. Cette réaction est habituellement induite par une administration de la vancomycine en moins d'une heure⁴⁸. On l'observe plus souvent lorsqu'on emploie des doses unitaires de vancomycine supérieures à 500 mg/dose.

La réaction se résorbe avec l'arrêt de la perfusion de vancomycine et l'administration d'antihistaminiques (ex. diphenhydramine). On peut reprendre ultérieurement l'administration de vancomycine en augmentant la durée de la perfusion. L'utilisation préventive d'antihistaminique pourrait permettre de prévenir ou de réduire cet effet désagréable chez certains patients qui ressentent toujours le RMS malgré une diminution de la vitesse de perfusion. L'hydroxyzine est l'antihistaminique le plus étudié dans cette indication^{47,48}.

Curieusement, l'incidence de cet effet semble être supérieure chez les volontaires sains plutôt que chez les patients, peut-être en raison d'une diminution chez ces derniers de la réponse vasculaire à l'histamine, phénomène observé entre autres chez les patients atteints de cancer et chez les diabétiques⁴⁹.

Allergies croisées : macrolides/kétolides

Les macrolides sont composés d'un macrocycle lactonique de 14 (érythromycine, clarithromycine), 15 (azithromycine) ou 16 atomes (spiramycine) sur lequel viennent se fixer deux entités osidiques (desosamine et cladinose). On rapporte peu de cas d'allergie aux macrolides dans la littérature médicale, et l'incidence de ce type de réaction semble être faible (moins de 3 %)¹⁹. Les réactions allergiques rapportées, dues à l'érythromycine, sont de type 1 ou de type 4. Le risque d'allergie croisée entre macrolides est faible et de l'ordre de moins de 10 % selon le petit nombre de cas évalués⁵⁰. La télithromycine, seul représentant de la classe des kétolides, a une structure chimique semblable aux macrolides. La réaction allergique croisée entre les kétolides et les macrolides n'a pas été investiguée. L'administration de la télithromycine à un patient ayant une hypersensibilité à un macrolide demeure donc une contre-indication.

Désensibilisation

Lorsqu'un patient est allergique à un antibiotique, le clinicien peut habituellement utiliser une autre option adé-

quate pour le traitement du patient. Par contre, si les solutions de rechange échouent ou ne sont pas disponibles, on peut entreprendre une thérapie de désensibilisation. Différents protocoles de désensibilisation sont disponibles dans la littérature médicale pour plusieurs classes d'antibiotiques et catégories de patients. La concentration initiale est habituellement 1/10000 de la dose usuelle et est doublée toutes les 15 à 30 minutes pour atteindre une dose thérapeutique en 4 à 6 heures. Si une réaction aiguë se produit, on devrait interrompre la procédure. Il est contre-indiqué de faire une désensibilisation si le patient présente des antécédents de réactions aiguës, tels la dermatite exfoliative ou le syndrome de Stevens-Johnson. Il est important de comprendre qu'une désensibilisation diminue le risque de réactions de type I, mais ne prévient pas les réactions qui ne sont pas médiées par les IgE. De plus, même si le patient a subi une thérapie de désensibilisation à un antibiotique, cette dernière devra être répétée en cas d'interruption du traitement ou si l'antibiotique doit être réadministré à un moment ultérieur^{16,22,51}.

Conclusion

Le choix d'un antibiotique pour le patient allergique devrait être guidé par le degré de gravité de la réaction allergique et la possibilité d'une thérapie de remplacement. Un historique détaillé de la réaction doit comprendre, entre autres, le médicament pris, le moment exact de la réaction et une description des symptômes. Les réactions systémiques et immédiates sont les plus inquiétantes. Le risque d'allergies croisées entre antibiotiques d'une même classe est élevé et, de façon générale, l'administration d'un antibiotique à un patient allergique à un médicament de la même classe est contre-indiquée. La complexité entourant les allergies croisées varie d'une classe à l'autre et nécessite souvent une approche individualisée. La mise au courant des patients et des professionnels de la santé reste essentielle à une bonne prise en charge des infections chez le patient allergique.

Pour toute correspondance :

Hélène Paradis

Pharmacienne CSSS de l'Ouest de l'Île

Hôpital général du Lakeshore

160, chemin Stillview

Pointe Claire (Québec) H9R 2Y2

Téléphone : 514 630-2225, poste 3204

Télécopieur : 514 630-2083

Courriel : hparadis.lgh@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Objective: A group of Quebec hospital pharmacists specializing in infectious diseases prepared a document that would improve the understanding of allergic cross-reactivity so as to allow the clinician to optimize the choice of an antibiotic for a patient.

Data sources and study selection: A review of the scientific literature was done using PubMed. Clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses dealing with cross-reactivity reactions to medication were evaluated.

Data analysis: This article presents a summary of the pathophysiology of drug allergies and a description of the stepwise evaluation process, and it describes the risk factors for drug allergies. It also presents an overview of available skin tests to screen for allergies to antibiotics and describes cross-sensitivities for each class of antibiotics. A summary of the different classes is available in table format to facilitate the identification of problems when managing patients allergic to antibiotics.

Conclusion: The risk of cross-reactivity between antibiotics of the same class is high. Generally, the use of an antibiotic in a patient allergic to an antibiotic of the same class is contraindicated. The complexity surrounding allergic cross-reactivity varies from one class to another and often requires an individualized approach. Educating patients and health professionals remains crucial to good management of infections in allergic patients.

Key words: allergic cross-reactivity, antibacterial agents, antibiotics, drug hypersensitivity

Références

1. Prescott WA Jr, Kusmiński KA. Clinical importance of carbapenem hypersensitivity in patients with self-reported and documented penicillin allergy. *Pharmacotherapy* 2007;27:137-42.
2. Kelkar PS, Li JTC. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9.
3. Solensky R. Drug hypersensitivity. *Med Clin N Am* 2006;90:233-60.
4. Volcheck G. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:357-71.
5. Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(suppl 2):S548-59.
6. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E et coll. Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins. *Am J Med* 2006;119:354.e311-59.
7. Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. *Med Sci (Paris)* 2003;19:327-36.
8. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General consideration for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
9. Nicholas JF, Guillot F, Cousin N, Saad A, Nosbaum A, Berthouex E, et coll. Diagnostic de l'allergie aux médicaments: place des tests cutanés. Diagnostic de l'allergie aux médicaments: tests cutanés: compte rendu du séminaire 2005. Montrouge: John Libbey Eurotext 2005:1-10.
10. CA Minh HB, Demoly P. Méthodologie et préparation des tests cutanés: prick-tests et intradermoréactions à lecture immédiate. Diagnostic de l'allergie aux médicaments: tests cutanés: compte rendu du séminaire 2005. Montrouge: John Libbey Eurotext 2005:43-54.
11. Patterson R, DeSwarte RD, Greenberger PA, Grammer LC, Brown JE, Choy CA. Drug allergy and protocols for management of drug allergies. *Allergy Proc* 1994;15:239-64.
12. Bourrain JL. IDR et patch-test à lecture retardée. Diagnostic de l'allergie aux médicaments: tests cutanés: compte rendu du séminaire 2005. Montrouge: John Libbey Eurotext 2005:55-60.

13. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noi-rez V et coll. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49-58.
14. Alanko K. Topical provocation of fixed drug eruption. *Contact Dermatitis* 1994;31:25-7.
15. Ozkaya-Bayazit E, Bayazit H, Ozarmagan G. Topical provocation in 27 cases of cotrimoxazole-induced fixed drug eruption. *Contact Dermatitis* 1999;41:185-9.
16. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006;354:601-9.
17. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-6.
18. Benahmed S, Scaramuzza C, Messaad D, Sahla H, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected macrolide antibiotic hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Allergy* 2004;59:1130-3.
19. Demoly P, Benahmed S, Sahla H, Messaad D, Valembois M, Godard P et coll. L'allergie aux macrolides, 21 observations. *Presse Med* 2000;29:321-6.
20. Greenberger PA. Drug hypersensitivity, drug challenge and desensitization protocols. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:759-72.
21. Saxon A, Beall G, Rohr A, Adelman D. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987;107:204-15.
22. Madaan A, Li JTC. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:463-76.
23. Moreno E, Dávila I, Laffond E, Macías E, Isidoro M, Ruiz A et coll. Selective immediate hypersensitivity to cefepime. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:52-4.
24. Cydulka R. Is this patient allergic to penicillin? *Ann Emerg Med* 2004;43:677-8.
25. Romano A, Guéant-Rodriguez R, Viola M. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141:16-22.
26. Bernstein I, Gruchalla R, Lee R, Nicklas R, Dikewicz M. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:665-700.
27. Prescott WA Jr, DePestel DD, Ellis JJ, Regal RE. Incidence of carbapenem-associated allergic-type reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1102-7.
28. Saxon A, Adelman DC, Patel A, Hajdu R, Calandra GB. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:213-7.
29. McConnell SA, Penzak SR, Warmack TS, Anaissie EJ, Gubbins PO. Incidence of imipenem hypersensitivity reactions in febrile neutropenic bone marrow transplant patients with a history of penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 2000;31:1512-4.
30. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, Gaeta F, Valluzzi R, Guéant JL. Tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2007;146:266-9.
31. Bauer SL, Wall GC, Skoglund KJ, Peters L. Lack of cross-reactivity to meropenem in a patient with an allergy to imipenem-cilastatin. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:173-5.
32. Gorman S, Zed PJ, Dhingra VK, Ronco JJ. Rapid imipenem/cilastatin desensitization for multi-drug resistant acinetobacter pneumonia. *Ann Pharmacother* 2003;37:513-6.
33. Campi P, Pichler WJ. Quinolone hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:275-81.
34. Gonzalez I, Lobera T, Blasco A, del Pozo M. Immediate hypersensitivity to quinolones: moxifloxacin cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:146-9.
35. Schmid DA, Depta JP, Pichler WJ. T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2006;36:59-69.
36. Slatore CG, Tilles SA. Sulfonamide hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:477-90.
37. Johnson K, Green D, Rife J, Limon L. Sulfonamide cross-reactivity: fact or fiction? *Ann Pharmacother* 2005;39:290-301.
38. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S et coll. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med* 2003;349:1628-35.
39. Garrison MW, Neumiller JJ, Setter SM. Tigecycline: an investigational glycylglycine antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms. *Clin Ther* 2005;27:12-22.
40. Kimura M, Kawada A. Contact sensitivity induced by neomycin with cross-sensitivity to other aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis* 1998;39:148-50.
41. Rudzki E, Zakrewski Z, Rebandel P, Grzywa Z, Hudymowicz W. Cross reactions between aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis* 1988;18:314-6.
42. Rudzki E, Zakrewski Z, Rebandel P, Grzywa Z, Hudymowicz W. Sensitivity to amikacin. *Contact Dermatitis* 1989;20:391.
43. Rybak MJ. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(suppl 1):24-32.
44. Van Bambeke F. Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspective. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:471-8.
45. Gadot A, Derharoutunian C, Daumont M, Normand I, Roubille R, Galtier H. Allergie croisée aux glycopeptides? A propos d'un cas. *Pharmactuel* 2005;38:24-8.
46. Wallace MR, Mascala JR, Oldfield EC. Red man syndrome: incidence, etiology, and prophylaxis. *J Infect Dis* 1991;164:1180-5.
47. Healy DP, Sahai JV, Fuller SH, Polk RE. Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome": comparison of 1- and 2-hour infusions. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:550-4.
48. Polk RE, Healy DP, Schwartz LB, Rock DT, Garson ML, Roller K. Vancomycin and the red-man syndrome: pharmacodynamics of histamine release. *J Infect Dis* 1988;157:502-7.
49. Igea JM, Quince S, de la Hoz B, Fraj J, Pola J, Diez-Gomez ML. Adverse cutaneous reactions due to macrolides. *Ann Allergy* 1991;66:216-8.
50. Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:425-43.

Un cas de désensibilisation au clopidogrel

Julie Méthot, Marie-Pier Fournier, Isabelle Taillon

Résumé

Objectif : Présenter un cas de désensibilisation au clopidogrel réalisé à la suite de l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité (rash au tronc) après la prise de clopidogrel et de ticlopidine.

Résumé du cas : Il s'agit d'une patiente âgée de 72 ans, porteuse d'un tuteur pharmaco-actif, ayant développé un rash au tronc une semaine après l'introduction du clopidogrel. L'administration de ce produit a été interrompue et le clopidogrel a été remplacé par la ticlopidine. Toutefois, après une diminution du rash, ce dernier est réapparu et s'est même étendu aux mains. L'équipe médicale a donc proposé un traitement de remplacement de celui de la classe des thienopyridines (ticlopidine et clopidogrel). Elle a tenté avec succès une désensibilisation au clopidogrel. L'administration du clopidogrel a ensuite été poursuivie pendant 16 mois sans récurrence du rash.

Discussion : L'apparition d'une réaction d'hypersensibilité au clopidogrel chez les porteurs de tuteurs pharmaco-actifs est problématique, puisque la thérapie par une thienopyridine doit être poursuivie pendant au minimum un an après la pose de ce type de tuteur. Quelques rapports de cas publiés mentionnent la faisabilité d'une désensibilisation au clopidogrel par l'administration de doses croissantes de cette substance à intervalles de 15 à 30 minutes moyennant certaines précautions, dont le suivi étroit des signes vitaux et des symptômes d'hypersensibilité durant et après l'application du protocole.

Conclusion : Bien que l'expérience clinique soit encore limitée, le cas présenté démontre que la désensibilisation au clopidogrel est une solution de remplacement intéressante pour les patients ayant présenté une hypersensibilité. Des précautions particulières doivent être prises afin d'assurer la sécurité du patient.

Mots-clés : clopidogrel, allergie, désensibilisation, ticlopidine, tuteur pharmaco-actif

Introduction

Le clopidogrel est un médicament antiplaquettaire largement utilisé. Son usage est lié à une réduction du risque de thrombose des tuteurs pharmaco-actifs et métalliques à la suite d'interventions coronariennes percutanées lorsque le clopidogrel est employé en association avec l'acide acétylsalicylique¹. Idéalement, cette double thérapie médicamenteuse est conseillée pour une durée

d'un an¹. Lors de différentes études cliniques l'incidence rapportée de prurit et d'éruptions cutanées touchait environ 4 % des utilisateurs^{2,3} et constituait une complication chez les patients porteurs d'un tuteur pharmaco-actif, pour qui l'arrêt précoce du clopidogrel peut entraîner une thrombose aiguë du tuteur, situation potentiellement funeste¹. Au centre tertiaire de cardiologie (Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec), de nombreux patients doivent subir une intervention coronarienne percutanée, où l'exposition au clopidogrel est très courante. Quelques rapports de cas (1 à 8 cas/rapport) et une étude prospective comptant 24 patients décrivant l'utilisation de protocoles de désensibilisation au clopidogrel sont présentés dans littérature médicale⁴⁻¹¹. Le cas décrit dans cet article représente la première désensibilisation au clopidogrel réalisée dans cet établissement.

Présentation du cas

Il s'agit d'une dame âgée de 72 ans, transférée au centre hospitalier afin de subir une coronarographie à la suite d'un diagnostic d'angine instable posé à la lumière des résultats d'une épreuve d'effort cliniquement significative. La prescription de la médication usuelle est renouvelée durant son séjour hospitalier, telle qu'elle apparaît au tableau I. L'administration de célécoxib (200 mg deux fois/jour) a été interrompue après la procédure.

Aucun autre changement n'a été effectué dans sa médication habituelle, elle ne prend aucun produit naturel, échantillon médical ou produit à l'étude. La patiente a déjà présenté une réaction allergique à la pénicilline,

Julie Méthot, M.Sc., Ph.D., est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval) et professeure de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval. Elle effectue actuellement un stage postdoctoral au Centre de médecine génique communautaire de l'Université de Montréal affilié au CSSS de Chicoutimi

Marie-Pier Fournier, B.Pharm., est actuellement étudiante à la maîtrise en pharmacie d'hôpital à l'Université Laval. Elle effectue actuellement son stage à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval)

Isabelle Taillon, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval) et professeure de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval

Tableau I : Antécédents médicaux, pharmacothérapie et chronologie des événements

Antécédents médicaux										
• Angine • Dyslipidémie • Hypertension artérielle • Diabète de type II • Hypothyroïdie • Prévention de l'ostéoporose										
Pharmacothérapie et chronologie des événements										
Médicaments	Posologie	Jours								
		Avant	J1	J2	J3 à 6	J7	J8 à 13	J14	J15	J16 et +
			Début clopidogrel	ICP					Désensibilisation au clopidogrel	
Acide acétylsalicylique	80 mg une fois/jour	X	X	X	X	X	X	X	X	
Métoprolol SR	100 mg une fois/jour,	X	X	X	X	X	X	Arrêt		X
Nitroglycérine sub-linguale	0,4 mg au besoin si angine									
Pravastatine	20 mg une fois/jour	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hydrochlorothiazide	25 mg, ½ comprimé une fois/jour	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Irbésartan	300 mg une fois/jour	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Metformine	500 mg deux fois/jour	X	X	Non reçu	X	X	X	X	X	X
Lévothyroxine	0,1 mg une fois/jour	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Calcium/vitamine D	500 mg/400 UI deux fois/jour	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clopidogrel			300 mg	75 mg le matin	75 mg/jour	Arrêt			X	X
N-acétylcystéine	600 mg deux fois/jour		X	X						
Iodixanol (agent de contraste)	150 ml IV		X							
Réaction d'hypersensibilité					X		J 11 X			
Ticlopidine FSC toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois puis 1 x par mois							250 mg; 2 fois/jour	X		
Crème hydrocortisone 1 %, application locale 2 fois/jour au besoin								X		
Hydroxyzine 10 mg quatre fois par jour au besoin										
Désensibilisation au clopidogrel (réalisée 14 jours après le début du clopidogrel)									X	

AM : avant-midi; FSC : formule sanguine complète; ICP : intervention coronarienne percutanée; J : jour

consomme deux bières par jour, est non fumeuse et présente un indice de masse corporel de 27 kg/m² avec une créatinine sérique de 97 µmol/L.

La veille de la coronarographie, elle reçoit 300 mg de clopidogrel, soit quatre comprimés de 75 mg. Le matin de la coronarographie, elle reçoit également un comprimé de clopidogrel de 75 mg. Un tuteur pharmaco-actif à base de paclitaxel est déployé dans l'artère coronaire interventriculaire antérieure (IVA) proximale. La pose du tuteur est satisfaisante, puisqu'une occlusion de 60-70 % avant la dilatation est suivie d'un score TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) de perfusion myocardique de trois (3), ce qui correspond à un flux coronaire normalisé après la pose du tuteur. Aucune autre inter-

vention n'est effectuée sur les autres artères coronaires. Toutefois, ces dernières semblent irrégulières, ce qui fait penser à une maladie athérosclérotique diffuse. La patiente se voit prescrire du clopidogrel à raison de 75 mg par jour en association avec de l'acide acétylsalicylique pendant un minimum d'un an, compte tenu de la pose du tuteur pharmaco-actif. Le médecin suggère que la patiente puisse bénéficier de la prise du clopidogrel à long terme en raison de la maladie athérosclérotique diffuse.

Le tableau I présente la chronologie des événements entourant la survenue de la réaction allergique au clopidogrel ainsi que l'administration du protocole de désensibilisation au clopidogrel.

Une semaine après le début de la prise du clopidogrel, la patiente a présenté un rash associé à des démangeaisons au tronc sans présence de dyspnée, d'oedème ou d'hypotension. À la suite de la consultation médicale, on interrompt l'administration de clopidogrel et on prescrit la ticlopidine comme solution de remplacement du clopidogrel, à raison de 250 mg deux fois par jour. Dès les premiers jours, le rash et les démangeaisons ont diminué. Toutefois, cinq jours après le début de la nouvelle thérapie, le rash et les démangeaisons au tronc ont augmenté et sont accompagnés d'un rash aux mains. L'apparition de ce phénomène malgré l'arrêt de la prise du clopidogrel fait penser une réaction d'hypersensibilité à la ticlopidine également. L'hémodynamicien ayant effectué la mise en place du tuteur de la patiente consulte la pharmacienne œuvrant en hémodynamie. Après une revue complète de la littérature médicale sur le sujet, elle suggère une désensibilisation au clopidogrel⁴.

Seul le rapport de cas de Camara et Almeda décrivant une expérience clinique tentée sur trois patients était disponible au moment où ce cas s'est présenté⁴. À la suite de l'avis concerté d'un immunologue, d'un hémodynamicien et de deux pharmaciennes, une désensibilisation au Centre de soins de jour (unité ambulatoire) a été planifiée. Le tableau II présente le protocole de désensibilisation utilisé pour notre patiente^{4,7,12}. Il comprend 15 doses variant de 0,005 mg à 75 mg administrées à intervalles de 30 minutes. La suspension de clopidogrel a été préparée par le département de pharmacie le matin même de la procédure de désensibilisation. Une infirmière était présente toute la journée au chevet de la patiente afin d'effectuer la prise des signes vitaux et de détecter la survenue de réactions indésirables durant le protocole. En cas de besoin, il y avait toujours un hémodynamicien disponible à l'hôpital. De plus, un protocole de traitement d'une réaction aiguë d'hypersensibilité était prêt au cas où une telle situation d'urgence se serait produite (tableau II). Aucune réaction d'hypersensibilité chez la patiente n'a été notée durant l'application du protocole de désensibilisation. Avant son départ en fin de journée, la patiente a reçu une ordonnance le clopidogrel, à raison de 75 mg une fois par jour, et a été avisée de l'importance de prendre le clopidogrel quotidiennement afin de maintenir l'efficacité de la désensibilisation. L'équipe traitante s'est assurée que la patiente soit accompagnée pour son retour à la maison, et ce, jusqu'au lendemain en raison du risque de réaction tardive, dont la patiente avait été informée. Dans le cas d'apparition subséquente d'une réaction allergique (rougeurs importantes au tronc, aux bras et au dos) dans les heures ou les jours suivant la désensibilisation, elle devait communiquer avec la pharmacienne ou le cardiologue qui l'avait libérée du Centre de soins de jour lors de la désensibilisation.

La pharmacienne a réalisé un suivi téléphonique avec la patiente environ une semaine après le traitement de désensibilisation. La patiente a confirmé son observan-

ce de la prise de clopidogrel et l'absence de récurrence de réaction d'hypersensibilité. La prise de clopidogrel s'est poursuivie pendant 16 mois.

Tableau II : Protocole de désensibilisation au clopidogrel (adapté de Camara et Almeda^{4,12})

Administrar une dose de clopidogrel par voie orale toutes les 30 minutes pour un total de 15 doses

Bouteille N° 1 : Suspension de clopidogrel (concentration de 0,5 mg/ml)*

Recette : Triturer un comprimé de 75 mg dans un mortier ; mélanger avec 5 ml de sirop simple (ou véhicule aromatisé pour suspension orale de type Ora-Plus^{MD} ou Ora sweet^{MD}). Compléter jusqu'à un volume de 150 ml avec du sirop simple. Idéalement, la solution doit être préparée le jour de la désensibilisation.

Dose 1. 0,01 ml = 0,005 mg

Dose 2. 0,02 ml = 0,01 mg

Dose 3. 0,04 ml = 0,02 mg

Dose 4. 0,08 ml = 0,04 mg

Dose 5. 0,16 ml = 0,08 mg

Dose 6. 0,32 ml = 0,16 mg

Dose 7. 0,6 ml = 0,3 mg

Dose 8. 1,2 ml = 0,6 mg

Bouteille N° 2 : Suspension de clopidogrel (concentration de 5 mg/ml)*

Triturer deux comprimés de 75 mg dans un mortier ; mélanger avec 5 ml de sirop simple (ou véhicule aromatisé pour suspension orale). Compléter jusqu'à un volume de 30 ml avec du sirop simple (ou véhicule aromatisé pour suspension orale). La solution doit idéalement être préparée le jour de la désensibilisation.

Dose 9. 0,24 ml = 1,2 mg

Dose 10. 0,5 ml = 2,5 mg

Dose 11. 1 ml = 5 mg

Dose 12. 2 ml = 10 mg

Dose 13. 4 ml = 20 mg

Dose 14. 8 ml = 40 mg

Dose 15. 1 comprimé de 75 mg de clopidogrel

* Dans le cas présenté dans l'article, la suspension a été réalisée avec de l'eau stérile, puisque la recette de Camara et collaborateur n'avait pas encore été publiée.

Surveillance et traitement d'une réaction aiguë d'hypersensibilité durant la désensibilisation (traitement proposé dans le protocole de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval), certaines informations ont été adaptées de celles de Walker et coll⁸ ainsi que de Owen et coll¹¹

Il est prévu suspendre la désensibilisation si une réaction d'hypersensibilité survient et de contacter le médecin de garde. Le médecin peut décider de poursuivre le protocole après son évaluation médicale. Dans ce cas il est possible de recommencer le processus, mais à plus petites doses et d'allonger l'intervalle.

LA JOURNÉE DE LA DESENSIBILISATION

- Garder un coffret d'urgence au chevet du patient
- Surveiller les **signes vitaux** (fréquence cardiaque, tension artérielle) et l'**apparition d'un rash** : avant chaque dose, puis toutes les 5 minutes pendant 15 minutes après chaque dose, lors de l'application du protocole « standard ». Pour le protocole « rapide », la surveillance doit s'effectuer avant chaque dose, puis toutes les 5 minutes pendant 10 minutes. Après l'administration du comprimé de 75 mg de clopidogrel, reprendre la prise des signes vitaux toutes les 5 minutes pendant 15 minutes, puis 30 minutes et 60 minutes après la prise

Tableau II : Protocole de désensibilisation au clopidogrel (adapté de Camara et Almeda^{4,12}) (suite)

• En cas d'apparition de rash, de prurit ou d'urticaire (1^{re} réaction)

- communiquer avec le pharmacien ou le cardiologue qui vous a adressé l'utilisateur (*sic*).
- administrer du diphenhydramine 50 mg IV.
- attendre 30 minutes.
- **en cas de disparition des symptômes**, recommencer le protocole à la dose qui précède celle à laquelle la réaction est survenue. S'il s'agit du protocole « rapide », poursuivre l'administration des doses, en les espaçant maintenant toutes les 30 minutes plutôt que toutes les 15 minutes.
- si les symptômes sont toujours présents, communiquer avec le pharmacien ou le cardiologue qui vous a adressé le patient afin qu'il ajuste le protocole.

• En cas d'apparition de rash, de prurit ou d'urticaire (2^{re} réaction)

- communiquer avec le pharmacien ou le cardiologue qui vous a adressé l'utilisateur.
- administrer du diphenhydramine 50 mg IV.
- attendre 30 minutes, puis communiquer à nouveau avec le pharmacien ou le cardiologue qui vous a envoyé le patient afin qu'il ajuste le protocole.

• En cas d'apparition d'une réaction anaphylactique immédiate

- aviser le pharmacien ou le cardiologue responsable.
- arrêter le protocole.
- administrer, avec l'autorisation du pharmacien ou du cardiologue responsable :
 - épinéphrine 1:1000, 1 ml SC ou IM
 - hydrocortisone 250 mg IV ou IM
 - diphenhydramine 50 mg IV ou IM

• En cas d'apparition d'hypotension

- coucher l'utilisateur et aviser le pharmacien ou le cardiologue responsable.

À LA SUITE DE LA DÉSENSIBILISATION

- Apparition subséquente d'une réaction allergique typique (rougeurs importantes au tronc, aux bras et au dos) dans les heures/jours suivant la désensibilisation. Dans ce cas, l'utilisateur est invité à communiquer avec le pharmacien ou le cardiologue qui l'aura libéré du Centre de soins de jour lors de la désensibilisation.
- Suivi téléphonique des usagers par le pharmacien 2 à 4 semaines, puis 6 mois et 1 an après la désensibilisation.

IM : intramusculaire ; IV : intraveineux

Analyse

Présentation clinique habituelle

Les principaux symptômes rapportés lors d'hypersensibilité au clopidogrel sont la fièvre, le prurit, les douleurs abdominales, la neutropénie, l'angioedème et des éruptions maculopapulaires au tronc⁴⁻¹¹. Les symptômes apparaissent habituellement entre le troisième jour du premier mois d'utilisation du médicament et cessent quelques jours après l'arrêt de la prise du clopidogrel. Le mécanisme précis à l'origine de la réaction immunologique est inconnu à ce jour. Un test cutané positif réalisé sur une patiente ayant présenté une hypersensibilité au clopidogrel laisse supposer que la réaction est médiée par les immunoglobulines E^{4,5,7,10}.

Protocoles de désensibilisation décrits dans la littérature scientifique

Depuis 2005, une quarantaine de cas de désensibilisation au clopidogrel effectuée à la suite d'une réaction

d'hypersensibilité ont été publiés⁴⁻¹¹. Il s'agit principalement de quelques rapports de cas comportant de un à huit patients et une étude comprenant un suivi de 24 patients⁴⁻¹¹. Dans tous les cas, le protocole prévoyait l'administration de doses croissantes (entre 9 et 17 doses) de clopidogrel (de 0,02-0,005 mg à 45-75 mg) par voie orale et à intervalles de 15 à 30 minutes⁴⁻¹¹.

Le premier rapport de cas traitant de désensibilisation au clopidogrel a été publié en 2005⁴. Les auteurs, Camara et Almeda, ont utilisé un protocole de désensibilisation où trois patients ont été désensibilisés aux soins intensifs au moyen de 15 doses croissantes de clopidogrel administrées toutes les 30 minutes, tel que l'illustre le tableau II. Deux patients ont été désensibilisés sans difficulté. La dernière patiente a présenté du prurit trois semaines après la désensibilisation. La procédure a dû être reprise en clinique externe. La patiente a développé un rash prurigineux durant la désensibilisation, qui a été soulagé par l'administration de cétirizine. Après un arrêt de 30 minutes, l'application du protocole a été reprise avec la prise d'une dose plus faible mais croissante jusqu'à l'atteinte d'une dose de 40 mg. Le lendemain, un demi-comprimé de 75 mg a été administré à la patiente à deux reprises à une heure d'intervalle puis une dose de 75 mg par jour lui a été prescrite. Les trois patients ont continué de prendre le clopidogrel quotidiennement sans récurrence pendant une période variant de cinq mois à trois ans^{4,11}. Aux Pays-Bas, une femme de 63 ans a reçu avec succès un traitement de désensibilisation en suivant le même protocole¹⁰. Elle n'a présenté aucune réaction durant la réalisation du protocole ni durant les huit mois suivant la procédure.

Un protocole comptant 17 doses administrées toutes les 30 minutes, donc plus long que les précédents, a été utilisé à l'Hôpital universitaire du Colorado aux soins intensifs pour un patient âgé de 58 ans, porteur d'un tuteur pharmaco-actif avec du paclitaxel¹¹. Le patient a été libéré 24 heures après la procédure et prenait toujours du clopidogrel une année après le traitement de désensibilisation.

En 2006-2007, Walker et ses collaborateurs ont publié deux autres rapports de cas (n = 8) et (n = 5) décrivant l'utilisation d'un protocole de désensibilisation au clopidogrel aux soins intensifs à l'Hôpital universitaire de l'Iowa^{7,8}. Deux des treize patients ont présenté des réactions mineures d'hypersensibilité (urticaire, prurit) durant la désensibilisation. Les patients ont été soulagés respectivement par une dose unique d'hydroxyzine ainsi que par de la cimétidine, de la prednisone et de la diphenhydramine. Le protocole de désensibilisation a été répété avec succès, dans un cas le jour même et dans l'autre, à intervalles prolongés le lendemain et le surlendemain. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 7,5 mois et ont continué l'utilisation du clopidogrel durant cette période. Il est intéressant de noter que deux des patients ayant reçu le traitement de désensibilisation avaient présenté de l'angioedème comme réaction d'hypersensibilité initiale.

Une seule étude prospective a évalué l'efficacité et la sécurité d'un protocole de désensibilisation au clopidogrel sur un groupe de 24 patients⁹. Les critères d'exclusion étaient d'avoir des antécédents de réactions d'hypersensibilité parmi les suivantes : une dermatite exfoliative grave, un syndrome de Stevens Johnson, une anaphylaxie, une difficulté respiratoire, un angioedème ou encore toute réaction susceptible de mettre en danger la vie de la personne. Le protocole utilisé était le même que celui cité dans les rapports de cas rapportés par Camara et Almeda⁴ ainsi qu'Oppedijk et collaborateurs¹⁰. Des 24 patients, 20 ont reçu le traitement de désensibilisation dans une clinique externe alors que les autres étaient hospitalisés. La réaction débutait généralement six jours après le début de la prise du clopidogrel, sous forme de rash maculaire prurigineux au visage et au tronc, pouvant se généraliser au corps entier. Une réaction cutanée de prurit est survenue chez quatre patients (17 %) durant la désensibilisation et un seul de ces patients a développé un rash associé à son prurit, mais les symptômes se sont estompés durant la désensibilisation. Après six mois, la totalité des patients prenait toujours du clopidogrel. Deux patients ont dû répéter le protocole, le premier avait cessé de prendre le médicament pendant trois jours et le deuxième avait présenté un rash deux jours après la désensibilisation initiale. Bien que cette étude ne comptait qu'un petit nombre de patients, elle illustre l'efficacité et la sécurité de ce protocole.

La désensibilisation au clopidogrel constitue donc une solution de remplacement envisageable lors d'hypersensibilité pour les patients ne pouvant cesser de prendre ce médicament. Il faut toutefois faire preuve d'une grande vigilance et d'un suivi approprié lors de la réalisation d'une désensibilisation au clopidogrel.

Désensibilisation au clopidogrel

La désensibilisation est un processus où des doses croissantes de l'allergène sont réintroduites à intervalles fixes jusqu'à l'atteinte de la dose thérapeutique avec absence de réaction allergique¹³. Ce processus permet d'induire une tolérance à l'allergène lorsque la réaction est médiée par les immunoglobulines E¹⁴. Le mécanisme immunologique impliqué lors des épreuves de désensibilisation demeure inconnu⁷. La désensibilisation est utilisée notamment lors d'hypersensibilité à la pénicilline ou à l'acide acétylsalicylique. Le taux de succès habituellement obtenu lors de la désensibilisation à différents médicaments varie entre 70 et 90 %¹⁰. Ce processus est contre-indiqué pour les patients ayant présenté un syndrome de Stevens Johnson, une dermatite exfoliative aiguë ou une nécrolyse épidermique toxique, des formes extrêmement graves d'allergie médicamenteuse^{4,10,15}. Il est conseillé d'attendre la résorption de la réaction d'hypersensibilité avant de procéder à une désensibilisation médicamenteuse afin d'être en mesure de détecter la survenue de récurrence⁸. Il est conseillé de ne pas adminis-

trer d'antihistaminiques et de corticostéroïdes dans les jours précédant (2 à 4 jours) la désensibilisation afin de ne pas masquer les réactions d'hypersensibilité pouvant survenir durant le protocole^{7,9-11}. La surveillance étroite des signes vitaux et le traitement d'une réaction aiguë d'hypersensibilité (prescription de diphenhydramine et d'épinephrine par exemple) durant le protocole doivent être planifiés (tableau II)^{7,8,12}. On conseille également d'attendre deux à quatre semaines avant d'effectuer une angioplastie lorsqu'elle se révèle nécessaire après une désensibilisation au clopidogrel¹¹.

PRISE DE BÉTA-BLOQUEURS ET DÉSENSIBILISATION AU MÉDICAMENT

Les patients utilisant des bêta-bloqueurs ont une survie inférieure lors de choc anaphylactique lorsqu'on les compare aux patients ne consommant pas cette classe de médicaments⁴. Les patients utilisant des bêta-bloquants présentent en outre des réactions plus aiguës. Ce phénomène pourrait être secondaire à une modulation de l'adénylate cyclase, qui influencerait la libération de divers médiateurs responsables de la réaction médiée par les immunoglobulines E¹⁶. Les bêta-bloqueurs pourraient diminuer la réponse à l'épinéphrine. Il est donc préférable d'interrompre leur administration avant la désensibilisation^{4,7}. On recommande de ne pas les administrer le jour de la désensibilisation⁹, et Walker et collaborateurs suggèrent de cesser leur administration quatre jours avant la thérapie de désensibilisation⁷. Cette patiente a interrompu la prise de métoprolol le jour de la désensibilisation ainsi que la journée précédente.

DÉSENSIBILISATION IMPLIQUANT UNE OBSERVANCE EXEMPLAIRE DE LA PRISE DU MÉDICAMENT

L'observance du traitement qui fait suite à un protocole de désensibilisation au clopidogrel est primordiale, car l'oubli ou l'interruption de la prise du clopidogrel peut causer une récurrence de la réaction d'hypersensibilité^{4,9}. D'ailleurs, l'oubli de trois doses de clopidogrel chez un patient ayant réalisé une désensibilisation avec succès a résulté en une récurrence des symptômes⁹.

Ticlopidine

La ticlopidine, un autre dérivé thienopyridine plus ancien, était largement utilisée avant l'arrivée du clopidogrel¹⁷. Ce médicament cause fréquemment des effets gastro-intestinaux indésirables (nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales), et plus rarement des neutropénies et un purpura thrombopénique thrombotique¹⁷. Un suivi étroit de la formule sanguine est requis pendant les trois premiers mois de traitement. La ticlopidine est aussi reconnue pour causer des réactions cutanées de type maculopapulaires apparaissant au tronc, au visage, sur les paumes des mains et sur la plante des pieds ainsi que du prurit¹⁸. La ressemblance entre les réactions d'hypersensibilité à la ticlopidine et au clopidogrel est

probablement attribuable à la similarité de leur structure chimique qui ne se diffère que d'un groupement carboxyméthyle^{7,11}. Les effets indésirables graves, le monitoring étroit et le risque de réactions allergiques croisées^{7,11,15} expliquent le désir du personnel médical d'obtenir davantage de solutions de remplacement.

Autres causes pouvant induire une réaction d'hypersensibilité

Les agents de contraste iodés utilisés lors d'une intervention coronarienne percutanée peuvent provoquer des réactions cutanées indésirables chez 1 à 3 % des patients¹⁹. Elles se manifestent principalement par des éruptions légères et très rarement par de graves réactions¹⁹. Après une exposition du patient au clopidogrel, les éruptions cutanées qui apparaissent à la suite de l'utilisation d'agents de contraste se manifestent souvent plus rapidement : en quelques heures et jusqu'à sept jours après le traitement¹⁹. Dix-sept cas de réactions d'hypersensibilité, apparus à la suite de l'installation de tuteurs pharmaco-actifs, rapportés à la Food and Drug Administration depuis leur commercialisation, ont été probablement ou certainement associés aux tuteurs pharmaco-actifs²⁰. Quatre patients ayant souffert d'hypersensibilité sont décédés à la suite d'une thrombose coronarienne à l'intérieur du tuteur. Lors de l'autopsie, la présence d'infiltrat d'éosinophiles a été détectée sur le tuteur pharmaco-actif.

Discussion

Imputabilité des thienopyridines

Selon l'algorithme de Naranjo, il est probable (score de 5) que la réaction d'hypersensibilité présentée par la patiente soit attribuable aux thienopyridines (clopidogrel/ticlopidine). La localisation du rash et le délai d'apparition d'une semaine après la première dose de clopidogrel concordent avec les cas déjà rapportés dans la littérature médicale^{4,11}. Le retrait du clopidogrel a mené à une diminution des symptômes que présentait la patiente. Toutefois, une nouvelle réaction d'hypersensibilité à la ticlopidine s'est manifestée après cinq jours de prise de la substance. La littérature médicale rapporte au moins cinq cas où les patients ont fait une réaction d'hypersensibilité d'abord au clopidogrel et par la suite à la ticlopidine^{4,7,15}. Les réactions d'hypersensibilité à la ticlopidine sont apparus après deux à dix jours de prise et pouvaient se manifester par une réapparition du rash au même endroit que lors de la prise de clopidogrel ou un nouveau rash maculopapulaire ou pruritique aux jambes, à l'abdomen ou au visage, accompagné ou non d'urticaire et de fièvre. Du point de vue du délai d'apparition et de la manifestation de la réaction d'hypersensibilité, la similitude observée entre le cas présenté et ceux décrits dans la littérature scientifique nous incite à attribuer la deuxième réaction d'hypersensibilité à la ticlopidine.

Exclusion des autres causes possibles

La résolution complète du rash après la désensibilisation au clopidogrel a été maintenue malgré la poursuite de la médication usuelle (tableau I), ce qui tend à prouver que cette dernière n'est pas incriminée dans la réaction d'hypersensibilité du patient. Comme nous l'avons mentionné précédemment, il existe d'autres causes possibles pouvant expliquer l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité à la suite d'une intervention coronarienne percutanée, dont l'agent de contraste et le tuteur pharmaco-actif lui-même^{19,20}. Bien que nous ayons considéré chacune de ces causes, elles semblent plutôt improbables dans le cas présent, puisque l'amélioration des symptômes coïncide d'abord avec l'arrêt du clopidogrel puis à celui de la ticlopidine. Ainsi, à la lumière de cette analyse, la réaction d'hypersensibilité est probablement imputable, dans ce cas, à chacune des deux thienopyridines (d'abord le clopidogrel, suivi de la ticlopidine).

Discussion de la solution de remplacement pharmacologique choisie à la suite d'une réaction d'hypersensibilité au clopidogrel

APPROCHE PHARMACOLOGIQUE LORS D'UNE RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ AU CLOPIDOGREL

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'approche pharmacologique qui fait suite à la survenue d'une réaction d'hypersensibilité au clopidogrel peut inclure différentes actions, la première étant l'interruption de la prise du clopidogrel. Le rash se résorbe habituellement quelques jours après l'arrêt de l'administration de clopidogrel^{4,7,11}. Il faut alors évaluer la nécessité de poursuivre la prise d'une thienopyridine. Il est possible d'interrompre la prise de cette substance sans prescrire de solution de remplacement. Cette démarche pourrait être envisagée lorsque le patient est porteur d'un tuteur métallique (non pharmaco-actif) et que le premier mois de traitement, période critique de thrombose aiguë liée à ce type de tuteur, est terminée¹. Une autre solution envisageable lorsqu'un patient développe une réaction d'hypersensibilité à la suite de l'administration de clopidogrel est l'utilisation de la ticlopidine^{4,7,15}. Cette approche est préférable lorsque la réaction initiale ne met pas la vie du patient en danger¹⁵. Dans l'éventualité où le patient développe aussi une réaction d'hypersensibilité à la ticlopidine après une première réaction au clopidogrel, une solution possible consiste à majorer l'anticoagulation (ajout de la warfarine pendant deux à six mois après l'installation de l'endoprothèse)¹⁵. Toutefois, cette mesure ne repose pas sur des données probantes. La warfarine associée à l'acide acétylsalicylique s'est révélée moins efficace que l'association d'acide acétylsalicylique et d'antiplaquettaire, et marginalement plus efficace que l'acide acétylsalicylique employé seul chez les porteurs de tuteurs métalliques^{11,18}. Bien que la warfarine ait été utilisée en association avec l'acide acétylsalicylique dans les années 1990, aucune donnée actuelle ne vient appuyer son utilisation lors de l'installation d'un tuteur pharmaco-actif¹¹.

La littérature scientifique rapporte l'utilisation de protocoles de désensibilisation au clopidogrel chez une quarantaine de patients^{4,7-11}. Le choix d'opter pour une désensibilisation au clopidogrel dans le cas présenté était légitime. En effet, la présence d'un tuteur pharmaco-actif justifiait de poursuivre la prise de clopidogrel et la présence d'un rash au ticlopidine limitait les solutions de remplacement pour la patiente. Un protocole de désensibilisation adapté de celui de Camara et collaborateur a été réalisé chez la patiente⁴. De plus, le succès de la désensibilisation au clopidogrel objectivée par l'absence de réapparition du rash tend à rendre cette option pharmacologique envisageable pour d'autres cas semblables.

SOULAGEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ

Lors d'une réaction d'hypersensibilité au clopidogrel, le soulagement symptomatique du rash ou du prurit inclut le plus souvent la prescription d'antihistaminiques par voie orale ou de corticostéroïde topique ou par voie orale^{4,7,9,10,15}. L'utilisation d'une crème d'hydrocortisone par la patiente a été suffisante afin de soulager les symptômes qui se sont manifestés aux mains. Bien qu'une prescription d'hydroxyzine lui ait été remise, elle n'a pas utilisé ce médicament. Le soulagement symptomatique de la réaction d'hypersensibilité du cas présenté a donc été adéquat.

Conclusion

Le cas présenté dans cet article décrit la réalisation avec succès d'une désensibilisation au clopidogrel d'une patiente porteuse d'un tuteur pharmaco-actif nécessitant la prise d'une thienopyridine pour une période minimale d'un an. Cette option thérapeutique est particulièrement intéressante, puisque le risque d'allergie croisée entre le clopidogrel et la ticlopidine est réel, et le cas décrit dans cet article a d'ailleurs présenté un rash au deux molécules. L'apparition d'une réaction d'hypersensibilité associée au clopidogrel amène les pharmaciens à proposer des solutions de remplacement à la prise de ce médicament selon, notamment, la nécessité de poursuivre l'administration de thienopyridine. La prescription de ticlopidine constitue une possibilité à considérer mais nécessite un suivi hématologique étroit et une évaluation de la tolérance digestive. La désensibilisation au clopidogrel constitue une option clinique envisageable, qui comporte plusieurs précautions et recommandations à prendre en considération. L'expertise du pharmacien doit être mise à profit dans la réalisation d'un tel protocole.

Remerciements

Les auteurs désirent souligner la collaboration des infirmières du Centre de soins de jours de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval), qui ont participé à l'application du protocole de désensibilisation au clopidogrel. Julie Méthot reçoit une bourse de recherche des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) pour son stage postdoctoral.

Pour toute correspondance :

Isabelle Taillon

Département de pharmacie

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval)

2725 chemin Sainte-Foy

Québec (Québec) G1V 4G5

Téléphone : 418 656-4590

Télécopieur : 418 656-4656

Courriel : isabelle.taillon@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Objective: To present a case of clopidogrel desensitization that was done following a hypersensitivity reaction (truncal rash) resulting from the administration of clopidogrel and ticlopidine.

Case summary: A 72-year-old patient with a drug-eluting stent developed a truncal rash one week after the introduction of clopidogrel. The administration of this drug was interrupted and replaced with ticlopidine. However, after the rash diminished in severity, it reappeared and spread to the hands. The medical team then suggested an alternative treatment to thienopyridines (ticlopidine and clopidogrel). The team attempted and succeeded in desensitizing the patient to clopidogrel. The administration of clopidogrel was continued for 16 months without the reappearance of a rash.

Discussion: Hypersensitivity reactions to clopidogrel in patients with drug-eluting stents is problematic given that treatment with a thienopyridine must be given for at least one year after the installation of such a stent. A few published case reports mention the feasibility of clopidogrel desensitization using increasing doses of clopidogrel at 15–30 minute intervals; vital signs must be closely monitored as well as symptoms of hypersensitivity during and after the desensitization protocol.

Conclusion: Although clinical experience is somewhat limited, this case demonstrates that clopidogrel desensitization is an interesting option for patients with a hypersensitivity reaction. Precautionary measures must be undertaken to ensure patient safety.

Key words: clopidogrel, allergy, desensitization, ticlopidine, drug-eluting stent

Références

1. King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et coll. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines: 2007 writing group to review new evidence and update the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention, writing on behalf of the 2005 writing committee. *Circulation* 2008;117:261-95.
2. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
4. Camara MG, Almeda FQ. Clopidogrel (Plavix) desensitization: a case series. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;65:525-7.
5. Vigo P, MacDowell A, Wedner H. Successful desensitization with clopidogrel after a positive skin test. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:132.

6. Lee-Wong M, Gadhvi D, Resnick D. Clopidogrel desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:756-7.
7. Walker NE, Fasano MB, Horwitz PA. Desensitization for the management of clopidogrel hypersensitivity: initial clinical experience. *J Invasive Cardiol* 2006;18:341-4.
8. Walker NE, Fasano MB, Hobbs RA, Horwitz PA. Clopidogrel desensitization protocol for the treatment of thienopyridine hypersensitivity. *Crit Pathw Cardiol* 2007;6:26-9.
9. von Tiehl KF, Price MJ, Valencia R, Ludington KJ, Teirstein PS, Simon RA. Clopidogrel desensitization after drug-eluting stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2039-43.
10. Oppedijk B, Odekerken DA, van der Wildt JJ, Melissant CF. Rapid oral desensitization procedure in clopidogrel hypersensitivity. *Neth Heart J* 2008;16:21-3.
11. Owen P, Garner J, Hergott L, Page RL, 2nd. Clopidogrel desensitization: case report and review of published protocols. *Pharmacotherapy* 2008;28:259-70.
12. Camara MG, Almeda FQ. Clopidogrel (Plavix) desensitization protocol. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:154.
13. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:476-81.
14. Turvey SE, Cronin B, Arnold AD, Dioun AF. Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:426-32.
15. Makkar K, Wilensky RL, Julien MB, Herrmann HC, Spinler SA. Rash with both clopidogrel and ticlopidine in two patients following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Ann Pharmacother* 2006;40:1204-7.
16. Lang DM. Anaphylactoid and anaphylactic reactions. Hazards of beta-blockers. *Drug Saf* 1995;12:299-304.
17. Ticlopidine (drug evaluation). Drugdex system. Thomson micromedex health-care series. Greenwood Village, Colorado (2002-2009).
18. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et coll. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
19. Christiansen C. X-ray contrast media-an overview. *Toxicology* 2005;209:185-7.
20. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, et coll. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:175-81.

FORMATION CONTINUE

20 mars 2009 - 24^e journée annuelle de pharmacothérapie du Centre d'information pharmaceutique de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

- Lieu : Hôtel Delta Centre-Ville, Montréal
- Renseignements : Louise Pepin, téléphone : 514 338-2213



3 avril 2009 — Journée d'éducation permanente « RETOUR AUX SOURCES »

- Lieu : Hôtel Pur, Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org

16 et 17 avril 2009 — Entre science et compassion, où en sont les soins palliatifs? – 19^e Congrès annuel du Réseau de soins palliatifs du Québec

- Lieu : Hôtel Hyatt Regency Montréal • Renseignements : téléphone : 450 652-0918, télécopieur : 450 929-1472, courriel : jbrunet@pluricongres.com

30 avril et 1^{er} mai 2009 — Journées de pharmacologie de l'Université de Montréal

- Lieu : Palais des congrès de Montréal, salle 710
- Renseignements : Diane Jean, téléphone : 514 343-6367 ou www.fpcmed.umontreal.ca



3, 4 et 5 mai 2009 — Congrès annuel de l'A.P.E.S. « Rendez-vous 2009. Un élan d'inspiration »

- Lieu : Manoir des Sables, Orford • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org

14 mai 2009 — Journée des séminaires des résidents en pharmacie

- Lieu : Pavillon Jean-Coutu de l'Université de Montréal
- Renseignements : Nathalie Turgeon, nathalie.turgeon@umontreal.ca



9, 11 et 16 juin 2009 — Soirées de formation et développement « PSYCHIATRIE »

- Lieu : 9 juin, Montréal — 11 juin, Sherbrooke — 16 juin, Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



1^{er} et 2 octobre 2009 — Journées d'éducation permanente « CARDIOLOGIE »

- Lieu : Québec • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org

18, 19 et 20 juin 2009 — 18^e Symposium de cardiologie interventionnelle

- Lieu : Théâtre Centaur, Montréal • Renseignements : www.mhi.interv.org ou cardio2009@jpdll.com



6, 8 et 13 octobre 2009 — Soirées de formation et développement « MALADIES CARDIOVASCULAIRES »

- Lieu : 6 octobre, Montréal — 8 octobre, Sherbrooke — 13 octobre, Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



20 novembre 2009 — Journée d'éducation permanente « GÉRIATRIE »

- Lieu : Montréal
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org

L'ABC de la révision par les pairs

Eva Charlebois, Louise Mallet, Julie Méthot

Résumé

Objectif : L'objectif de cet article est de décrire 1) en quoi consiste le processus de révision par les pairs ; 2) le rôle et les qualités des réviseurs ; 3) comment évaluer un manuscrit dans le processus de révision par les pairs et 4) quels commentaires soumettre aux auteurs et au rédacteur en chef.

Mise en contexte : La mise en place d'un processus de révision par les pairs constitue l'une des premières étapes du plan d'indexation Medline du *Pharmactuel*. La description du processus de révision par les pairs et le développement d'outils, comme une grille d'évaluation pour les réviseurs, demeurent un sujet d'actualité et font l'objet d'une présentation dans cet article. L'approche systématique de révision proposée aux réviseurs dans l'article consiste à procéder à l'évaluation d'un manuscrit en effectuant plusieurs lectures. De plus, cette approche est structurée de façon à ce que les éléments attendus pour chacune des parties du manuscrit soient évalués. Le processus de révision par les pairs a notamment comme objectif d'atteindre les standards actuels liés à la publication scientifique.

Conclusion : La révision par les pairs constitue un atout important pour le développement scientifique et pour l'ouverture du dialogue entre collègues. Le présent article a permis au comité de rédaction du *Pharmactuel* d'effectuer une revue de la littérature scientifique décrivant le processus de révision par les pairs, pour proposer une approche systématique qui facilitera la mise en place d'une structure de révision efficiente.

Mots clés : révision par les pairs, réviseur, rédacteur, processus éditorial, publication.

Introduction

Au cours des dernières années, le processus de révision par les pairs a subi diverses pressions qui le contraignent à gagner en efficience. D'une part, le nombre de revues scientifiques et la taille de ces dernières ont augmenté¹. L'ère internet, qui permet la soumission en ligne des manuscrits, contribue au nombre considérable de soumissions qu'un rédacteur doit gérer et évaluer. L'importance de former les réviseurs est donc d'actualité et répond aux nouvelles contraintes, notamment à l'augmentation du nombre de soumissions, de publications ainsi qu'aux exigences accrues du lectorat en matière de contenu scientifique¹.

L'équipe du *Pharmactuel* travaille en ce moment à l'indexation de la revue dans la base de données Medline. Le dépôt du dossier pour évaluation est prévu pour janvier 2011. Il est prévu que les quatre chroniques suivantes soient révisées par les pairs en 2010 : « Cas clinique en direct de l'unité », « Évaluation critique de la documentation scientifique », « Recherche » et « Pharmacothérapie ». Le recrutement et la formation de réviseurs sont donc nécessaires à ce projet et permettront de rehausser les standards de qualité de la revue. Apprendre à devenir réviseur ne fait pas présentement partie de la formation universitaire des pharmaciens. Cet article propose donc une revue du processus de révision par les pairs ainsi qu'une description des éléments clés de ce processus, soit le qui, le pourquoi et le comment !

Qu'est-ce qu'une révision par des pairs ?

La révision par des pairs est un processus au cours duquel un manuscrit, soumis pour publication, est évalué par un comité formé de personnes compétentes, selon des critères d'originalité, de qualité du travail scientifique et d'impact sur la littérature scientifique². Il s'applique à diverses sphères du monde universitaire, entre autres, aux notes de cours, aux demandes de financement pour une recherche et aux manuscrits. Dans ce dernier cas, le processus de révision par les pairs facilite le travail des rédacteurs en chef, qui doivent sélectionner les articles qui seront publiés pour rehausser la qualité tant scientifique que littéraire et vérifier l'exactitude du contenu²⁻⁶. En plus d'être novateur et d'envergure, le sujet de l'article doit avoir une importance clinique significative pour notre lectorat.

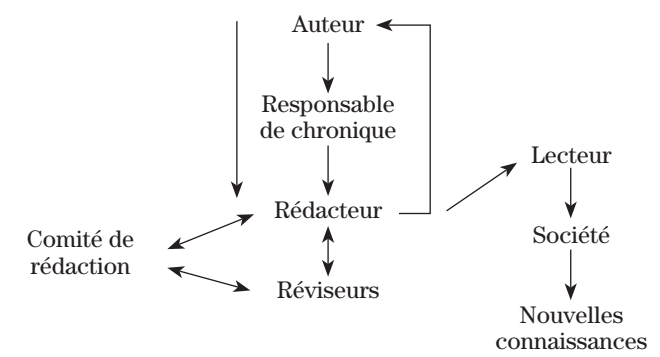
Eva Charlebois, B.Sc. spécialisé en sciences économiques, est étudiante à la maîtrise à l'Economic School of Louvain, Belgique, dans le cadre d'un master en Sciences économiques

Louise Mallet, B.Sc. Pharm., Pharm.D., CGP, est professeure titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne au Centre hospitalier de santé McGill. Elle est également rédactrice adjointe et responsable du plan d'indexation du Pharmactuel

Julie Méthot, M.Sc., Ph.D. est pharmacienne à l'Hôpital Laval et professeure de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Elle est également rédactrice en chef du Pharmactuel

Dans un premier temps, le rédacteur en chef effectue une présélection des manuscrits qui seront soumis au processus de révision par les pairs. Ceux qui seront éliminés lors de cette première sélection seront d'emblée refusés. Par exemple, on pourrait écarter un manuscrit si son sujet ne vise pas le lectorat de la revue. Lorsqu'un manuscrit a été admis à subir le processus de révision, des professionnels et des experts seront invités à en prendre connaissance et à porter un jugement sur sa qualité scientifique et sa présentation. La plupart des journaux scientifiques demandent à ce que deux à trois réviseurs se penchent sur le travail d'un auteur. Ce nombre de relecteurs permet au rédacteur en chef d'avoir une vision d'ensemble et de recevoir des commentaires variés. La figure 1 illustre le processus éditorial du *Pharmactuel* ainsi que les différents acteurs qu'on y retrouve, dont les réviseurs⁷. Le tableau I décrit le cheminement parcouru par un article révisé par les pairs et soumis au *Pharmactuel* avant sa publication⁸.

Figure 1. Révision par les pairs dans le processus éditorial.



Adaptée avec permission de la référence 7 de Scheife RT, Cramer WR, editorial board of *Pharmacotherapy*.

Lors de la révision du manuscrit, les réviseurs identifient les points forts et les points faibles ainsi que les améliorations à apporter avant la publication. L'évaluation par des individus compétents dans le même champ d'expertise incite les auteurs à remplir les standards visés de leur discipline et permet la publication d'un manuscrit de qualité².

Quels sont les rôles du réviseur ?

Le réviseur joue différents rôles sur deux fronts, soit par rapport au rédacteur et à l'auteur^{4,7}. D'une part, il soumet une évaluation au rédacteur en chef, et d'autre part, il rédige un ensemble de commentaires constructifs destinés à l'auteur dans le but d'améliorer son manuscrit. En ce qui concerne son rôle auprès du rédacteur en chef, il est utile dans la mesure où sa révision est critique. On doit éviter autant que possible les commentaires généraux n'apportant aucune valeur ajoutée au manuscrit. Plusieurs outils sont mis à la disposition des réviseurs pour leur faciliter le processus de révision et les guider dans leur démarche.

Tableau 1: Différentes étapes d'un article au Pharmactuel pour publication dans le processus de révision par les pairs et le processus éditorial (adapté de Roberts et coll, ref. 8)

1.	Soumission de l'article au rédacteur en chef
2.	Évaluation de l'article par le rédacteur en chef (ou membre du comité éditorial) - L'article convient-il au lectorat du journal ? - L'article est-il suffisamment de qualité pour être acheminé à des réviseurs ?
3.	Recrutement de deux réviseurs (anonymat des réviseurs préservé) - Seul le résumé de l'article est acheminé dans le respect de l'anonymat des auteurs
4.	Révision par les réviseurs au moyen de la grille d'évaluation proposée au tableau II - Le réviseur doit au préalable se familiariser avec les recommandations destinées aux auteurs - Délai habituel de 3 semaines
5.	Mise en commun des commentaires des réviseurs par le rédacteur en chef - On peut demander l'avis d'un troisième réviseur lorsqu'il y a discordance entre les commentaires des deux réviseurs
6.	Envoi à l'auteur de l'article du verdict de publication (accepté ou non) ainsi que des commentaires provenant des réviseurs et du comité éditorial
7.	Modification de l'article par l'auteur - Délai habituel de 3 semaines
8.	Révision de l'article modifié par le rédacteur en chef ou le membre du comité éditorial - Dans le cas où l'article nécessite des corrections majeures, il est retourné aux réviseurs
9.	Au besoin, envoi des commentaires à l'auteur de l'article pour de nouvelles modifications (répétition des étapes 7 et 8)
10.	Révision linguistique et traduction en anglais du résumé de l'article
11.	Mise en page de l'article dans la revue (éditeur)
12.	Révision des épreuves de l'article par le comité éditorial
13.	Publication de l'article dans la revue

Le jugement et les qualités du réviseur sélectionné sont cruciaux, puisque l'opinion émise guidera la décision de publication du rédacteur en chef. Juger un article n'est pas une tâche facile. Tout d'abord, le réviseur doit prendre connaissance du manuscrit et en évaluer la qualité selon de nombreux critères. Il doit ensuite fournir un ensemble de commentaires précis et rigoureux quant au contenu et à la forme du manuscrit. Le réviseur doit enfin se prononcer sur la possibilité de publier l'article en émettant une opinion générale bâtie à partir des critiques soulevées. S'il recommande la publication, le réviseur cible les corrections nécessaires, qu'elles soient mineures ou majeures. Dans le cas contraire, il devra être en mesure de fournir une explication claire et motivée des raisons le poussant à recommander le rejet du manuscrit. Le réviseur pourrait aussi suggérer au rédacteur de consulter un autre spécialiste, par exemple un statisticien.

Le réviseur remet également une évaluation du manuscrit à l'auteur. Celle-ci est différente de celle remise au

rédacteur en chef, puisqu'elle ne comporte pas de recommandation relative à l'acceptation ou au rejet du manuscrit. Le rôle de la révision est de fournir à l'auteur des avenues, voire des outils, lui permettant d'améliorer son travail. Elle doit être faite de manière collégiale à l'aide de critiques constructives, et ce, malgré la possibilité d'un rejet⁹.

Quelles sont les qualités du réviseur ?

Les réviseurs potentiels sont sélectionnés en fonction de leur champ de connaissances et de leur expertise. Ils reçoivent une copie du résumé et déterminent s'ils acceptent ou non de faire la révision. Cette décision doit être prise en fonction des éléments suivants : l'expertise scientifique, le respect des échéanciers, l'absence de conflit d'intérêts, la motivation et une attitude respectueuse^{2,5,7}.

Expertise scientifique

L'évaluation du contenu d'un manuscrit nécessite une certaine expertise scientifique³. Celle-ci varie en fonction du sujet, des thèmes abordés et du type d'article. Cependant, il n'est pas nécessaire d'être un véritable expert dans tous les domaines. Il est cependant nécessaire de posséder une bonne connaissance de la littérature scientifique, qu'elle soit classique ou récente, et de maîtriser les concepts scientifiques utilisés, c'est-à-dire d'avoir la capacité de les appliquer et de les expliquer correctement. Cette qualité est nécessaire, puisque le réviseur agit fréquemment sous le couvert de l'anonymat et a accès à de l'information privilégiée et non publiée. Il ne peut donc pas, sans autorisation préalable, consulter un collègue.

Il n'est pas rare que le rédacteur sollicite les conseils de membres de la communauté scientifique ayant des expertises variées. La multidisciplinarité du comité de révision permet de couvrir l'ensemble des connaissances présentes dans un article. Ainsi, un professionnel ayant des lacunes en matière de statistiques peut néanmoins effectuer une révision si un autre réviseur couvre ce champ de compétence³.

Respect des échéanciers

Puisque le temps est un facteur important dans la publication d'une revue, le respect des échéanciers est une qualité importante. Une évaluation remise en retard ralentit le processus de publication, qui peut prendre jusqu'à une année. Le réviseur doit donc s'assurer qu'il sera en mesure d'effectuer son travail dans les délais prescrits³. Il s'agit d'une charge de travail supplémentaire qui s'ajoute aux engagements quotidiens. La période attribuée à la révision d'articles varie d'une revue à l'autre ; dans le cas du *Pharmactuel*, le délai fixé par le comité de rédaction est de trois semaines. Ce délai correspond à celui habituellement accordé pour ce type de travail, qui est de deux à trois semaines^{2,8}.

La littérature scientifique récente concernant la révision par les pairs ne s'entend pas sur une méthode ni sur le temps nécessaire pour que cette dernière soit efficace. Néanmoins, elle s'accorde sur le fait que la durée d'une révision varie en fonction de l'individu et du texte. La complexité de l'analyse, la méthodologie utilisée, le type d'article et les lacunes de présentation ou de contenu sont des éléments déterminants. Un réviseur expérimenté sera en mesure de faire une bonne évaluation en un laps de temps probablement plus court. Toutefois, un réviseur qui fait ses premières armes devra probablement investir plus de temps^{2,3}.

Absence de conflit d'intérêts

Une personne invitée à faire une révision doit s'auto-disqualifier si elle juge qu'il y a présence de conflit d'intérêts. On peut suspecter un conflit d'intérêts si le réviseur ou l'organisation à laquelle il se rattache a des relations personnelles ou financières qui pourraient influencer son travail de façon inadéquate de manière, par exemple, à introduire des biais dans son jugement, qu'il soit négatif ou positif. D'ailleurs, le réviseur n'est pas sélectionné parmi les collègues proches, les amis ou les étudiants des auteurs³.

Motivation

La motivation est une qualité nécessaire, car elle est le moteur du travail bien accompli. Puisque le réviseur ne bénéficie d'aucune compensation financière ou matérielle, nous pouvons nous demander pourquoi beaucoup de professionnels et d'experts souhaitent participer au processus de révision par les pairs. Ces derniers doivent être animés d'un sentiment de responsabilité face à la communauté scientifique et être convaincus que ce processus participe au progrès de la science par l'amélioration de la qualité de la littérature scientifique. Ce progrès découle en partie d'un dialogue entre les scientifiques, et la révision par les pairs y participe en ouvrant un débat ou une réflexion entre l'auteur et les réviseurs. Un manque de motivation peut entraîner un manque de rigueur et, par ricochet, une diminution de la qualité de la publication ou un retard supplémentaire³. Certains réviseurs perçoivent leur contribution à titre de réviseur comme étant formatrice, puisque l'expérience acquise leur permet d'améliorer leurs propres talents d'écriture. La situation est profitable à la fois aux réviseurs et aux auteurs².

Attitude respectueuse

Le temps et l'effort nécessaires à l'écriture d'un article sont considérables. Aussi est-il fréquent de rencontrer certaines susceptibilités chez les auteurs. Les commentaires émis par les pairs lors de la révision peuvent donc être perçus de façon négative. Le réviseur doit adopter une attitude respectueuse et ouverte lors de la rédaction de ses commentaires². Les critiques émises doivent être constructives et suggérer à l'auteur des options lui per-

mettant d'élargir l'horizon de sa réflexion. Le réviseur doit être en mesure de relever les faiblesses de même que les forces de l'article en évitant toutefois d'influencer l'aboutissement de la recherche. Puisque la littérature scientifique publiée se doit d'être innovante, le réviseur doit être réceptif aux nouvelles idées tout en conservant son objectivité³.

Comment évaluer un manuscrit dans le processus de révision par les pairs ?

Une approche systématique

Après avoir défini ce qu'était le processus de révision et le rôle du réviseur, nous aborderons le processus en soi, c'est-à-dire comment un réviseur doit évaluer un manuscrit afin de fournir les commentaires les plus complets, pertinents et justes possible. Il y a bien entendu autant de méthodes d'évaluation que de réviseurs. Le processus d'évaluation des pairs n'est pas une tâche standardisée et ne figure pas dans les cursus universitaires. Nous proposons ici une approche systématique basée sur la littérature scientifique existante^{3,6,8}.

L'approche systématique propose plusieurs lectures du manuscrit à évaluer, chacune des lectures remplissant des objectifs différents⁴. De plus, dans l'approche systématique, on prône l'évaluation spécifique des différentes parties du manuscrit. Le réviseur se questionne sur la valeur des éléments attendus dans chacune des sections de l'article et pourra proposer les modifications souhaitables^{4,6,8}. Les prochains paragraphes décrivent en quoi consiste l'approche systématique. Cette description amènera le réviseur débutant à se familiariser avec la démarche et proposera diverses avenues aux réviseurs plus aguerris. En plus de présenter des outils favorisant une révision plus uniforme, cette approche permet d'augmenter l'efficacité de l'évaluation grâce à une meilleure organisation du travail de révision.

Première lecture

La première lecture permet au réviseur de se familiariser avec le manuscrit, d'identifier les hypothèses soutenues par l'auteur ainsi que le type d'article⁴. C'est à ce moment que le réviseur tente de cerner les points généraux présentés dans l'article, tels que la science, l'éthique et la présentation⁴.

Les erreurs scientifiques sont les plus difficiles à cerner. Elles peuvent être d'ordre conceptuel. Par exemple, l'auteur n'emploie pas correctement les concepts scientifiques ou utilise une mauvaise approche statistique. Généralement, elles ne proviennent pas d'un manque de compréhension de la part de l'auteur, mais plutôt d'une erreur d'application spécifique des modèles statistiques ou d'une omission liée à l'incertitude de l'auteur quant à ces mêmes modèles. Les erreurs de logique et de sens commun font également partie de cette catégorie. Bien

qu'elles soient difficiles à détecter, elles sont plus communes que les premières. À ce titre, on cite les contradictions, les extrapolations inadéquates, les mauvaises interprétations et les raisonnements circulaires.

En ce qui a trait aux problèmes d'éthique, le réviseur a le devoir désagréable, mais nécessaire, de signaler les cas suspects de plagiat, de fraude ou d'infraction aux protocoles relatifs à l'expérimentation sur les humains ou les animaux^{1,5}. À ce titre, les manuscrits soumis au *Pharmactuel* dans la chronique « Recherche » devront décrire les mesures prises dans le but de satisfaire aux normes d'éthique officielles qui régissent la recherche. Le projet de recherche devra avoir été soumis à un comité d'éthique et avoir obtenu, au besoin, le consentement écrit du patient. Il faut également en faire mention dans le manuscrit.

Finalement, les problèmes relatifs à la présentation sont liés à la qualité de la langue et à l'organisation du texte. Celui-ci doit être clair et ordonné de sorte que l'enchaînement des idées soit fluide. Le vocabulaire utilisé doit être précis, et l'idée principale de chaque paragraphe doit être correctement définie pour permettre une bonne compréhension et éviter d'induire en erreur le lecteur. Les termes polysémiques doivent être correctement définis et le jargon remplacé par un vocabulaire familier au lectorat.

Lectures suivantes

Après une première lecture, le réviseur doit avoir cerné les problèmes globaux du texte. Un temps d'arrêt entre celle-ci et les lectures suivantes lui permet de se distancier de sa première impression et de développer une vue d'ensemble. Les lectures suivantes permettent d'évaluer plus en profondeur la qualité du manuscrit et de poser un jugement sur celui-ci⁴.

L'évaluation du réviseur sera basée sur une liste de critères prédéterminés selon le type d'article. Elle doit être basée sur la qualité, l'originalité et l'apport du manuscrit à la science. Pour ce faire, le réviseur portera une attention toute particulière à chaque section du texte, telle que le résumé, l'introduction, la discussion, la conclusion et, dans le cas d'un article scientifique, la méthodologie et les résultats. L'approche systématique propose aux réviseurs d'évaluer chacune des parties du manuscrit et de se questionner si chacun des éléments attendus sont présents ou exacts. C'est à ce moment qu'une grille d'évaluation peut être utile, tout comme un canevas l'est à la peinture. Le tableau II présente la grille d'évaluation créée pour le *Pharmactuel*, que le réviseur doit remplir et soumettre au rédacteur en chef. Cette grille d'évaluation propose des questions auxquelles le réviseur peut répondre par oui ou non, les points 1 à 10 s'appliquant à toutes les chroniques. Il est également invité à émettre un commentaire pour appuyer sa réponse. Une des interroga-

Tableau II : Grille d'évaluation proposée au réviseur pour accompagner la révision d'un manuscrit soumis au Pharmactuel

Après la révision de l'article, le réviseur propose que l'article soit :	Une seule réponse possible
1) Accepté tel quel	
2) Accepté moyennant des corrections mineures	
3) Reconsidéré après corrections majeures	
4) Refusé	

Le réviseur précise dans un court paragraphe les points forts et faibles du manuscrit.

Le réviseur révisé les 10 points qui suivent ainsi que ceux associés à la chronique à laquelle l'article a été soumis. Il répond par oui ou non et peut ajouter un commentaire lorsque cela est pertinent.

Les points 1 à 10 s'appliquent à TOUTES les chroniques	Oui	Non	Commentaires
1. Le sujet du manuscrit convient-il au lectorat et aux objectifs du journal ?			
2. Le titre reflète-t-il clairement et suffisamment le contenu de l'article ?			
3. S'agit-il d'une contribution originale et nouvelle ? (le manuscrit ne doit pas avoir déjà été publié)			
4. La présentation, l'organisation et la longueur du texte sont-elles satisfaisantes ?			
5. Les interprétations et les conclusions sont-elles justes ?			
6. Pouvez-vous suggérer des correctifs (ajouts) qui accroîtront l'intérêt de ce manuscrit pour un lectorat international ?			
7. Pouvez-vous suggérer des modifications visant à réduire ou à éliminer certaines parties du texte ?			
8. La qualité de la langue est-elle satisfaisante ?			
9. Les illustrations et les tableaux sont-ils nécessaires et acceptables ?			
10. Est-ce que les références sont adéquates, nécessaires, complètes et conformes aux recommandations données aux auteurs ?			

CHRONIQUE : Cas clinique en direct de l'unité

Introduction

11.1.1 Introduction du cas présenté et du thème abordé

11.1.2 Préciser la littérature scientifique connue sur le thème abordé (autres cas publiés) et intérêt du cas

Description du cas

11.1.3 Inclut l'ensemble des données pertinentes et importantes pour le cas présenté (anonymat conservé, antécédents médicaux et pharmacologiques, données cliniques de laboratoire) ainsi que la chronologie des événements

Analyse

11.1.4 Revue de littérature scientifique en fonction du thème abordé et du cas présenté (définition, physiopathologie, médicaments potentiellement associés au thème traité)

Discussion

11.1.5 Inclut l'imputabilité de la réaction liée à la médication du cas présenté (résultat de l'algorithme de Naranjo)

11.1.6 Inclut les liens pertinents entre la littérature médicale et le cas présenté

11.1.7 Discussion adéquate du traitement de la réaction ou de l'effet indésirable

Conclusion

11.1.8 Retour sur le cas faisant ressortir les éléments-clés

11.1.9 Recommandations cliniques des données liées au cas présenté

CHRONIQUE : Pharmacothérapie

Introduction

11.2.1 Sujet clairement décrit

11.2.2 Mention de l'importance et de la pertinence pour les pharmaciens

Revue du sujet traité

11.2.3 Revue de littérature exhaustive et valide

Discussion

11.2.4 Description par l'auteur des enjeux cliniques

Conclusion

11.2.5 Rappel des éléments importants relatifs aux soins pharmaceutiques

Tableau II : Grille d'évaluation proposée au réviseur pour accompagner la révision d'un manuscrit soumis au Pharmactuel (suite)

	Oui	Non	Commentaires
CHRONIQUE : Recherche			
Introduction			
11.3.1 Description du contexte de la recherche ; lien avec les données de la littérature médicale actuelle			
11.3.2 Mention de l'information nouvelle apportée par l'étude			
11.3.3 Définition claire des objectifs de l'étude			
Méthodologie			
11.3.4 Échantillon adéquat (sélection des cas et taille de l'échantillon)			
11.3.5 Critères d'inclusion ou d'exclusion décrits et adéquats			
11.3.6 Précision des considérations éthiques pertinentes (acceptation du projet par un comité d'éthique, obtention du consentement éclairé, examen des conflits d'intérêts potentiels)			
11.3.7 Description de la méthodologie utilisée pour la collecte de données et examen de son adéquation (utilisation d'un instrument de collecte de données)			
11.3.8 Devis du projet de recherche énoncé et adéquat			
11.3.9 Description de l'analyse des données, dont les tests statistiques			
11.3.10 Indication de la fiabilité et de la validité des instruments de mesure			
Résultats			
11.3.11 Présentation claire et concise des résultats (éviter d'analyser et d'interpréter les données dans cette section, présentation des écarts-types ou des intervalles de confiance avec la valeur p)			
11.3.12 Les résultats sont pertinents par rapport à la question initiale			
Discussion			
11.3.13 Présentation du lien entre la littérature médicale et les résultats obtenus			
11.3.14 Énoncé des suppositions raisonnables			
11.3.15 Discussion portant sur les avenues de recherches futures			
11.3.16 Présentation des limites de la recherche et de leur impact sur les résultats			
Conclusion			
11.3.17 Mention du rappel des résultats clés et de la réponse à la question de recherche initiale (la conclusion s'appuie sur les résultats de l'étude)			
11.3.18 Ouverture sur les impacts cliniques et les applications futures			
CHRONIQUE : Évaluation critique de la documentation scientifique			
Résumé de l'étude			
11.4.1 Présentation de l'article adéquate (inclut : titre, auteurs, commanditaires, cadre de l'étude, devis, patients, interventions, points évalués, résultats)			
11.4.2 Inclut les éléments importants de l'étude (la référence à un tableau présentant les résultats est-elle souhaitable ?); présentation des NNT (number needed to treat)			
Discussion			
11.4.3 La grille d'évaluation critique est remplie. Elle comporte les sections : Les résultats sont-ils valables ? Quels sont les résultats ? Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques ? (disponible sur le site internet de la revue)			
11.4.4 Inclut l'ensemble des points forts et faibles de l'étude			
11.4.5 Situe l'étude dans le cadre de la littérature scientifique disponible			
11.4.6 Décrit l'impact clinique de l'étude en matière de soins pharmaceutiques			

tions vise à déterminer si la présentation, l'organisation et la longueur du texte sont satisfaisantes. Des questions ou des éléments attendus spécifiques à une chronique en particulier se retrouvent également dans la grille d'évaluation du *Pharmactuel*. La littérature scientifique propose plusieurs autres grilles plus ou moins exhaustives pour accompagner le travail d'évaluation des réviseurs. Le lecteur qui désire les explorer est invité à consulter les articles de Duchesnes¹, Benos⁵, Provenzale⁴, Alexander⁶, Roberts⁸ et collaborateurs.

Selon la structure générale des manuscrits, les paragraphes qui suivent décrivent les éléments clés propres à chacune des parties d'un manuscrit que le réviseur doit évaluer. Nous utiliserons à titre de modèle la chronique « Recherche », qui comporte une introduction, une méthodologie et des résultats, une discussion, une conclusion et des références⁶. En effet, la révision des manuscrits décrivant un projet de recherche est largement expliquée dans la littérature scientifique⁶. Le réviseur doit s'assurer que chacun des éléments clés est présent et exact et suggérer des modifications lorsqu'elles sont souhaitables.

Introduction

Cette partie est toujours présente, peu importe le type de texte. Comme son nom l'indique, elle vise à introduire le sujet de l'article et à préparer le lecteur à ce qui suit. Généralement, une introduction bien construite se divise en quatre parties. Premièrement, l'auteur fait un rappel de la situation globale et explique la problématique ainsi que son contexte. Deuxièmement, dans le cas d'un article scientifique, le scripteur résume les développements scientifiques récents sur le sujet. Troisièmement, il justifie l'importance et la pertinence de l'objet étudié et de ces travaux. Quatrièmement, il indique clairement l'objectif principal ou les hypothèses qu'il soutient⁶.

En plus d'évaluer la structure de l'introduction, le réviseur doit se questionner sur la clarté et la concision du texte. Il vérifie également que l'objet, les hypothèses, les termes ainsi que les concepts employés soient bien définis. Finalement, il doit s'assurer que la littérature scientifique à laquelle l'auteur se réfère soit pertinente au sujet qu'il traite dans son manuscrit.

Méthodologie et résultats

Dans un article scientifique, cette section est l'une des plus importantes, car d'une part, elle explique les démarches effectuées par l'auteur, et d'autre part, elle présente les résultats obtenus à la suite du processus scientifique entrepris. Si on devait faire une analogie avec la confection d'une pâtisserie, la section méthodologique serait en fait la recette permettant au lecteur de reproduire l'expérience, et la section présentant les résultats serait, en quelque sorte, une photographie du gâteau⁶.

Selon Alexander, les éléments suivants doivent être présents dans la section méthodologique : la source des

données, les critères de sélection des cas, les techniques d'échantillonnage et le nombre de cas, le modèle théorique utilisé, les définitions et les mesures des variables les plus importantes, les modèles statistiques employés et le plan d'analyse des données⁶. C'est également dans cette section que l'auteur justifie l'emploi du modèle sélectionné et le rejet des autres. En plus de veiller à ce que tous ces éléments soient présents, le réviseur doit se questionner sur la validité des données, des techniques et des modèles sélectionnés. Une mauvaise source de données, un échantillon trop restreint ou un modèle inadéquat sont des sources potentielles de biais. Si l'un de ces cas se présente, il devra suggérer à l'auteur une solution de remplacement. Une modification aussi majeure nécessite souvent un important remaniement de l'expérience et donc, du manuscrit.

La présentation de la méthodologie doit être suivie d'une partie présentant les résultats de la recherche. Ceux-ci doivent être clairement communiqués. Un manque d'organisation ou une mauvaise analyse des données mène à un manque de clarté. Si la section méthodologique décrit un processus comportant plusieurs volets, les résultats devront refléter chaque partie de l'expérience dans l'ordre du déroulement des opérations.

Les résultats doivent être présentés sous deux formats. Le premier consiste en un ensemble de figures, de graphiques et de tableaux permettant une présentation concise et claire de la totalité des résultats. Le réviseur doit en vérifier la pertinence et la qualité. Il le fait également pour les légendes accompagnant les graphiques et les figures. Lorsque les légendes sont bien construites, le lecteur est en mesure de comprendre la figure ou le graphique sans avoir à se référer au texte. Le deuxième format consiste en la présentation des résultats les plus significatifs sous forme de texte. L'interprétation des résultats ne doit pas figurer dans cette section. Il s'agit plutôt d'une énumération neutre des points les plus importants. Il arrive que certains résultats ne proviennent pas du déroulement des opérations décrit dans la section méthodologique. Si tel est le cas, l'auteur doit le signaler et justifier leur présence. L'évaluation de la validité des résultats est importante lors de la révision, puisque s'ils sont biaisés, la section où figure l'interprétation des données sera faussée. Si le réviseur ne se sent pas apte à statuer sur la valeur des résultats, il doit le signaler au rédacteur en chef.

Discussion

La discussion est le cœur de tout article scientifique. Elle contient l'analyse et l'interprétation des résultats ainsi que les conclusions obtenues. L'importance des résultats doit transparaître dans cette section. Pour ce faire, l'auteur s'appuie sur les instruments statistiques et logiques adéquats pour les analyser et démontrer la véracité de ces hypothèses initiales.

Une discussion est bien articulée lorsque chaque paragraphe débute par une démonstration logique d'où découle une conclusion. Les résultats présentés doivent être confrontés aux études scientifiques existantes⁶. Plusieurs points nécessitent une attention particulière de la part du réviseur. L'interprétation des résultats doit être appropriée et justifier les conclusions soutenues par l'auteur. Ces dernières sont clairement présentées et sont obtenues à partir des résultats de la recherche. Finalement, la portée de la recherche doit être mise en lumière ainsi que la justification des interprétations et les implications scientifiques futures.

Conclusion

Tout comme l'introduction, la conclusion est présente dans chaque texte, quelle qu'en soit sa nature. Elle permet de faire une récapitulation des aspects importants de l'article. À ce titre, l'auteur y inclut les points majeurs contenus dans les sections de la méthodologie, des résultats et de la discussion. Ce rappel doit être suivi d'une ouverture sur les recherches futures ou sur les applications possibles de sorte à permettre le débat, voire l'élargissement du dialogue scientifique engagé par l'article.

Références

La bibliographie comprend l'ensemble des références utilisées par l'auteur dans le cadre de la rédaction de son article. L'évaluation de ces ressources documentaires est très importante, car celles-ci reflètent la qualité de l'information sur laquelle l'auteur s'est appuyé. Bien entendu, une excellente bibliographie n'écarte pas la possibilité d'une mauvaise interprétation de la littérature scientifique. Seule une bonne connaissance des résultats des recherches déjà publiées sur le sujet permet au réviseur de déceler ce type d'erreur et d'évaluer la pertinence et l'actualité d'un texte scientifique ainsi que l'absence de biais. En effet, le réviseur doit s'assurer que les articles publiés sur le même thème, mentionnant un impact clinique, soient cités⁹. De plus, un coup d'œil à la bibliographie permet de vérifier si le contenu et le format de l'article sont adéquats. Par exemple, un nombre restreint de sources documentaires ne convient pas à un long article.

Le réviseur doit également s'assurer que les citations soient présentes et pertinentes. L'utilisation de la littérature sans signaler les références peut mener à des accusations de plagiat. Un autre point que les auteurs négligent fréquemment est la conformité de la mention des références. Chaque journal propose un format-type de référence. À titre d'exemple, le format utilisé pour le *Pharmactuel* dans le cas d'un article tiré d'une revue scientifique est le suivant : Vega KJ, Pina IM, Krevsky B. *Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease*. Ann Intern Med 1996;124:980-3. Le comité de rédaction ainsi que le réviseur doivent s'assurer que cette tâche a été accomplie. Une des erreurs

que l'on constate fréquemment est l'utilisation d'une abréviation erronée quant au nom de la revue (*Annals Intern Medicine* plutôt qu'*Ann Intern Med*). Les recommandations destinées aux auteurs sont habituellement disponibles sur le site internet de la revue, comme c'est le cas du *Pharmactuel* (www.pharmactuel.com)¹⁰.

Au cours de son évaluation, le réviseur se questionne sur les éléments attendus pour chacune des parties du manuscrit, tel que le propose l'approche systématique^{3,6,8}. L'utilisation d'une grille d'évaluation sert de guide au réviseur et amène le processus de révision à gagner en efficacité. Une fois son évaluation achevée, le réviseur devra soumettre des commentaires ou des recommandations sur le manuscrit évalué.

Quels commentaires soumettre aux auteurs et au rédacteur en chef ?

Les revues qui utilisent un processus de révision par des pairs transmettent à chaque réviseur une marche à suivre propre à leur journal. La révision en ligne, utilisée par plusieurs journaux, propose aux réviseurs de faire leur évaluation en utilisant des formulaires adaptés à l'article révisé. Le réviseur peut, par exemple, remplir la grille d'évaluation en cochant oui ou non et en ajoutant ses commentaires directement à l'écran.

Recommandation quant à la publication

Le réviseur doit émettre une opinion, à savoir s'il juge que le manuscrit peut être accepté pour publication ou non. Cette recommandation se divise habituellement en quatre possibilités : accepté sans condition, accepté avec corrections mineures, reconsidéré après corrections majeures et refusé¹¹.

L'acceptation sans révision implique que le manuscrit peut être publié sans être retouché, à l'exception de légères erreurs de langue. Généralement, très peu de manuscrits sont acceptés immédiatement. Le rédacteur en chef doit être conscient que l'acceptation sans révision peut démontrer un manque de rigueur de la part du réviseur.

L'acceptation avec corrections mineures ne diffère de la première catégorie que dans le degré des correctifs à apporter. Dans ce cas, il s'agit des corrections visant à améliorer la qualité de l'écriture ou à clarifier certains aspects du manuscrit. Aucun changement majeur ne doit figurer dans les corrections à apporter à un manuscrit inclus dans cette catégorie. En aucun cas, les résultats ou les modèles sélectionnés ne sont remis en question. C'est dans cette catégorie que se situent la plupart des manuscrits révisés.

La troisième catégorie, c'est-à-dire les manuscrits reconsidérés après une révision majeure, concerne les articles devant subir des corrections majeures et une seconde révision. On y inclut les modifications d'ordre

méthodologique ou touchant les modèles statistiques et théoriques. Ces correctifs nécessitent un changement de perspective de la part de l'auteur et dans la majorité des cas, celui-ci devra recommencer l'exercice.

La dernière catégorie concerne les manuscrits rejetés d'emblée. Plusieurs motifs peuvent être invoqués, mais ils concernent habituellement soit la qualité de l'article soit le thème développé. Selon Research in Medical Education Conference Proceedings, les six motifs de refus les plus cités dans le cas d'un article publiant les résultats d'une recherche sont une analyse statistique incomplète, une mauvaise interprétation des résultats, un échantillon trop restreint, une compréhension difficile du texte et une problématique insuffisamment développée. De plus, le réviseur peut refuser un article s'il juge que la recherche présente des lacunes sur le plan de l'éthique, comme le plagiat ou la fraude. Il peut également recommander sa non-publication s'il juge que, malgré tous les correctifs nécessaires, le manuscrit demeurera impubliable. Dans tous les cas, le réviseur devra expliquer les motifs qui le poussent à recommander un refus.

Commentaires du réviseur

Ainsi, à l'aide d'une recommandation commentée, le réviseur appuie la décision du rédacteur en chef de publier ou non. La grille d'évaluation remplie (tableau II) lors de l'évaluation de l'article et la recommandation relative à la publication ne sont habituellement réservées qu'au rédacteur en chef. Le réviseur doit également soumettre à l'auteur une critique constructive relevant les forces et les faiblesses de l'article². Habituellement, le réviseur regroupe ses commentaires selon les différentes sections de l'article, comme l'illustre le tableau III. Il nuance sa proposition de modification selon l'importance de cette dernière. Il peut suggérer à l'auteur des références complémentaires à incorporer dans le manuscrit pour rendre la revue de la littérature scientifique plus exhaustive ou susciter la discussion sur un point du manuscrit. Le réviseur peut également émettre d'autres commentaires qui seront transmis au rédacteur en chef seulement².

Tableau III. Extraits fictifs de certains commentaires formulés par le réviseur à l'intention de l'auteur d'un article soumis à la chronique « Recherche » du Pharmactuel

Méthodologie

- P.3 – Devis : je suggère d'ajouter le type de répartition aléatoire qui a été utilisé
- P.3 – La présentation à l'aide d'une figure du protocole pharmacologique utilisé faciliterait la compréhension des lecteurs
- P.4 – Il serait souhaitable d'inclure la définition des saignements utilisée dans l'étude
- P.4 – Les unités d'hémoglobine devraient être présentées en g/L

Résultats

- P.7 – Les résultats présentés par sous-groupe de poids sont de nature exploratoire compte tenu du nombre restreint de sujets par groupe (n inférieur à 15/sous-groupe). La nature exploratoire de ces résultats devrait être décrite dans le manuscrit.
- P.8 – Paragraphe 1. Les résultats liés à plusieurs comparaisons sont présentés dans ce paragraphe. Toutefois, il serait souhaitable de présenter ces données à l'aide d'une figure et de préciser quelles comparaisons sont statistiquement significatives.

Discussion

- P.9 – Il est important de mentionner qu'une des explications liées aux saignements des patients est le fait qu'aucun ajustement de dose n'a été effectué selon la fonction rénale. Toutefois, vos résultats ne présentent pas la fonction rénale des sujets. Je vous suggère d'inclure la fonction rénale des sujets dans la section résultats. Vous pourrez conserver ou modifier cette explication dans la discussion selon vos résultats.
- P.9 – L'étude de Brassard et collaborateur pourrait être citée afin d'expliquer les différences observées selon l'âge des sujets. (inclure la référence de l'étude)

Le rédacteur en chef devra réunir les commentaires des réviseurs et les transmettre aux auteurs en leur mentionnant la recommandation émise sur la publication de leur article. Dans le cas où l'article est accepté sous condition d'être modifié, l'auteur sera invité à effectuer les ajustements souhaitables et à soumettre l'article modifié pour publication. Le rédacteur en chef, en collaboration avec les réviseurs, confirmera l'acceptation de l'article pour publication lorsque la version modifiée satisfera aux exigences.

Conclusion

Bien que la littérature portant sur le processus de révision par les pairs soit dispersée dans de nombreux champs scientifiques, elle demeure unanime sur plusieurs points. Ceux-ci ont été présentés dans cet article afin d'expliquer ce qu'était un bon réviseur, le rôle qu'il joue dans la publication des journaux scientifiques et les aspects importants du processus de révision par les pairs. Le professionnel désirant participer à ce processus devra être en mesure de déterminer s'il a le temps, la motivation, le respect et l'intégrité nécessaires pour le faire, puisqu'il jouera un rôle de premier plan dans la publication d'article. Son évaluation guidera le rédacteur en chef, et ses commentaires pousseront l'auteur à se surpasser pour améliorer son manuscrit. Le processus décrit dans cet article peut également servir de modèle aux auteurs qui désirent écrire un article et ainsi anticiper les questions qu'un bon réviseur a l'habitude de soulever².

Il n'existe pas de processus de révision systématique qui fasse l'objet d'une évaluation quantitative. Néanmoins, les pistes qui ont été présentées ici sont le résumé de ce que doit contenir un article scientifique selon une

démarche largement proposée dans la littérature scientifique et utilisée par plusieurs comités de rédaction de différents journaux^{3-6,8}. Un manuscrit sera publié s'il est original, novateur et de qualité tant sur le plan littéraire que scientifique.

Certains critiquent fortement l'imposition de ce processus comme standard nécessaire à la reconnaissance de la valeur scientifique d'une revue en invoquant l'obstruction à l'innovation scientifique exercée par un cercle restreint de réviseurs. Néanmoins, il demeure que, jusqu'à ce jour, la révision par les pairs est considérée comme un atout important au développement scientifique et à l'ouverture du dialogue entre collègues.

Pour toute correspondance :

Louise Mallet

Professeure titulaire de clinique

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

C.P. 6185 Succursale Centre-Ville

Montréal (Québec) H3C 3J7

Téléphone : 514 343-7002

Télécopieur : 514 343-6120

Courriel : louise.mallet@umontreal.ca

Références

1. Duchesne S, Jannin P. Proposing a manuscript peer-review checklist. *Neuroimage* 2008;39:1783-7.
2. Brazeau GA, Dipiro JT, Fincham JE, Boucher BA, Tracy TS. Your role and responsibilities in the manuscript peer review process. *Am J Pharm Educ* 2008;72:69.
3. Hoppin FG, Jr. How I review an original scientific article. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1019-23.
4. Provenzale JM, Stanley RJ. A systematic guide to reviewing a manuscript. *J Nucl Med Technol* 2006;34:92-9.
5. Benos DJ, Kirk KL, Hall JE. How to review a paper. *Adv Physiol Educ* 2003;27:47-52.
6. Alexander GR. A guide to reviewing manuscripts. *Matern Child Health J* 2005;9:113-7.
7. Scheife RT, Carmer WR, editorial board of Pharmacotherapy. How to be a 5-star scientific journal reviewer? Pharmacotherapy's web site. http://www.pharmacotherapy.org/pdf/5-star_Reviewers.pdf (site visité le 19 décembre 2008).
8. Roberts LW, Coverdale J, Edenharder K, Louie A. How to review a manuscript: a «down-to-earth» approach. *Acad Psychiatry* 2004;28:81-7.
9. Benos DJ, Bashari E, Chaves JM, Gaggar A, Kapoor N, LaFrance M, et coll. The ups and downs of peer review. *Adv Physiol Educ* 2007;31:145-52.
10. Comité de rédaction. Recommandations aux auteurs du Pharmactuel. www.pharmactuel.com (site visité le 19 décembre 2008).
11. Salasche SJ. How to «peer review» a medical journal manuscript. *Dermatol Surg* 1997;23:423-8.

Abstract

Objective: The purpose of this article is 1) to describe the peer review process; 2) to describe the role and quality of reviewers; 3) to show how to evaluate a manuscript using the peer review process and, 4) and to suggest which comments to submit to authors and to the editor-in-chief.

Context: The establishment of a peer review process constituted one of the first steps in the Medline indexation of the Pharmactuel journal. The description of the peer review process and the development of tools such as an evaluation grid for the reviewers remain problematic and form the subject of a discussion in this article. The systematic approach to reviewing that is proposed to reviewers consists of evaluating the manuscript by proceeding to read it several times. In addition, this approach is structured in such a way that the expected elements for each part of the manuscript are evaluated. The peer review process has as the objective of attaining the standards of scientific publications.

Conclusion: The peer review process is important for scientific development and for creating exchanges between colleagues. This article enabled the editorial committee of the Pharmactuel journal to conduct a review of the scientific literature related to the description of the peer review process, so that a systematic approach facilitating an efficient and structured review could be proposed.

Key words: peer review, reviewer, editor, editorial process, publication

Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissements de santé pour 2007-2008

Jean-François Bussières, Patricia Lefebvre

Résumé

Objectif : Cet article vise à présenter les faits saillants de la 17^e édition du *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière* et les différences observées en ce qui a trait à la pratique québécoise par rapport à l'ensemble de la pratique canadienne. Outre les données présentées, cet article passe en revue les principaux événements pharmaceutiques ayant marqué l'actualité des deux dernières années.

Mise en contexte : L'enquête présente un portrait général de la situation en précisant le taux de participation, la méthode utilisée, la remise en question du système de santé et la panoplie de normes publiées, l'impact de la création des centres de santé et de services sociaux et la dotation en chefs de département. Afin de comparer la situation québécoise à la situation à l'échelle du Canada, les données sont présentées en indicateurs de structure, en indicateurs de tâches, en indicateurs de ressources humaines, en indicateurs de dépenses, en indicateurs de clinique et en indicateurs de sécurité dans la prestation des services. Un tableau synthèse présente chaque groupe d'indicateurs. Le thème spécial retenu pour cette édition de l'enquête est l'état de situation en ce qui concerne les objectifs de la vision 2015 de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux.

Conclusion : Il s'agit de la 4^e synthèse québécoise de la perspective de la pharmacie hospitalière au Canada. Cette synthèse a permis de présenter les faits saillants du rapport de 2007-2008 et les différences observées en ce qui a trait à la pratique québécoise par rapport à l'ensemble de la pratique canadienne.

Mots clés : pratique pharmaceutique hospitalière, enquête, Canada, Québec

Introduction

Le rapport canadien sur la pharmacie hospitalière est réalisé auprès des chefs des départements de pharmacie des établissements de santé du Canada (www.lillyhospitalsurvey.ca). Cet article vise à présenter les faits saillants de la 17^e édition du rapport de 2007-2008 et les différences observées en ce qui a trait à la pratique québécoise par rapport à l'ensemble de la pratique canadienne. Outre les données présentées, cet article passe

en revue les principaux événements pharmaceutiques ayant marqué l'actualité des deux dernières années.

Portrait général

Une participation québécoise soutenue

En 2007-2008, 166 pharmaciens à travers le Canada ont participé au sondage canadien sur la pharmacie hospitalière, dont 31 % (51/166) proviennent du Québec. Le Québec demeure surreprésenté par rapport à son poids démographique (~23 %) et à la proportion d'établissements de santé québécois invités à répondre à cette enquête (31 %, 67 établissements québécois sur un total de 220 établissements canadiens invités). Au Québec, le taux de réponse est de 76 % (51/67) en 2007-2008 contre 71 % (42/59) en 2005-2006. On note donc une participation similaire pour les deux périodes en dépit d'une augmentation du nombre d'établissements sondés, le comité ayant élargi le critère d'inclusion aux établissements de 50 lits ou plus alors qu'il s'appliquait autrefois à des établissements de plus de 100 lits dont au moins 50 étaient de courte durée. L'élargissement du critère d'inclusion a permis d'inviter huit établissements de santé de plus au Québec parmi les centres de santé et de services sociaux (CSSS), les centres hospitaliers universitaires ou affiliés et les instituts. Seuls les établissements à vocation psychiatrique sont exclus de l'enquête de 2007-2008.

Quelques mots sur la méthode

Compte tenu que les données québécoises représentent le tiers des données canadiennes, il faut interpréter avec prudence les valeurs moyennes canadiennes lorsqu'il existe un écart entre le Québec et le Canada (Québec inclus). Par exemple, si 40 % des établissements sondés québécois c. 60 % des sondés canadiens rapportent la présence d'une activité, l'écart réel est plus grand si l'on

Jean-François Bussières, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P., est chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine et professeur titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Patricia Lefebvre, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P., est chef du Département de pharmacie du Centre universitaire de santé McGill

devait exclure les établissements interrogés québécois de la valeur moyenne canadienne. De plus, les différences observées doivent être interprétées en tenant compte du nombre absolu de participants au sondage à chaque question (p. ex. 31 % des participants (51/163) rapportent des activités d'évaluation de l'acte pharmaceutique; toutefois, 52 % des participants (26/50) qui évaluent l'acte le font en ayant recours à des pairs). Dans la plupart des cas, les données publiées présentent des valeurs moyennes plutôt que des médianes. Le comité éditorial canadien a choisi, depuis plusieurs années, de ne pas publier systématiquement les écarts types des moyennes, compte tenu de la grande quantité de données publiées. Les ressources humaines sont décrites en équivalent temps complet ou équivalent temps plein (ETP). Nous avons regroupé les indicateurs par thèmes, en présentant les données canadiennes par région, le Québec compris, et en utilisant les données québécoises de 2005-2006, lorsqu'elles étaient disponibles afin d'établir des tendances par rapport au sondage précédent. Nous avons utilisé trois pictogrammes afin de situer le contexte québécois, soit ☺ lorsqu'il existe peu de différence (p. ex. $\pm 3\%$) entre le Québec et le Canada, ☹ lorsque les données québécoises révèlent un écart en défaveur du Québec et ☺ lorsque les données québécoises révèlent un écart en faveur du Québec.

Un système de santé remis en question

Depuis la publication de notre enquête en 2005-2006, le système de santé québécois a été marqué par plusieurs événements. Depuis l'arrêt Chaoulli prononcé en 2005, mais dont le jugement a été suspendu pour une période de 12 mois jusqu'à l'été 2006, le gouvernement du Québec a adopté le projet de loi 33 afin d'améliorer l'accès aux services médicaux spécialisés et surspécialisés. En février 2008, le Groupe de travail sur le financement du système de santé a publié son rapport (aussi appelé *Rapport Castonguay*)¹. Parmi les recommandations de ce rapport, on note les travaux menés pour la création d'un Institut national d'excellence en santé et services sociaux du Québec (INESSS). Enfin, il est intéressant de souligner la publication du *Profil éco-santé Québec 2008*, un portrait de la santé des Québécois².

Des normes plus que jamais

Trop c'est trop, pouvait-on lire dans *Le Devoir* en janvier 2008 : les établissements de santé croulent sous les enquêtes sur la qualité des soins³. Si la directrice générale de l'Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux du Québec, Lise Denis, est de cet avis, nous pensons que le domaine de la pharmacie n'a pas été épargné par la publication de nouvelles normes ou de mises à jour touchant la pratique. Depuis notre dernière enquête, un chef de département de pharmacie a pris connaissance et a peut-être effectué une analyse d'écarts et identifié des recommandations en regard des

principaux documents suivants : *Évaluation du circuit du médicament pour les plans régionaux en 2006 dans le cadre du projet sur les systèmes automatisés et robotisés de distribution des médicaments* (SARDM), *Mise à jour du chapitre USP-797 sur les préparations stériles* publié en décembre 2007⁴, nouveau *Guide sur l'ergonomie en pharmacie* de l'Association pour la santé et la sécurité au travail – secteur des affaires sociales (ASSTSAS)⁵, *Guide sur la prévention de la manipulation des médicaments dangereux* publié en janvier 2008 de l'ASSTSAS⁶, *Norme sur la gestion des médicaments* publiée en janvier 2008⁷ et *Les pratiques organisationnelles requises* d'Agrément Canada, version finale de travail de la norme 2010 du Conseil canadien de la résidence en pharmacie d'hôpital⁸ et mise à jour de la norme sur la télécopie pour les ordonnances publiée en mars 2008 par l'Ordre des pharmaciens du Québec⁹. De plus, le nouveau *Code de déontologie des pharmaciens* a été publié en juin 2008.

Paradoxalement, la Corporation d'hébergement du Québec n'a toujours pas publié la version finale de ses normes sur les salles blanches en pharmacie et sur les pharmacies d'oncologie¹⁰. De même, elle n'a toujours pas établi de normes pour les pharmacies hospitalières alors que de nombreux projets de mise à niveau et de réaménagement sont en cours. Ce silence pourrait coûter cher au réseau de la santé, et des dépenses pourraient devoir être engagées à nouveau si les travaux effectués n'intègrent pas justement les recommandations découlant des normes mentionnées ci-dessus.

Nous pensons que cette mise à jour du cadre normatif est souhaitable parce que pendant trop longtemps, le circuit du médicament n'avait pas de telles balises. Toutefois, la pénurie qui sévit dans les départements de pharmacie en établissement de santé menace la mise en place de plans d'action, lesquels ne peuvent être déployés sur une période inférieure à cinq ans.

Impact de la création des centres de santé et de services sociaux

En décembre 2003, le gouvernement du Québec a apporté des changements législatifs importants menant à la création de 95 réseaux locaux de services à l'échelle du Québec. Chacun de ces réseaux comporte un centre de santé et de services sociaux issu de la fusion de différents centres. On peut consulter en ligne la liste des CSSS du Québec¹¹. Cette reconfiguration a eu un impact sur les données recueillies dans le cadre des deux dernières enquêtes. Des 51 établissements québécois sondés en 2007-2008, 22 ont rapporté des données concernant plus d'un site soit deux sites ($n = 4$), trois sites ($n = 2$), quatre sites ($n = 3$), cinq sites ($n = 5$), six sites ($n = 3$), sept sites ($n = 1$), neuf sites ($n = 1$). Un établissement en Colombie-Britannique comporte 34 sites tandis qu'un établissement des Prairies compte 29 sites. La régionalisation

amène des regroupements administratifs qui peuvent limiter les comparaisons entre les diverses enquêtes. Bien que les centres locaux de services communautaires (CLSC) puissent théoriquement compter pour un site, nous pensons que la majorité des sondés n'ont pas inclus dans notre enquête cette installation comme site déclaré parce qu'il n'y a généralement pas de pharmacien et peu ou pas de coût en médicaments en ce lieu. Rappelons que les établissements sont réputés à vocation universitaire s'ils sont membres de l'Association canadienne des institutions de santé universitaires du Canada¹². Au Québec, ces établissements devraient entretenir des liens avec l'un des quatre réseaux universitaires intégrés de santé (RUIS).

Qui se ressemble s'assemble

L'enquête permet de recueillir des données pour un total de 69 212 lits, dont près de 71 % en courte durée à l'échelle canadienne ainsi qu'un total de 2 146 017 admissions, dont près de 97 % en courte durée. Au Canada, l'offre recensée de l'ensemble des lits provenant du Québec est de 34 % alors qu'elle est de 30 % pour les lits de courte durée. Le nombre moyen de lits dans les établissements québécois correspond à la moyenne du nombre de lits dans les établissements canadiens en soins de courte durée ayant répondu au sondage (285 au Québec contre 295 au Canada), mais il est supérieur dans les établissements de soins de longue durée (217 contre 162), conséquence de la création des CSSS. Il était de 174 lits en 2005-2006 au Québec. On doit comprendre que l'augmentation du nombre de lits de longue durée peut influencer certains ratios et doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats concernant les ressources humaines, financières et matérielles. Parmi les autres indicateurs de volumes d'activités, on rapporte un nombre moyen d'admissions en soins de courte durée moins élevé (10 815 au Québec contre 13 470 au Canada), un nombre moyen de jours-présence en soins de courte durée moins élevé (92 210 contre 98 577), un nombre moyen de visites externes moins élevé (106 300 contre 150 510), un nombre de visites à l'urgence moins élevé (46 264 contre 56 769), une durée de séjour moyenne en soins de courte durée plus longue (7,9 contre 7,2 jours), une durée de séjour moyenne en soins de longue durée beaucoup plus longue (306 contre 197 jours). Une durée de séjour en soins de longue durée plus longue a un impact sur le nombre moyen d'admissions de longue durée par année (256 au Québec contre 585 au Canada). Le sondage ne nous renseigne pas sur le degré de gravité des cas ou sur le modèle d'organisation des soins, lesquels pourraient expliquer les différences observées pour les durées des séjours.

Au Québec et au Canada, le nombre moyen d'heures d'ouverture du département de pharmacie est semblable (76 ± 17 heures au Québec contre 78 ± 23 au Canada). Les participants rapportent au moins un point de service de leur département ouvert 24 heures sur 24 dans toutes

les régions sauf le Québec et les Provinces atlantiques. Au Québec, seuls trois départements offrent plus de 100 heures d'ouverture par semaine.

Y a-t-il un chef dans le département ?

Plus que jamais la direction d'un département de pharmacie est un défi ! Plusieurs auteurs ont souligné les difficultés de recrutement dans les positions de direction, l'importance d'investir dans le développement de la relève, du mentorat, de la formation et du transfert de connaissances¹³⁻¹⁵.

Dans le rapport canadien de 2007-2008 tout comme en 2005-2006, onze (11) sondés rapportent que la direction du département de pharmacie a été confiée à une personne ne détenant pas de diplôme de pharmacien (un en Colombie-Britannique [C.-B.], trois dans les Prairies, trois en Ontario, trois au Québec et un dans les Provinces atlantiques). À notre avis, il s'agit d'une situation préoccupante¹⁶. La pharmacie hospitalière devrait considérer le modèle en place dans les secteurs similaires du réseau de la santé (p. ex. laboratoires, radiologie), où le chef du département assure la gouverne professionnelle et le chef technicien assure la gouverne des opérations techniques. L'attribution des diplômes de niveau secondaire (autrement dit, l'assistance technique en pharmacie découle d'une émission de diplômes décernés par les écoles professionnelles de commissions scolaires) est un obstacle à l'affichage de postes de chefs techniciens de type cadre. En effet, les conventions collectives prévoient une scolarité de type au moins collégiale pour une personne occupant un poste d'encadrement. Au Québec, le chef du département de pharmacie doit être un pharmacien en vertu du cadre législatif ; les trois cas rapportés reflètent des intérim accordés à un non-pharmacien de façon temporaire. Un groupe de travail de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH) a publié ses recommandations afin d'intéresser la relève¹⁷. De même, Mme Vaillant publiera en 2009 dans la chronique « Gestion » du *Pharmactuel* les résultats d'une enquête sur la relève en gestion pharmaceutique hospitalière au Québec.

Indicateurs de structure

Agrément Canada

Agrément Canada a publié en janvier 2008 une norme sur la gestion des médicaments qui touche l'ensemble du circuit du médicament et regroupe sept sous-sections et 143 critères de conformité, dont quatre pratiques organisationnelles requises. Selon l'organisme, « le processus d'agrément suit un cycle de trois ans. L'organisme recueille d'abord l'information requise. Ensuite, il complète le processus d'auto-évaluation et se prépare à la visite d'agrément. Une fois qu'il a reçu le rapport et les recommandations des visiteurs, l'organisme évalue les suggestions qui y sont faites et accorde un suivi aux recomman-

dations avant sa prochaine visite ». Depuis l'adoption du projet de loi 113 modifiant la *Loi sur les services de santé et les services sociaux* (LSSS), « tout établissement, public ou privé, sans exception, quels que soient la nature de ses missions et le nombre de ses installations, devrait avoir sollicité un agrément auprès d'un seul organisme de son choix et avoir déterminé avec lui le moment de la visite d'agrément, compte tenu de son bilan actuel en matière d'agrément. Il devra avoir franchi toutes les étapes de la démarche à l'intérieur des trois années suivant la date de l'entrée en vigueur de la nouvelle loi, soit au plus tard le 19 décembre 2008, puis solliciter un nouvel agrément »¹⁸. Agrément Canada est l'organisme principal reconnu pour ce processus ; il publie chaque année un rapport de ses activités. La publication de la norme sur la gestion des médicaments va sans doute influencer, au cours des prochaines années, plusieurs indicateurs de structure de notre enquête.

Tout est SARDM

En octobre 2005, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a publié le rapport du groupe de travail sur l'introduction de SARDM en établissements de santé au Québec¹⁹. Les 16 agences de la santé et des services sociaux du Québec représentant 138 établissements ont déposé un plan quinquennal de mise à niveau du circuit du médicament en 2007, et les demandes se chiffrent à près de 200 millions de dollars. La phase I de cette mise à niveau effectuée en 2008-2009 comporte un financement de 17 millions de dollars incluant des équipements et des systèmes d'information.

Un dossier de santé électronique

En 2006, le ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec a lancé le Plan d'informatisation du réseau de la santé et des services sociaux. Ce plan comporte notamment la mise en place du Dossier de santé du Québec (DSQ), « un outil électronique qui permet aux médecins, pharmaciens et infirmières autorisés d'accéder à certaines informations cliniques nécessaires au suivi et à la prise en charge des patients. Les usagers peuvent bénéficier du Dossier de santé quel que soit le lieu où ils reçoivent des services de santé à travers le Québec »²⁰. Ce dossier comportera des données d'identité et de coordonnées personnelles, les coordonnées des principaux professionnels de la santé consultés, les allergies et intolérances, les résultats d'examens de laboratoire, les résultats d'examens d'imagerie diagnostique, la liste des médicaments avec leur posologie délivrés dans une pharmacie ou à l'hôpital, les données de vaccination et les renseignements sur la santé dont le personnel soignant devrait disposer en situation d'urgence. On peut consulter le site gouvernemental et l'onglet portant sur le projet pilote dans la capitale nationale, qui devrait débiter à l'automne 2008²¹. Des modifications ont été apportées à la *Loi sur les services de santé et les services*

sociaux et d'autres dispositions législatives en 2005 afin de permettre le déploiement du dossier de santé du Québec²². Ces changements balisent la communication des renseignements contenus dans le dossier d'un usager et la mise en place d'une infrastructure à clé publique afin, notamment, d'assurer la sécurité juridique et technique des communications effectuées au moyen de documents technologiques dans le secteur de la santé et des services sociaux.

La mise en place d'un dossier de santé électronique, accessible aux pharmaciens d'officine et d'établissement, va permettre la véritable mise en place du processus de bilan comparatif à l'admission et au départ. Toutefois, le succès du bilan comparatif repose sur l'établissement de standards pour la codification des médicaments. Une enquête sur la capacité d'extraire des données provenant des progiciels pharmacie en établissement de santé du Québec et publiée par Bussières et coll. en 2008 révèle une très grande disparité dans la codification des médicaments et la capacité d'extraire les données, et par extension sans doute de les partager. Cette disparité n'est pas étrangère à l'absence de standards minimaux pour la saisie et le partage de données provenant du dossier pharmacologique informatisé en établissement de sant ²³. Un groupe de travail du MSSS a proposé un ensemble de données minimales et diffusé une version de travail, et les travaux se poursuivent. Au 31 mars 2008, 108 des 562 millions de dollars prévus par le plan avaient déjà été affectés.

Un retard en ce qui concerne les systèmes d'information

Bien que le Québec s'engage dans la mise en place d'un dossier de santé électronique, l'enquête canadienne montre que le Québec tarde à rattraper son retard technologique en ce qui concerne les systèmes d'information de gestion en pharmacie.

La phase I du projet SARDM, qui devait se terminer en 2008, devrait permettre le remplacement de systèmes d'information en pharmacie désuets et un rehaussement technologique qui devrait réduire l'écart par rapport aux autres établissements canadiens.

Les sondés québécois rapportent une augmentation de la présence de fonctionnalités pour la vérification des doses maximales en différentes situations, mais la proportion de systèmes d'information en pharmacie au Québec interfacés avec les systèmes de laboratoires demeure parmi les plus faibles au pays (22 % au Québec c. 35 % au Canada). Notre enquête s'intéresse pour la première fois à la présence de politiques encadrant l'annulation et la mention détaillée des avertissements signalés par les systèmes d'information. Le Québec est la région du pays qui compte la plus faible présence d'une telle politique (15 % au Québec c. 23 % au Canada). Dans les sept  ta-

blissements sondés québécois appliquant cette politique, elle s'applique aux annulations qui concernent les allergies (n = 7), les interactions (n = 6), les doses maximales adultes (n = 1), les doses maximales de médicaments dangereux (n = 1) et les alertes liées à la fonction rénale (n = 2). Seul un établissement québécois est en mesure de garder la trace électronique des avertissements qui ne sont pas pris en compte par le pharmacien lors de ses activités en ligne. Trente sondés québécois ont indiqué ne pas avoir recours à des avertissements dans leur système d'information en pharmacie compte tenu de la pertinence clinique discutable de plusieurs avertissements (27 %), de la pénurie de ressources qui limite la capacité de tenir compte des avertissements (27 %) et de la difficulté de mise à jour de la base de données contenant les avertissements (20 %).

Aucun des sondés québécois n'a de prescripteur électronique implanté, et le Québec comporte une proportion deux fois moins élevée d'établissements équipés d'un réseau sans fil fonctionnel (16 % au Québec c. 35 % au Canada). En ce qui concerne les ordinateurs de poche, 41 établissements québécois sondés (80 %, 41/51) les utilisent pour la consultation de bases de données cliniques (100 %), la gestion des courriels et de l'agenda (56 %), la consultation de données de la liste locale des médicaments (37 %), le téléchargement des données cliniques du dossier patient (5 %) et la collecte des données pour la charge de travail (5 %). À noter que l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) propose une section de son site sur les technologies de l'information et une prise de position sur le rôle du pharmacien en technologies de l'information²⁴.

Un retard en technologie de soutien au circuit du médicament

En ce qui concerne les systèmes de distribution des médicaments, les sondés avaient la possibilité de cocher un ou plusieurs systèmes de distribution en place au sein de leur établissement. De plus, ils devaient indiquer pour chacun de ces systèmes la proportion de lits desservis. Ainsi, le calcul des proportions de participants au sondage ayant l'un ou l'autre des systèmes est basé sur le nombre total de réponses reçues tandis que le calcul des proportions de lits desservis est basé sur le nombre de participants au sondage offrant un système ou l'autre. On ne peut donc additionner la proportion des lits desservis et obtenir 100 %, considérant la base de calcul utilisée.

En matière de technologies appliquées au circuit du médicament, les sondés québécois rapportent un recours à l'implantation de la distribution unitaire similaire au reste du Canada (67 % au Québec c. 66 % au Canada) mais un retard en ce qui concerne la présence de cabinets décentralisés (18 % au Québec c. 36 % au Canada). Les sondés québécois rapportent des cabinets décentralisés dans seulement huit établissements contre 43 dans

le reste du Canada. Dans ces huit établissements, on note les localisations suivantes : urgence (n = 5), salle d'opération (n = 1), salle de réveil (n = 1), unités de soins critiques pour les substances contrôlées (n = 5) et pour les doses planifiées (n = 3), unités de soins courants pour les substances contrôlées (n = 5). En ce qui concerne les robots pour l'assemblage des piges de formes pré-emballées, on note neuf déploiements achevés, soit en Colombie-Britannique (n = 1), en Ontario (n = 4), au Québec (n = 3) et dans les Provinces atlantiques (n = 1).

L'énigme des codes-barres décodée !

Il est étonnant de constater le décalage important qui existe entre la pénétration de l'identification de produits par code-barres dans le domaine de l'alimentation et celui du réseau de la santé. Alors qu'un premier brevet a été déposé aux États-Unis en 1952 pour la lecture des codes-barres, le premier article doté d'un tel code lu par un lecteur optique était un paquet de gomme Wrigley^{MD} à Troy en Ohio en 1974. Il existe deux types de codes-barres soit les codes unidimensionnels (linéaires) et les codes bidimensionnels (un regroupement de points et carrés). Chacun des types comporte différents symboles. Les types Code 39 et Code universel de produit (CUP) sont parmi les plus connus des codes-barres linéaires. Les types PDF417, Aztec et Datamatrix sont parmi les plus connus des codes-barres bidimensionnels²⁵. Alors que le code de type CUP comporte lui aussi divers symboles, il est en outre géré par une banque de données nord-américaines permettant l'attribution d'un numéro unique attribué à chaque article vendu au détail dans les commerces au Canada et aux États-Unis. Cette banque de données est maintenant sous la gouverne d'un organisme (GS1), qui comporte des antennes dans plusieurs pays.

On peut expliquer la lenteur de l'émergence de l'utilisation de codes-barres dans le réseau de la santé en raison de l'absence de standards internationaux ou même nationaux. Depuis avril 2006, la Food and Drug Administration oblige les fabricants de médicaments à identifier tous les types d'emballage de médicaments (c.-à-d. palette, caisse, format de vente, format destiné à l'administration au chevet du patient)²⁶. Toutefois, la réglementation américaine adoptée ne force aucun standard (c.-à-d. uni ou bidimensionnel) et n'oblige pas l'intégration du numéro de lot et de la date de péremption aux codes-barres. Il faut comprendre que les fabricants impriment les étiquettes destinées à un médicament non pas à la production de chaque lot du médicament en question mais pour une période de temps de donnée (p. ex. deux ans). Ainsi, selon les pratiques actuelles, l'inscription du lot et de la date de péremption n'est possible qu'au moment de la production, d'où la surimpression de ces caractères sur l'étiquette comportant déjà les codes-barres. L'entrée en vigueur de cette réglementation a stimulé l'implantation et l'évaluation de cette technologie en établissement de santé²⁷⁻³⁰.

Au Canada, Santé Canada n'a pas recommandé ni adopté de position. Par contre, l'Institute for Safe Medication Practices (ISMP) et l'Institut canadien pour la sécurité des patients (ICSP) ont conjointement mené un groupe de travail dont les travaux ont été publiés en juin 2008³¹. Ce groupe recommande le recours aux codes-barres bi-dimensionnels de type datamatrix, intégrant le numéro de lot et la date de péremption. Ce groupe poursuivra ses travaux en 2009 à la recherche d'un standard canadien facultatif, impliquant non seulement les autorités réglementaires et les fabricants, mais aussi d'autres décideurs, comme les groupes d'achats.

En ce qui concerne le recours aux codes-barres dans le cadre du circuit du médicament, le Québec accuse un retard sur le reste du pays (33 % au Québec c. 37 % au Canada). Des 17 établissements québécois ayant intégré la technologie des codes-barres, on retrouve cette dernière principalement pour la gestion des doses retournées à la pharmacie (38 %), la vérification de doses avant la dispensation par la pharmacie (31 %), la vérification du restockage de casiers pour doses unitaires (31 %) ou de cabinets décentralisés (6 %).

En ce qui concerne les systèmes d'administration des médicaments, le Québec se distingue par un recours plus systématique à l'impression de feuilles d'administration de médicaments directement à partir des systèmes d'information (90 % au Québec c. 72 % au Canada). De plus, la carte fiche, encore utilisée dans certaines régions du Québec, est enfin en voie de disparition.

Des pompes intelligentes

Pour la première fois, nous nous sommes intéressés à l'utilisation des pompes électroniques (*smart pumps*) pour l'administration des médicaments. Nous pensons que le terme utilisé dans le questionnaire français n'a pas été forcément compris par tous les sondés. En anglais, le terme *smart pump* fait référence à une pompe dotée d'un logiciel programmable et d'une base de données permettant d'établir des intervalles sécuritaires d'administration de médicaments et d'interagir au moyen d'un réseau sans fil ou d'une connexion avec fil à un ordinateur. Le terme « pompe intelligente » est un anglicisme qui est toutefois mieux compris de notre public cible. Ainsi, les sondés rapportent un recours plus important aux « pompes intelligentes » (75 % au Québec c. 61 % au Canada). Toutefois, aucun établissement québécois n'a recours à un réseau sans fil pour interagir avec le parc de pompes électroniques en utilisation dans leur établissement contre neuf établissements au Canada. L'enquête ne permet pas de préciser si les pompes sont mises à jour localement (c.-à-d. une pompe à la fois manuelle ou avec une interface, avec ou sans fil de proximité avec ordinateur portable). Seulement 29 % des utilisateurs de telles pompes au Québec revoient annuellement les données de programmation en ce qui concerne les médicaments contre 43 % au Canada.

USP 797 frappe encore

Depuis la publication de la première version officielle du chapitre 797 de la *United States Pharmacopeia* (USP) en 2004, l'Organisme a publié une mise à jour en décembre 2007, qui comporte 23 sections et de nombreuses modifications tant du point de vue des définitions, de l'intégration du concept de médicaments dangereux, des dates maximales d'utilisation que des pratiques. Nous pensons que chaque département de pharmacie devrait se procurer la version 2008–2009 *USP Pharmacists' Pharmacopeia* qui inclut plus d'une centaine de monographies et 73 chapitres pertinents de la pharmacopée.

L'ASHP a publié un guide pratique afin d'aider à la mise en application du chapitre 797³² et un volet de son portail web sur le sujet³³. Parallèlement, Santé Canada a publié en novembre 2006 une version non officielle de sa nouvelle politique sur la fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada (pol-0051)³⁴. En novembre 2008, la version n'était toujours pas publiée. On peut consulter la liste des pharmacies certifiées par l'Ordre des pharmaciens du Québec en fonction du Programme de certification de la conformité à la norme 95.01 sur les préparations de produits stériles³⁵.

En ce qui concerne les systèmes de préparation, on constate, sans surprise, que la totalité des participants au sondage (100 % au Québec c. 95 % au Canada) offre un service centralisé de préparation des médicaments par voie intraveineuse, pour un peu plus de 40 % des produits admissibles et des doses administrées en établissement. Ainsi, dans une perspective de cohérence, il reste potentiellement 60 % du chemin à parcourir. En termes de production, le Québec produit davantage de préparations stériles par jours-présence de courte durée (0,94 au Québec c. 0,82 au Canada).

Analyse des écarts de pratique

Bien que le chapitre USP-797 ne soit pas en vigueur au Québec ou au Canada, la SCPH a formé un groupe de travail afin de revoir les normes de préparations stériles. Au Québec, l'A.P.E.S. a tenu une activité de formation sur ce thème en 2006. L'Ordre des pharmaciens du Québec a formé un comité chargé d'étudier les préparations magistrales non stériles et stériles tandis qu'une nouvelle norme devrait remplacer la norme 95.01 pour les préparations stériles et une seconde devrait enfin baliser le volet non stérile. Dans l'enquête, les établissements sondés québécois ont procédé à autant d'analyses des écarts de pratique que leurs collègues canadiens (40 % au Québec c. 39 % au Canada) en ayant principalement recours à l'outil d'analyse proposé par l'ASHP.

De l'alerte NIOSH au guide de l'ASSTSAS

Depuis la publication de l'alerte NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) en 2004³⁶,

l'ASSTSAS a formé un groupe de travail afin de réaliser un *Guide québécois de prévention sur la manipulation de médicaments dangereux*. Nous avons participé aux travaux de ce groupe et réalisé une enquête sur les pratiques québécoises avant la diffusion de ce guide³⁷.

En ce qui concerne la surveillance environnementale, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a mis en place un service d'analyse quantitatif de traces de méthotrexate, de cyclophosphamide et d'ifosfamide à l'échelle du Québec. Un projet de recherche de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique du CHU Sainte-Justine, lancé à l'automne 2008, vise à regrouper et à analyser, de façon non nominale, les résultats recueillis afin d'établir un portrait de la contamination en établissement de santé au terme de 2009³⁸.

En ce qui concerne les médicaments dangereux, les sondés québécois se comparent favorablement aux sondés canadiens en ce qui concerne la rédaction de politiques et de procédures. En matière de recours aux systèmes fermés pour la préparation de médicaments dangereux, leur utilisation est encore limitée à l'échelle du pays. L'enquête ne permet pas de préciser si cette pénétration limitée est due aux impacts sur les coûts, à la charge de travail ou à d'autres facteurs (7 % au Canada, c. 5 % en Colombie-Britannique, 12 % dans Les Prairies, 5 % en Ontario, 5 % au Québec et 13 % dans les Provinces atlantiques). La mise à niveau des lieux physiques de préparations des médicaments dangereux fait en sorte que le recours aux hottes de classe IIB2 est en hausse à l'échelle du pays (65 % au Canada c. 80 % en Colombie-Britannique, 73 % dans Les Prairies, 40 % en Ontario, 69 % au Québec et 77 % dans les Provinces atlantiques).

Le tableau I présente un profil des indicateurs de structure, soit les systèmes d'information de gestion, les systèmes de distribution, de préparation et d'administration de médicaments.

Indicateurs de tâches

L'évolution d'une profession passe par l'évolution des rôles. Dans une perspective de déréglementation professionnelle dans le domaine de la santé, plusieurs autorités ont réfléchi à la place optimale à accorder au pharmacien. Par exemple, la Fédération Internationale Pharmaceutique a retenu le thème de l'avenir de la pharmacie hospitalière à son congrès annuel, qui s'est déroulé en Suisse en septembre 2008. En Grande-Bretagne, le Département de santé a mené un exercice exhaustif de réflexion sur la pharmacie tant officinale qu'hospitalière³⁹. Au Canada, l'Association des pharmaciens du Canada a publié en juin 2008 son Plan directeur pour une vision de la pharmacie⁴⁰, et la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux a publié sa Vision 2015 de la pratique en établissement de santé⁴¹.

Dans le cadre du Programme de reconnaissance des titres de compétences étrangers en ressources humaines

et développement social Canada (RHDSC), l'Organisme a alloué des ressources financières de 1,5 millions de dollars canadiens d'octobre 2005 à mars 2008 pour réaliser une évaluation de la situation des ressources humaines dans le secteur de la pharmacie à travers le pays. L'initiative « Aller de l'avant » (*Moving Forward*) est coprésidée, notamment par Kevin Hall, directeur régional de pharmacie hospitalière à Winnipeg. On doit visiter le site web de cette initiative pour consulter les dix rapports publiés (*Le futur des ressources, Intégration des diplômés hors Canada, Points de vue des étudiants, Défis et priorités des ressources humaines, Pratiques innovatrices, Dialogue sur les techniciens, Rôle et démographie sur les techniciens, Analyse de l'environnement, Analyse situationnelle*, etc.)⁴².

Pour une reconnaissance du pharmacien spécialiste

L'évolution des rôles est intimement liée à la reconnaissance accordée à chacun. Dans le domaine de la santé, la reconnaissance des ordres professionnels est incontournable et nécessaire, compte tenu du cadre réglementaire strict qui encadre chaque profession. En ce qui concerne les pharmaciens, un seul titre professionnel est actuellement reconnu à l'échelle du pays par les ordres professionnels, soit le titre réservé de pharmacien, mais plusieurs initiatives visent à reconnaître la pratique spécialisée en milieu hospitalier enseignée depuis les années soixante et largement reconnue dans la documentation scientifique.

Aux États-Unis, on a créé en 1976 le Board of Pharmaceutical Specialties afin de certifier les pharmaciens œuvrant dans un domaine spécialisé et détenant une expertise (pharmacie nucléaire, pharmacothérapie, pharmacie nutritionnelle, oncologie, psychiatrie). Au 1^{er} novembre 2008, on dénombre 31 pharmaciens québécois qui ont cette certification, soit trois en psychiatrie, 14 en pharmacothérapie et 16 en oncologie⁴³.

Au Canada, le Bureau des examinateurs en pharmacie du Canada (BEPC) administre un examen de certification aux pharmaciens généralistes. Il s'agit d'un examen d'entrée à la pratique exigé par la plupart des ordres professionnels canadiens pour les diplômés canadiens, américains et étrangers afin de vérifier leurs connaissances, leurs aptitudes et leurs compétences. La plupart des ordres professionnels canadiens exigent la réussite de cet examen avant d'émettre le permis de pratique. Au Québec, cet examen de certification n'est pas exigé lorsqu'on est diplômé québécois. Le BEPC a évalué à la fin des années quatre-vingt l'opportunité de créer un examen de certification pour pharmacien spécialiste, dans le sillon de la démarche américaine. Le BEPC concluait à l'époque qu'il était trop tôt !

En dépit de l'absence d'une certification canadienne pour les pharmaciens spécialistes, plusieurs provinces ont apporté des modifications à leur réglementation afin

Tableau I : Profil des indicateurs de structure 2007-2008

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2005-2006	Profil Québec - Canada
Démographie								
Participants au sondage (n)	166	22	31	46	51	16	42	☺
Proportion des établissements à vocation universitaire (n=166)	24 %	9 %	29 %	28 %	24 %	25 %	31 %	☹
Fait partie d'une organisation à emplacements multiples (n=166)	63 %	96 %	84 %	50 %	43 %	75 %	60 %	☹
Système de rédaction des ordonnances de médicaments								
Accès facile et sûr du prescripteur au profil médicamenteux complet de tous les patients lors de la rédaction d'ordonnances (n=166)	55 %	18 %	61 %	65 %	63 %	44 %	ND	☺
Un système de saisie électronique des ordonnances par les médecins (n=165)								
Implanté	6 %	9 %	3 %	11 %	0 %	6 %	0 %	☹
Un plan d'implantation est approuvé	22 %	18 %	10 %	37 %	20 %	19 %	14 %	☺
Non implanté/aucun plan	72 %	73 %	87 %	52 %	80 %	75 %	86 %	☹
Interfacé avec le système de pharmacie								
Bidirectionnel	n=3	n=1	n=0	n=2	n=0	n=0	n=0	☹
Unidirectionnel	n=1	n=0	n=0	n=0	n=0	n=1	n=0	☹
Systèmes de validation des ordonnances de médicaments								
Accès facile et sûr du pharmacien au profil médicamenteux complet de tous les patients lors de la validation d'ordonnances (n=166)	77 %	77 %	74 %	74 %	84 %	69 %	ND	☺
Système d'information en pharmacie intégré à un système d'aide aux prises de décisions cliniques (n=164)	92 %	100 %	79 %	96 %	92 %	88 %	74 %	☹
Le système d'aide à la prise de décision comprend les avertissements suivants qui sont disponibles et en exploitation (n=150)								
Allergies médicamenteuses	98 %	100 %	100 %	98 %	96 %	100 %	97 %	☹
Interactions médicamenteuses	99 %	100 %	96 %	100 %	98 %	100 %	94 %	☹
Dose maximale – adulte	28 %	33 %	20 %	31 %	24 %	31 %	13 %	☹
Dose maximale – pédiatrie	30 %	38 %	8 %	24 %	43 %	36 %	19 %	☺
Dose maximale – cytotoxique	29 %	27 %	20 %	38 %	16 %	39 %	16 %	☹
Dose maximale – certains médicaments	33 %	28 %	30 %	31 %	43 %	31 %	10 %	☹
Modifications posologiques suggérées en cas de dysfonction rénale	66 %	40 %	55 %	70 %	82 %	63 %	16 %	☺
Modifications posologiques suggérées en cas de dysfonction hépatique	20 %	29 %	11 %	24 %	29 %	0 %	6 %	☺
Indication thérapeutique fondée sur des données probantes et protocoles	49 %	25 %	40 %	60 %	67 %	50 %	13 %	☺
Prise en compte de variables propres aux patients pour recommandations cliniques	84 %	93 %	62 %	88 %	83 %	100 %	26 %	☹
<i>Système de laboratoire interfacé avec le système de saisie des ordonnances de médicaments (n=165)</i>	35 %	36 %	13 %	48 %	22 %	75 %	14 %	☹
Systèmes de distribution des ordonnances de médicaments								
Recours à un seul système de distribution pour > 90 % des patients (n=162)	62 %	24 %	60 %	76 %	68 %	63 %	57 %	☺
Présence de systèmes automatisés décentralisés pour distribuer des doses unitaires (n=165) et proportion de lits desservis (n=59)	36 % 32 %	41 % 27 %	36 % 41 %	57 % 36 %	18 % 24 %	25 % 13 %	17 % 21 %	☹
Présence de systèmes de distribution unitaire (n=165) et proportion de lits desservis (n=105)	66 % 81 %	50 % 64 %	74 % 83 %	69 % 81 %	67 % 87 %	56 % 72 %	76 % 79 %	☹

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2005-2006	Profil Québec - Canada
Présence de systèmes traditionnels de distribution (pas de dose unitaire/pas de service quotidien) (n=163) et proportion de lits desservis (n=76)	49 % 53 %	68 % 55 %	30 % 41 %	48 % 44 %	47 % 58 %	63 % 64 %	57 % 47 %	☹
Présence de systèmes de distribution en réserve d'étagé (n=159) et proportion de lits desservis (n=21)	15 % 12 %	23 % 13 %	17 % 8 %	12 % 20 %	10 % 5 %	20 % 12 %	19 % 8 %	☺
Présence de systèmes de distribution en cartes alvéolées (n=157) et proportion de lits desservis (n=41)	26 % 39 %	43 % 44 %	27 % 40 %	10 % 18 %	27 % 45 %	44 % 32 %	33 % 34 %	☹
Présence d'un système centralisé de conditionnement automatisé parmi les participants au sondage faisant de la distribution unitaire (n=107)	76 %	55 % ☹	65 %	81 %	82 %	89 %	81 %	☺
Code-barres utilisé dans le circuit du médicament (n=164)	37 %	46 %	23 %	38 %	33 %	56 %	40 %	☹
Système de préparation des ordonnances de médicaments								
Présence d'un service centralisé d'additions aux solutés (n=165) et présence de ce service pour plus de 90 % des patients (n=156)	95 % 67 %	100 % 68 5	87 % 70 %	94 5 79 5	100 % 58 %	88 % 50 %	98 % 62 %	☹
Présence d'appareils automatisés de préparation (n=156)	46 %	50 %	44 %	47 %	44 %	43 %	ND	☹
Proportion de tous les produits destinés à la voie parentérale, préparés par la pharmacie (n=148)	47 %	48 %	46 %	59 %	43 %	24 %	44 %	☹
Proportion de toutes les doses de produits destinés à la voie parentérale, préparées par la pharmacie (n=152)	46 %	45 %	47 %	57 %	41 %	33 %	44 %	☹
Nombre total moyen de préparations stériles pour l'ensemble des patients (n=127)	75838	50370	99997	102706	63792	30204	ND	☹
Nombre total moyen de préparations stériles destinées à la voie parentérale/jour présence soins courte durée (n=79)	0,82 ☹	0,47	0,78	1,01	0,94	0,39	0,99	☺
Préparation de doses de médicaments cytotoxiques (n=165)	93 %	91 %	90 %	94 %	94 %	94 %	ND	☹
Présence d'un programme de surveillance médicale pour le personnel préparant des médicaments cytotoxiques (n=146)	27 %	45 %	31 %	5 %	32 %	40 %	ND	☺
Système d'administration des ordonnances de médicaments								
Feuilles d'administration de médicaments produites manuellement (n=165)	32 %	18 %	42 %	51 %	10 %	50 %	ND	☹
Feuilles d'administration de médicaments imprimées à partir du système d'information pharmacie (n=165)	72 %	86 %	61 %	56 %	90 %	56 %	ND	☺
Feuilles d'administration de médicaments en ligne (n=165)	7 %	5 %	13 %	7 %	4 %	6 %	ND	☹
Recours à des cartes fiches dans plus de 90 % des cas (n=166)	4 %	0 %	3 %	2 %	8 %	0 %	21 %	☹
Présence de pompes électroniques (n=165)	61 %	68 %	50 %	63 %	75 %	25 %	ND	☹
Autres éléments								
Réseau sans fil installé dans l'établissement (n=165)	35 %	32 %	13 %	72 %	16 %	38 %	10 %	☹
Ordinateurs de poche utilisés en pharmacie (n=165)	73 %	77 %	67 %	63 %	80 %	88 %	90 %	☺

ND : non disponible; C.-B. : Colombie-Britannique; ☹ : = il existe peu de différence (p. ex. $\pm 3\%$) entre le Québec et le Canada; ☹ : les données québécoises révèlent un écart en défaveur du Québec; ☺ : les données québécoises révèlent un écart en faveur du Québec.

d'autoriser les pharmaciens à prescrire des ordonnances en collaboration avec les médecins (Alberta, Manitoba, Ontario, Québec, Nouveau-Brunswick) et même de manière indépendante dans certaines situations (p. ex. Alberta, Québec [contraception orale d'urgence]). Au Québec, le Bureau de l'Ordre des pharmaciens a admis unanimement en 2006 la nécessité de reconnaître la spécialisation en pharmacie (résolution BU-060322-21)⁴⁴. En 2007, le Bureau a adopté le principe entourant deux projets de règlement (un projet encadrant l'émission du certificat de spécialiste et un second encadrant les équivalences de diplômes et de formation pour les pharmaciens spécialistes). L'Ordre a déposé à l'Office des professions en décembre 2007 un mémoire afin de modifier le Code des professions afin de reconnaître les programmes de maîtrise professionnelle en pharmacie offerts à l'Université de Montréal (maîtrise en pratique professionnelle – option établissement de santé et option pharmacie communautaire) et à l'Université Laval (maîtrise en pharmacie d'hôpital). Un complément d'information à ce mémoire a été préparé par le comité sur les spécialités à l'automne 2008 et les discussions se poursuivent avec le gouvernement.

Il nous apparaît outrancier de ne pas reconnaître au Québec la pharmacothérapie avancée comme une première spécialité pharmaceutique, d'autant que la formation de 2^e cycle en pharmacie est offerte depuis 1962 et que la pratique des pharmaciens détenteurs de cette formation est spécialisée et bien décrite, comme l'illustre de façon explicite cet article. À noter que le législateur a reconnu en 2007 une quatrième spécialité en soins infirmiers, l'infirmière de première ligne. De même, le ministre de la Santé a donné son appui politique à la reconnaissance d'une cinquième spécialité en novembre 2008⁴⁵.

Pour une reconnaissance de l'assistant-technique en pharmacie

Aux États-Unis, le Pharmacy Technician Certification Board offre un examen de certification au personnel technique. Au Canada, le BEPC mettra en place un examen de certification pour le personnel technique à partir de 2009. L'Ontario College of Pharmacists a choisi de ne plus offrir son examen de certification au profit de l'examen offert par le BEPC à partir de 2009⁴⁶. Plusieurs provinces définissent et revoient actuellement les modalités de formation, l'encadrement législatif de la pratique et le processus de certification et de maintien de la compétence du personnel technique. On estime entre 40 000 et 80 000 le nombre d'assistants-techniques en pharmacie à l'échelle du pays, tant en milieu officinal qu'hospitalier. Au Québec, un groupe de travail conjoint A.P.E.S.-OPQ-AQPP a été formé afin de définir les compétences clés requises pour le personnel technique. Ces travaux se poursuivent.

En ce qui concerne la certification externe du personnel technique, 62 sondés canadiens rapportent le recours

à une certification externe, dont 40 auprès de l'Ontario College of Pharmacists, 19 auprès du Pharmacy Technician Certification Board of Alberta, quatre auprès du Pharmacy Technician Certification Board (PTCB) aux États-Unis et cinq auprès d'autres ressources. Seulement un sondé québécois a déclaré avoir eu recours à un processus de certification externe (PTCB).

Des plus et des moins

En ce qui concerne les indicateurs de tâches liés à la pratique pharmaceutique, le Québec se distingue dans différents domaines. Partant du principe de la double vérification afin d'assurer une prestation sécuritaire de soins, la saisie des ordonnances, sans prévalidation par le pharmacien, est davantage effectuée par le personnel technique au Québec (100 % au Québec c. 81 % au Canada) afin de permettre une validation par le pharmacien. Dans le cadre actif des indicateurs de tâches, ceci apparaît comme un plus, car il assure un rôle proactif de l'assistant-technique qui saisit lui-même l'ordonnance. Ainsi, la saisie uniquement par le pharmacien sans validation terminale est beaucoup moins fréquente au Québec (29 % au Québec c. 69 % au Canada). Toutefois, il faut comprendre que l'émergence de logiciels de prescription en ligne va modifier ce paradigme.

En ce qui concerne la délégation de tâches de vérification au personnel technique, elle est nettement moins fréquente au Québec qu'ailleurs au pays. Par exemple, la vérification par un assistant-technique d'une tâche réalisée par un autre assistant-technique est moins fréquente au Québec en ce qui concerne la préparation de nouvelles ordonnances (48 % au Québec c. 60 % au Canada), la préparation de renouvellements d'ordonnances (67 % c. 79 %), la préparation de doses intérimaires (62 % c. 74 %), la préparation d'alimentation parentérale (13 % c. 28 %), la préparation de solutions intraveineuses pour patients (15 % c. 39 %) ou en lot (26 % c. 59 %), les préparations extemporanées (42 % c. 63 %). Bien que la norme 90.01 (actes visés à l'article 17 de la Loi sur la pharmacie pouvant être délégués à des classes de personnes autres que des pharmaciens) ait été révisée et publiée en novembre 2005⁴⁷ et permette la « délégation » de la vérification contenant-contenu en établissement de santé pour l'ensemble des tâches nommées ci-dessus, force est de constater que la mise en application de cette norme tarde à se faire au Québec.

Le tableau II présente un profil des indicateurs de tâches liées à la pratique pharmaceutique.

Indicateurs de ressources humaines

Une pénurie de pharmaciens principalement au Québec

L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) a publié en octobre 2008 son neuvième rapport annuel in-

Tableau II : Profil des indicateurs de tâches liées à la pratique pharmaceutique 2007-2008

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2005-2006
Saisie des ordonnances effectuée par (n=166)							
- pharmacien	69 %	77 %	94 %	89 %	29 %	81 %	74 %
- assistant technique	81 %	91 5	58 5	74 %	100 %	69 %	95 %
- prescripteurs	4 %	5 %	3 %	9 %	0 %	6 %	2 %
Présence d'un processus de certification externe des assistants techniques (n=165)	45 %	27 %	58 %	98 %	8 %	6 %	ND
Types de tâches effectuées par les assistants-techniques et proportion de ces tâches vérifiées par un autre assistant-technique							
Préparation d'ordonnances ordinaires – nouvelles (n=83)	60 %	55 %	50 %	68 %	48 %	89 %	32 %
Préparation d'ordonnances ordinaires – renouvellement (n=97)	79 %	86 %	71 %	86 %	67 %	92 %	40 %
Saisie des ordonnances (n=77)	22 %	15 %	50 %	29 %	12 %	20 %	4 %
Conditionnement en doses unitaires (n=125)	92 %	94 %	90 %	92 %	93 %	89 %	87 %
Approvisionnement de plateaux de doses unitaires (n=96)	90 %	86 %	89 %	94 %	87 %	88 %	80 %
Préparation de doses intérimaires (n=93)	74 %	91 %	69 %	79 %	62 %	89 %	45 %
Mélange de solutions intraveineuses pour patients (n=131)	39 %	71 %	53 %	43 %	15 %	43 %	26 %
Mélange de solutions intraveineuses en lot (n=129)	59 %	94 %	60 %	74 %	26 %	58 %	30 %
Préparations APT (n=121)	28 %	33 %	18 %	40 %	13 %	43 %	25 %
Préparations de chimiothérapie (n=122)	9 %	6 %	8 %	13 %	5 %	15 %	4 %
Préparations extemporanées (n=117)	63 %	65 %	72 %	74 %	42 %	90 %	25 %
Préparations de plateaux pour arrêts cardiaques (n=111)	82 %	87 %	85 %	81 %	79 %	86 %	62 %
Remplissage de cabinets décentralisés (n=56)	86 %	80 %	80 %	84 %	93 %	83 %	66 %
Proportion des médicaments obtenus pour des ordonnances traitées DURANT les heures d'ouverture de la pharmacie et vérifiées par un pharmacien							
Médicaments provenant d'une armoire de nuit (n=165)	90 %	59 %	94 %	91 %	98 %	94 %	ND
Médicaments provenant d'un cabinet décentralisé (n=163)	19 %	14 %	13 %	15 %	26 %	25 %	ND
Médicament provenant d'une réserve d'étagé (n=159)	28 %	18 %	19 %	26 %	35 %	38 %	ND
Proportion des médicaments obtenus pour des ordonnances traitées EN DEHORS des heures d'ouverture de la pharmacie et vérifiées par un pharmacien							
Médicaments provenant d'une armoire de nuit (n=149)	6 %	0 %	7 %	0 %	14 %	0 %	ND
Médicaments provenant d'un cabinet décentralisé (n=157)	1 %	0 %	0 %	0 %	2 %	6 %	ND
Médicament provenant d'une réserve d'étagé (n=155)	3 %	0 %	4 %	0 %	8 %	0 %	ND

APT : alimentation parentérale totale ; ND : non disponible ; C.-B. : Colombie-Britannique.

titulé *Les soins de santé au Canada*⁴⁸. On peut y lire que « presque la moitié (48 %) de la main-d'oeuvre en santé du Canada est maintenant constituée d'une autre catégorie de professionnels de la santé, qui regroupe une vingtaine de professions, comme les diététistes, les technologues de laboratoire médical, les travailleurs sociaux et les pharmaciens. En 2006, les pharmaciens constituaient le quatrième groupe en importance au Canada, avec une proportion de 83 pharmaciens pour 100 000 habitants » au Canada contre 92 au Québec. LICIS a créé cinq nou-

velles bases de données afin d'informer davantage les Canadiens sur les professionnels de la santé en leur fournissant notamment de l'information clé sur les caractéristiques démographiques, l'éducation et l'emploi, dont une base de données sur les pharmaciennes et les pharmaciens. De 1996 à 2005, on note une croissance des effectifs en santé de 29 % chez les pharmaciens.

Emploi Québec dresse un portrait des perspectives professionnelles et indique que plus de « 700 000 postes

seront à pourvoir au Québec au cours de la période 2007-2011, soit 246 000 nouveaux emplois engendrés par la croissance économique et 454 000 postes disponibles à la suite de départs à la retraite. Parmi ces 700 000 postes, plusieurs exigeront une formation universitaire, une formation technique collégiale ou une formation professionnelle acquise au secondaire »⁴⁹.

L'A.P.E.S. sonde périodiquement les établissements de santé afin de suivre l'évolution de la main d'œuvre. Au 1^{er} avril 2008, la pénurie calculée à partir des établissements ayant répondu à leur enquête (taux de réponse de 80 %) s'établit à 18 % (intervalle de 4 à 43 % selon les 18 régions administratives du Québec)⁵⁰, ce qui va dans le sens des prévisions d'Emploi-Québec. Des 200 postes vacants, près de la moitié se retrouvent à Montréal, principalement dans le réseau des établissements universitaires.

En ce qui concerne les effectifs en ressources humaines, l'enquête canadienne confirme que la pénurie touche principalement le titre d'emploi pharmacien. Le Québec affiche la pénurie de pharmaciens la plus importante à l'échelle du pays (21 % au Québec c. 13,3 % au Canada). Selon la même enquête, la pénurie de pharmaciens était de 15,6 % en 2003-2004. En excluant les données du Québec des données canadiennes, le nombre de postes de pharmaciens-ETP vacants hors du Québec chute à 9,3 %. C'est dire que la situation québécoise est deux fois plus grave que la situation dans le reste du pays. De plus, il est raisonnable d'affirmer que les établissements québécois n'ayant pas répondu à notre enquête sont en état de pénurie, un motif que certains d'entre eux ont évoqué à plusieurs reprises pour justifier leur abstention lors des relances téléphoniques. Si ces établissements avaient répondu au sondage, les résultats portant sur le nombre postes vacants auraient été encore supérieurs. Il faut souligner que la pénurie actuelle de pharmaciens est et sera influencée par le départ à la retraite de membres du département de pharmacie.

En ce qui concerne les départs à la retraite, les sondés rapportent que le nombre de départs à la retraite en ETP-pharmacien par établissement d'ici cinq ans sera de 1,5 ETP au Québec (pour un total de 77 ETP) c. 1,6 au Canada (pour un total de 257 ETP). En nombre absolu, le Québec subira 30 % des départs à la retraite de pharmaciens de tout le pays d'ici cinq ans. Ainsi, l'ensemble de ces données confirme qu'il y a une grave pénurie de pharmaciens au Québec depuis une décennie et que la situation ne fait que s'aggraver. À titre comparatif, la pénurie d'infirmières au Québec est en moyenne de 5 %, une situation proportionnellement quatre fois moins grave que celle des pharmaciens.

Alors quels sont les facteurs explicatifs de cette pénurie de pharmaciens d'établissements de santé au Québec? Bien que l'enquête menée ne comporte aucune question liée à la perception des sondés, nous pensons que la rémunération moindre au Québec est à l'origine de la crise

de la relève, une situation qui mène à la pénurie critique qui sévit particulièrement au Québec.

Une rémunération insuffisante des pharmaciens hospitaliers au Québec

En ce qui concerne la rémunération, on continue d'observer un écart très important entre le Québec et la moyenne canadienne ou la plupart des régions. Cet écart s'accroît depuis les deux derniers sondages, puisque les autres provinces ont augmenté considérablement le salaire des pharmaciens au cours des quatre dernières années, sauf le Québec. En effet, la dernière entente A.P.E.S.-MSSS de 2006-2010 ne prévoyait pas d'augmentation spécifique pour les pharmaciens comptant dix ans d'expérience ou plus, hormis l'indexation offerte à la majorité des salariés du réseau pour tenir compte de l'augmentation du coût de la vie. De façon globale, la charge salariale moyenne (en \$CAD) par jour-patient en soins de courte durée est de 23 % plus élevée au Canada qu'au Québec, rappelons que les données du Québec comptent pour le tiers de la moyenne canadienne.

Le salaire annuel moyen de départ et maximal est systématiquement plus élevé au Canada dans des proportions variant de 10 à 34 % selon les titres d'emploi. Compte tenu de la pénurie, certains départements de pharmacie ont opté pour l'embauche de gestionnaires afin d'assister le chef du département de pharmacie. Des 14 établissements sondés ayant fourni des données relatives à l'échelle salariale de cogestionnaires non pharmaciens, cinq sont en Ontario, huit au Québec et un dans les Provinces atlantiques.

Il est connu que la rémunération des professionnels de la santé au Québec est inférieure à celle des autres provinces. Toutefois, il convient de mentionner quelques données québécoises. Alors que le salaire horaire de départ dans les établissements au 1^{er} avril 2008 est de 31,10 \$/heure (33,21 \$ pour les candidats détenteurs d'une maîtrise (M.Sc. en pratique pharmaceutique), le salaire moyen en pratique privée au 1^{er} juin 2007 était de 43,13 \$/heure en moyenne et de 45,85 \$ dans la région de Montréal⁵¹.

Force est de constater qu'en dépit de plusieurs mesures administratives visant à contrer la pénurie de pharmaciens au Québec (p. ex. nouvelles dispositions de l'entente de 2006-2010, circulaires 2006-018 et 2007-017, programme d'intéressement à l'intention des étudiants en pharmacie), la situation ne fait que s'aggraver et elle conduit à une véritable crise. Autrement dit, pour que le Québec puisse prétendre offrir à sa population des établissements universitaires de pointe capables de dispenser non seulement des services et soins pharmaceutiques tertiaires mais des modèles de pratiques et des activités de recherche et d'innovation, son réseau universitaire doit pouvoir recruter et retenir ses pharmaciens. Est-il

Tableau III : Profil des indicateurs de ressources humaines – 2007-2008

Indicateurs	Canada	C.-B.	Manitoba	Ontario	Québec	N.-B./ I.-P.-É.	Québec 2005-2006
Échelle salariale (\$CAD) – pharmacien chef adjoint							
salaire moyen annuel de départ	7 290	89 368	10 0035	90 964	79 122	89 005	63 573
salaire moyen annuel maximal (n=122/130)	100 515	109 850	107 561	104 791	90 308	93 022	84 623
Échelle salariale (\$CAD) – pharmacien coordonnateur							
salaire moyen annuel de départ	83 600	83 290	110 968	85 552	72 147	84 315	53 491
salaire moyen annuel maximal (n=62/64)	98 489	103 249	110 968	99 573	84 456	88 078	75 515
Échelle salariale (\$CAD) – pharmacien sans fonction de gestion							
salaire moyen annuel de départ	73 467	69 245	86 377	76 579	63 981	80 395	53 133
salaire moyen annuel maximal (n=130/139)	85 807	86 741	92 501	90 442	74 655	84 202	71 784
Échelle salariale (\$CAD) – pharmacien sans fonction de gestion mais avec diplôme de 2e cycle							
salaire moyen annuel de départ	74 502	78 166	102 631	77 597	65 807	85 041	52 866
salaire moyen annuel maximal (n=70/74)	88 042	97 676	102 704	93 438	78 056	85 041	72 201
Échelle salariale (\$CAD) – assistant-technique senior – gestionnaire							
salaire moyen annuel de départ	51 992	48 174	35 022	58 275	34 353	43 500	38 825
salaire moyen annuel maximal (n=26/32)	60 986	49 624	42 565	68 613	40 893	49 100	51 215
Échelle salariale (\$CAD) – assistant-technique senior							
salaire moyen annuel de départ	38 353	44 280	38 123	47 553	30 573	33 679	27 124
salaire moyen annuel maximal (n=96/100)	43 601	44 860	42 268	56 475	36 302	35 711	33 202
Échelle salariale (\$CAD) – assistant-technique							
salaire moyen annuel de départ	39 595	41 291	33 128	42 960	31 092	32 431	27 368
salaire moyen annuel maximal (N=109/113)	44 833	42 043	39 596	50 704	33 277	33 912	29 900
Échelle salariale (\$CAD) – résidents en pharmacie – salaire moyen annuel (n=59)	39 659	57 886	30 000	32 166	30 677	34 134	32 219
Dépenses moyenne (\$CAD) en salaire/jour-patient soins de courte durée (n=146)	27	25	24	34	22	25	18,89
Salaire moyen (\$CAD)/ETP excluant les résidents (n=154)	62 852	66 382	66 071	68 132	56 234	56 504	50 840
Heures rémunérées (\$CAD) excluant les résidents/jour-patient soins de courte durée (n=144)	0,85	0,71	0,80	0,9	0,77	0,85	ND
Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2005-2006
Proportion de postes vacants en pharmacie							
Gestion (n=151)	5,4 %	11,1 %	4,7 %	1,7 %	7,0 %	4,4 %	ND
Pharmaciens (n=163)	13,0 %	6,6 %	4,5 %	11,3 %	21,0 %	16,7 %	ND
Assistants-techniques (n=160)	1,2 %	2,2 %	1,6 %	1,3 %	0,3 %	1,6 %	ND
Nombre moyen ETP/titre d'emploi (n=163)							
Au total sans compter les résidents	42,5	34,8	47,2	53,5	35,2	37,2	36,4
Gestion	2,3	2,7	2,7	3,0	1,3	2,3	1,4
Pharmacien	17,3	13,5	19,8	20,5	15,7	14,1	15,9
Assistant-technique	21,3	17,7	23,2	27,9	16,5	19,4	17,0
Personnel de soutien	1,6	0,9	1,5	2,1	1,7	1,4	2,0
Résident	0,7	0,5	0,5	0,7	1,1	0,3	1,0
Heures rémunérées excluant résidents/jours patients soins de courte durée (n=165)	0,84	0,71	0,76	0,99	0,77	0,94	0,77
Proportion du temps pharmacien consacré aux 5 axes de la pratique pharmaceutique (n=165)							
Distribution	42 %	48 %	42 %	36 %	43 %	47 %	43 %
Clinique	45 %	40 %	46 %	48 %	44 %	38 %	38 %
Enseignement	6 %	6 %	5 %	6 %	6 %	6 %	6 %
Recherche	1 %	1 %	1 %	2 %	1 %	1 %	2 %
Autre	6 %	5 %	6 %	8 %	5 %	8 %	10 %

ND : non disponible; ETP : équivalent temps plein; C.-B. : Colombie-Britannique; N.-B. : Nouveau-Brunswick; I.-P.-É. : Île-du-Prince-Édouard;
\$CAD: dollar canadien

normal que près de 50 % de la pénurie de pharmaciens au Québec se retrouvent sur l'île de Montréal dans des établissements à vocation universitaire? À l'automne 2007, le MSSS a formé un comité d'experts sur les stages en pharmacie de la Faculté de pharmacie de Montréal. Composé de représentants de la région de Montréal et de la couronne nord et sud, de directeurs généraux et de services professionnels, de directeurs de ressources humaines, de chefs de départements de pharmacie et de représentants de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, le comité a dressé une mise en contexte (sept éléments), établi une problématique (six éléments) et émis des recommandations relatives à la détermination de l'organisation des stages et au déploiement et à la gestion des stages (neuf éléments)⁵². Bien que le comité n'ait pas été mandaté pour émettre un avis sur la rémunération, il a rapidement établi que l'écart salarial important entre le secteur pharmaceutique privé et public au Québec était à l'origine de la grave pénurie actuelle et de l'hémorragie de pharmaciens hospitaliers et il a recommandé de « rétablir dans les meilleurs délais possibles et de maintenir par la suite une rémunération compétitive entre le réseau public et le réseau privé ».

Rappelons que le Québec s'est doté d'une Loi sur l'équité salariale en 1996. Cette loi a « pour objet de corriger les écarts salariaux dus à la discrimination systémique fondée sur le sexe à l'égard des personnes qui occupent des emplois dans des catégories d'emploi à prédominance féminine. Ces écarts s'apprécient au sein d'une même entreprise, sauf s'il n'y existe aucune catégorie d'emplois à prédominance masculine. Une catégorie d'emplois est considérée, selon le cas, à prédominance féminine ou masculine lorsqu'au moins 60 % des salariés qui occupent les emplois en cause sont du même sexe ». Une cohorte de 89 pharmaciens a été invitée à répondre à un questionnaire permettant d'établir un profil de leurs tâches aux fins d'analyse comparative. Un système d'évaluation des pharmaciens hospitaliers est instauré, qui tient compte de la nature des responsabilités, de la complexité de la prise de décision, de la liberté d'action, de l'incidence de décisions, des qualifications théoriques et pratiques, de l'imputabilité, de la nature de la direction exercée, du nombre d'employés placés sous la responsabilité du pharmacien, de la communication et des conditions de travail. Les ajustements salariaux potentiels découlant de cet exercice pourraient être versés en 2010-2011.

Le tableau III présente un profil des indicateurs de ressources humaines.

Indicateurs de dépenses

Vers une hausse inévitable des dépenses en médicaments

L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) a publié en octobre 2008 son neuvième rapport annuel

intitulé *Les soins de santé au Canada*⁵³. « En 2007, les dépenses de santé des secteurs public et privé au Canada ont été estimées à 160 milliards de dollars, soit environ 4,1 % de plus qu'en 2006 une fois l'inflation prise en compte, et environ 3,2 % de plus une fois l'inflation et la croissance de la population prises en compte. (...) Les dépenses consacrées aux médicaments constituent la deuxième catégorie de dépenses de santé en importance au Canada depuis 1997. Leur part du total des dépenses de santé a augmenté légèrement, passant de 16,7 % en 2006 à 16,8 % en 2007, tandis que les dépenses totales en médicaments atteignaient 26,9 milliards de dollars. Les dépenses consacrées aux médicaments d'ordonnance ont continué d'augmenter plus rapidement que celles consacrées aux médicaments en vente libre : elles représentaient environ 84 % du total des dépenses en médicaments en 2007. » Rappelons que les dépenses en médicaments distribués dans les établissements de santé sont incluses dans les dépenses des hôpitaux et non dans celles des médicaments. D'autres documents pertinents situent l'évolution des coûts des médicaments en 2005-2006. L'ICIS propose plusieurs rapports pertinents, notamment sur les tendances des dépenses nationales de santé, de 1975 à 2007, sur le coût des séjours à l'hôpital : D'où viennent les variations, les dépenses en médicaments au Canada, de 1985 à 2007 et les coûts des séjours en soins de courte durée selon l'affection au Canada, 2004-2005. Le tableau IV présente un profil des indicateurs des dépenses en médicaments.

En ce qui concerne la politique du médicament, le Conseil du médicament a mis en place en 2008 un groupe de travail sur les maladies métaboliques héréditaires rares. Ce groupe a pour mandat de proposer au Conseil un cadre d'évaluation des médicaments commercialisés et utilisés pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires rares, en tenant compte de l'ensemble des critères d'évaluation prévus à la *Loi sur l'assurance médicaments* et de proposer au Conseil un cadre de suivi en vue d'une utilisation optimale de ces médicaments et d'une amélioration de l'état des connaissances sur ces pathologies en précisant les modalités de suivi, de contrôle et de réévaluations ultérieures des dossiers. Le rapport est attendu au début de 2009.

Vers un nouveau cadre législatif pour les achats groupés

Au printemps 2008, les six groupes d'achats du Québec impliqués dans la négociation des ententes d'approvisionnement en commun pour les médicaments (c.-à-d. Montréal-Laval-Estrie, Montérégie, Des-deux-rives, Laurentides-Lanaudière, Outaouais, Abitibi-Cœur-du-Québec) se sont réunis afin d'échanger leurs expériences sur leurs pratiques contractuelles dans le contexte des prochains changements législatifs. En effet, le gouvernement du Québec a adopté en 2006 le projet de *Loi sur les contrats d'organismes publics*. De plus, le Règlement

Tableau IV : Profil des indicateurs de dépenses en médicaments – 2007-2008

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2005-2006
Taux de rotation des stocks en 2007-2008 (achats totaux annuels/valeur des stocks) (n=149)	10,6	10,3	8,3	12,6	11,0	8,5	12,9
Dépenses moyennes en médicaments (\$CAD)/ jour-patient en soins de courte durée (n=127)	37,20	34,50	30,70	42,80	38,40	31,30	39,32
Dépenses moyennes en médicaments (\$CAD)/ admission en soins de courte durée (n=129)	279	230	221	306	306	241	312
Dépenses moyennes en médicaments (\$CAD)/ jour-patient en soins de longue durée (n=85)	10,20	5,50	6,30	12,80	10,90	8,60	10,96
Dépenses moyennes en médicaments (\$CAD)/ admission en soins de longue durée (n=78)	1 936	1 998	2 251	429	2 990	933	507
Dépenses moyennes en médicaments (\$CAD)/ visites à l'urgence (n=93)	8,50	12,10	8,70	7,20	9,50	6,50	9,41

\$CAD : dollar canadien; C.-B. : Colombie-Britannique

sur les contrats d'approvisionnement des organismes publics a été publié dans la *Gazette officielle* de décembre 2007 et est en vigueur⁵⁴. Ce projet de loi a « pour objet de déterminer les conditions des contrats conclus entre un organisme public et des contractants privés lorsque ces contrats impliquent une dépense de fonds publics. Ainsi, le projet vise plus particulièrement les marchés publics, soit les contrats d'approvisionnement, de travaux de construction et de services, ainsi que les contrats de partenariat public-privé. Il assujettit les ministères et les organismes de l'administration gouvernementale. Il s'applique aussi aux organismes publics du réseau de l'éducation et à ceux du réseau de la santé et des services sociaux »⁵⁵. Le lecteur qui s'intéresse aux pratiques d'achats groupés au Québec peut consulter un article synthèse publié en 2005⁵⁶.

En ce qui concerne les dépenses en médicaments dans les établissements de santé en 2007-2008, les changements apportés au critère d'inclusion (c.-à-d. établissements de plus de 50 lits au lieu de 100 lits) expliquent la réduction de plusieurs moyennes et ratios de dépenses en médicaments calculés. Ces réductions ne signifient en rien une réduction des dépenses totales en médicaments.

Les participants au sondage rapportent des dépenses en médicaments par unité de mesure plus élevée au Québec que dans certaines autres régions du pays. Ces écarts s'expliquent notamment par des différences de nature comptable. Par exemple, les coûts liés aux anti-neoplasiques se trouvent exclus des coûts rapportés par les participants au sondage de certaines provinces, parce qu'ils sont pris en charge en partie ou en totalité par un organisme centralisé (p. ex. Ontario Cancer Care Agency). Ainsi, il faut interpréter avec grande prudence ces différences de coûts par région, sachant qu'il n'existe pas de consensus sur la méthode de comptabilisation.

Normes et pratiques de gestion

Le MSSS a mis à jour les Normes et pratiques de gestion qui concernent le Département de pharmacie depuis

le 1^{er} avril 2005. On peut consulter le portail d'accès à l'ensemble des normes et pratiques de gestion en ligne⁵⁷. Les données financières sont publiées au rapport financier AS-471 de l'établissement. Rappelons l'obligation pour les départements de pharmacie de mettre à jour annuellement les classes thérapeutiques attribuées aux médicaments et la charte comptable des centres d'activités.

Depuis la parution de notre dernière synthèse, deux circulaires ayant un impact sur les états financiers ont été publiées. La circulaire 2006-018 prévoit des primes de recrutement et de maintien en emploi ainsi que des forfaits d'installation attribués aux pharmaciens en établissements de santé et de services sociaux des régions éloignées ou isolées. La circulaire 2007-017 prévoit des mesures administratives particulières applicables au personnel professionnel temporaire en pharmacie⁵⁸. Durant la période estivale et de façon sporadique durant le reste de l'année, certains établissements ont recours à du personnel étudiant universitaire en pharmacie pour soutenir les pharmaciens en place. Tout en respectant les dispositions réglementaires concernant les activités des pharmaciens et sans que le travail réalisé ne le soit dans le cadre d'un stage prévu au programme de formation universitaire, ce personnel s'initie ainsi progressivement à sa future profession tout en procurant du renfort au personnel déjà en place. Le taux horaire est fixé à 18 \$, auquel s'ajoutent les pourcentages compensatoires liés aux avantages sociaux. Cette circulaire ne modifie en rien la *Loi sur la pharmacie*, mais elle reconnaît la possibilité de rémunérer les étudiants en pharmacie pour leurs activités professionnelles, particulièrement dans un contexte de pénurie. Rochon et coll. ont publié un article sur la délégation de tâches à des étudiants en pharmacie⁵⁹.

Analyse comparative

De plus, l'AQESSS continue d'offrir aux établissements des produits d'analyse et de soutien à la performance des activités cliniques et administratives (p. ex. système de données opérationnelles et financières informatisé (SOFTI)⁶⁰. Plusieurs établissements de santé ont recours

au Module d'aide à la gestion de l'information clinique (MAGIC) de Mediated technologies. Le chef du département de pharmacie doit s'assurer de comprendre les étapes de ventilation et d'imputation des données exportées vers cette application pour établir les coûts par patient. Simoncelli et coll. ont comparé et identifié des écarts significatifs entre des données colligées au dossier patient sur papier, au dossier pharmacologique informatisé et aux données pharmacies exportées vers MAGIC dans un CHU québécois⁶¹.

Émergence de la sous-traitance

Pour la première fois, nous avons demandé aux établissements sondés de commenter le recours à la sous-traitance. Des 166 sondés, 67 à l'échelle du pays, dont dix au Québec, nous ont fourni des renseignements quant au recours à un tiers externe pour effectuer certaines activités de préparations et de réemballage. Ainsi, on recourt à un tiers externe pour l'emballage de formes orales solides (n = 12 au Canada c. n = 0 au Québec), de formes orales liquides (9 au Canada c. 1 au Québec), de préparations de seringues pour administration par voie intraveineuse (19 au Canada c. 3 au Québec), de préparations de solutés de volume inférieur à 100 mL (43 au Canada c. 4 au Québec), de solutés de volume supérieur à 100 mL (34 au Canada c. 4 au Québec), de préparations de médicaments cytotoxiques (6 au Canada c. 1 au Québec) et de solutions de nutrition parentérale (20 au Canada c. 4 au Québec). De façon générale, les sondés évoquent autant des raisons de pénurie de ressources humaines que d'espaces limités pour réaliser les activités et de contrôle de qualité.

Indicateurs de clinique

Depuis notre dernière enquête, l'American College of Clinical Pharmacy a publié un plan stratégique et produit une définition révisée de la pharmacie clinique⁶². La pharmacie clinique est définie comme étant « *a health science discipline in which pharmacists provide patient care that optimizes medication therapy and promotes health, wellness, and disease prevention. The practice of clinical pharmacy embraces the philosophy of pharmaceutical care; it blends a caring orientation with specialized therapeutic knowledge, experience, and judgment for the purpose of ensuring optimal patient outcomes. As a discipline, clinical pharmacy also has an obligation to contribute to the generation of new knowledge that advances health and quality of life. Clinical pharmacists care for patients in all health care settings. They possess in-depth knowledge of medications that is integrated with a foundational understanding of the biomedical, pharmaceutical, sociobehavioral, and clinical sciences. To achieve desired therapeutic goals, the clinical pharmacist applies evidence-based therapeutic guidelines, evolving sciences, emerging technologies, and relevant legal, ethical, social, cultural, economic, and professional principles. In accordance, clinical pharmacists as-*

sume responsibility and accountability for managing medication therapy in direct patient care settings, whether practicing independently or in consultation or collaboration with other health care professionals. Clinical pharmacist researchers generate, disseminate, and apply new knowledge that contributes to improved health and quality of life. Within the system of health care, clinical pharmacists are experts in the therapeutic use of medications. They routinely provide medication therapy evaluations and recommendations to patients and health care professionals. Clinical pharmacists are a primary source of scientifically valid information and advice regarding the safe, appropriate, and cost-effective use of medications »⁶².

Dans la même foulée, Burke et coll. ont publié un portrait des cinq compétences que doit développer un pharmacien clinicien soit a) la capacité de résoudre des problèmes, de porter un jugement et de prendre des décisions, b) la capacité de communiquer et de former, c) la capacité d'évaluer et de gérer l'information, d) la capacité de gérer des groupes de patients, e) la capacité de maîtriser certains domaines thérapeutiques⁶³.

La description détaillée de l'impact des soins pharmaceutiques a continué de faire l'objet de nombreuses publications. Depuis la publication de notre dernière synthèse, nous retenons une évaluation de la taxonomie des interventions pharmaceutiques⁶⁴, une revue systématique en pédiatrie⁶⁵ et en diabétologie⁶⁶, une évaluation aux soins intensifs⁶⁷ et une évaluation chez les patients de la sensibilité d'indicateurs de résultats à des interventions pharmaceutiques⁶⁸⁻⁷⁰, une évaluation des changements de pratique à la suite de la diffusion de lignes directrices⁷¹, une enquête sur les pratiques collaboratives⁷². Quelques auteurs ont exploré le rôle du personnel technique qui appuie les activités cliniques des pharmaciens^{73,74}.

L'ASHP publie chaque année un des trois volets de son enquête sur la pratique pharmaceutique hospitalière aux États-Unis. Pedersen, Schneider et Schekellhof ont publié en 2007 leur volet sur le suivi et les instructions fournies au patient⁷⁵ et en 2008 leur volet sur la prescription et la transcription⁷⁶. Nous publierons ultérieurement une analyse comparative des données canadiennes et américaines à partir de ces trois enquêtes. Bond a publié en 2008 les résultats de son enquête portant sur 15 activités cliniques, les pratiques collaboratives, les erreurs médicamenteuses et les technologies aux États-Unis⁷⁷, dont une perspective 1989-2006. Rappelons que Bond et coll. ont publié une série d'articles sur l'impact des pharmaciens en établissements de santé dans le contexte américain. Ces études reposent sur des données recueillies en 1998 et présentent des liens entre la présence de services cliniques de pharmacie et différents indicateurs de résultats (p. ex. mortalité, morbidité, durée du séjour, coûts liés à la santé et aux médicaments, effets indésirables, événements indésirables, erreurs médicamenteuses, etc.).

Au Canada, on doit souligner la publication d'une évaluation de la continuité des soins⁷⁸, d'évaluations de secteurs de soins pharmaceutiques⁷⁹, d'une évaluation de la perception des cadres de gestion quant au circuit du médicament⁸⁰ et d'un rapport sur les pratiques innovatrices liées notamment aux activités collaboratives, au droit de prescrire, à la gestion de maladies chroniques, à la prévention et à la promotion de la santé, aux soins postopératoires, au bilan comparatif de médicaments et aux services cognitifs⁸¹.

En ce qui concerne les activités cliniques, nous avons demandé cette année aux sondés de ne déclarer la présence de pharmaciens qu'au sein de programmes officiels de soins aux patients. Ainsi, le dénominateur utilisé (base) pour calculer la proportion d'établissements sondés ayant un pharmacien assigné à un programme ne peut être comparé à la précédente enquête qu'en considérant les valeurs absolues. La base peut varier entre les patients ambulatoires et hospitalisés, selon les réponses fournies par les sondés. En 2007-2008, ces derniers rapportent avoir au moins la présence d'un pharmacien dans un secteur de soins ambulatoires dans une proportion de 92 % au Canada c. 86 % au Québec et avec une moyenne de $3,0 \pm 2,6$ programmes officiels avec pharmaciens assignés au Canada c. $3,5 \pm 2,3$ au Québec. Les établissements sondés rapportent avoir au moins la présence d'un pharmacien dans un secteur de patients hospitalisés dans une proportion de 81 % au Canada c. 92 % au Québec et avec une moyenne de $6,2 \pm 4,2$ programmes officiels avec pharmaciens assignés au Canada c. $4,4 \pm 3,2$ au Québec.

De façon presque systématique, on retrouve une présence plus limitée de pharmaciens en clinique au Québec qu'au Canada, un phénomène qui n'est certainement pas étranger à la grave pénurie de pharmaciens. Des 17 programmes officiels de soins ambulatoires, la proportion de pharmaciens québécois assignés à un programme est inférieure à la moyenne canadienne dans tous les cas sauf en cliniques de soins cardiovasculaires, en hématologie, en diabète, en infectiologie, en maladies rénales et à l'urgence. Des 18 programmes officiels de soins à des patients hospitalisés, la proportion de pharmaciens québécois assignés à un programme est inférieure à la moyenne canadienne dans tous les cas sauf en transplantation et en infectiologie/sida. Cette gamme de programmes de soins comportant des pharmaciens assignés en clinique démontre à nouveau qu'il existe au Québec une pratique spécialisée qui mérite d'être reconnue comme le propose l'Ordre des pharmaciens du Québec. (p. ex. garde 24 h/24, pratique en tandem avec les médecins spécialistes, activités d'enseignement de 2^e cycle, activités de recherche, participation active à la vie scientifique de l'établissement, soins pharmaceutiques prodigués à des cas complexes, etc.).

Le tableau V présente un profil des programmes officiels de soins aux patients avec présence de pharmaciens en clinique.

En ce qui concerne les services cliniques, on note une réduction de la proportion de sondés offrant des soins pharmaceutiques au Québec (de 79 % en 2005-2006 à 74 % en 2007-2008) au profit d'une augmentation de la proportion de sondés n'offrant aucun service clinique (de 69 % en 2005-2006 pour 40 % des lits à 79 % en 2007-2008 pour 43 % des lits, signe que la pénurie prive certains patients de services cliniques. En ce qui concerne le droit de prescrire des ordonnances, notre enquête vise à décrire l'approbation locale du droit de prescription à des pharmaciens. Au Québec, ce droit découle principalement de la mise en place d'ordonnances collectives, ce qui constitue un droit de prescription en dépendance selon la définition proposée dans notre enquête. Malgré ceci, une certaine proportion de sondés québécois a rapporté des droits de prescription en indépendance, ce qui, a priori, n'est pas conforme aux usages. Les sondés québécois rapportent en moyenne $4,9 \pm 3,7$ protocoles ou ordonnances collectives contre $3,7 \pm 2,8$ au Canada. Les classes thérapeutiques comportant au moins un médicament ayant fait l'objet d'un protocole ou d'une ordonnance collective sont similaires au Québec et au Canada : anti-infectieux (67 % au Québec c. 76 % au Canada, agents hématopoïétiques, anticoagulants et antithrombotiques (60 % c. 66 %), agents des bilans électrolytique, calorique et hydrique (57 % c. 45 %), agents du système gastro-intestinal (50 % c. 43 %).

Fait à souligner, la proportion de sondés québécois ayant procédé à l'évaluation de la prestation de soins directs aux patients est passée de 14 % en 2005-2006 à 22 % en 2007-2008, alors qu'elle est de 31 % au Canada en 2007-2008.

Nous avons exploré pour la première fois cette année la participation du personnel technique à des activités de soutien clinique des pharmaciens. De façon générale, on voit que les sondés québécois se comparent au groupe canadien et ont su tirer profit de l'intégration de techniciens aux activités cliniques, notamment par des activités liées à la distribution (liaison initiale de la pharmacie pour l'apport de solutions à des problèmes de distribution dans les unités de soins aux patients) pour soutenir des comités et des processus.

En ce qui concerne l'enseignement, il faut souligner que deux cohortes (2007 et 2008) d'étudiants en pharmacie sont inscrites au programme de doctorat professionnel à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, lequel repose sur une approche par compétences, soit six compétences transversales et trois compétences spécifiques. L'Université Laval a repoussé à l'automne 2010 la mise en place d'un programme de doctorat professionnel de 1^{er} cycle en pharmacie.

Tableau V : Profil des programmes de soins et de la présence de pharmaciens pour les soins aux patients en consultation externe/ambulatoire et aux patients hospitalisés – 2007-2008

	Proportion de sondés ayant un programme officiel de soins	Proportion de pharmaciens assignés aux programmes officiels de soins ambulatoires (base)				Proportion de pharmaciens assignés aux programmes officiels de soins aux patients hospitalisés (base)			
		Tous	Qc 2007-08 (base)	Qc 2005-06 (base)	Profil	Tous	Qc 2007-08 (base)	Qc 2005-06 (base)	Profil
Soins palliatifs/ cliniques de la douleur	71 %	18 %	18 % (33)	29 % (27)	☹	65 %	43 % (35)	58 5 (89)	☹
Clinique de soins cardiovasculaires/de dyslipidémie	56 %	42 %	57 % (23)	36 % (38)	☺	72 %	38 % (24)	47 % (81)	☹
Unité de santé mentale	79 %	16 %	13 % (39)	13 % (30)	☹	60 %	39 % (39)	39 % (80)	☹
Unité de transplantation	14 %	48 %	38 % (8)	0% (16)	☺	83 %	27 % (8)	(22)	☺
Unité d'hématologie-oncologie	70 %	78 %	95 % (43)	95 % (94)	☹	72 %	67 % (43)	85 % (91)	☹
Unité d'hémato-anticoagulothérapie	50 %	65 %	65 % (34)	50 % (51)	☺	47 %	38 % (32)	36 % (52)	☺
Clinique du diabète	62 %	46 %	56 % (41)	56 % (46)	☺	21 %	17 % (41)	31 % (49)	☺
Unité d'infectiologie/sida	31 %	63 %	82 % (11)	32 % (37)	☺	66 %	73 % (11)	38 % (49)	☺
Clinique de l'asthme/allergies	37 %	21 %	18 % (22)	13 % (16)	☺	30 %	9 % (23)	23 % (NA)	☹
Unité de neurologie	31 %	8 %	7 % (15)	8 % (9)	☺	59 %	21 % (14)	12 % (36)	☺
Unité de gériatrie	64 %	21 %	14 % (44)	19 % (24)	☹	84 %	82 % (45)	81 % (100)	☺
Clinique de maladies rénales/ unité de dialyse	54 %	66 %	71 % (28)	50 % (57)	☺	56 %	39 % (28)	37 % (46)	☺
Médecine générale	84 %	7 %	0 % (39)	11 % (13)	☹	77 %	49 5 (39)	61 % (106)	☹
Chirurgie générale	81 %	12 %	3 % (38)	3 % (15)	☹	63 %	26 % (38)	32 % (85)	☹
Gynécologie/obstétrique	68 %	7 %	0 % (36)	3 % (7)	☹	47 %	14 % (37)	19 % (52)	☹
Services de réadaptation	52 %	6 %	0 % (18)	0 % (6)	☹	59 %	33 % (18)	26 % (53)	☺
Unité de soins intensifs pour adultes	81 %	NA	NA	NA	NA	81 %	57 % (42)	54 % (103)	☺
Unité de soins intensifs en pédiatrie /néonatalogie	48 %	NA	NA	NA	NA	70 %	54 % (13)	35 % (51)	☺
Salle d'urgence	82 %	61 %	62 % (42)	53 % (71)	☺	NA	NA	NA	NA

Qc : Québec; ☹ : il existe peu de différence (p. ex. $\pm 3\%$) entre le Québec et le Canada; ☹ : les données québécoises révèlent un écart en défaveur du Québec; ☺ : les données québécoises révèlent un écart en faveur du Québec

Tableau VI : Profil des indicateurs de services cliniques et des activités d'enseignement – 2007-2008

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2005-2006	Profil
Soins et évaluation des soins								
Proportion de participants offrant des soins pharmaceutiques (% des lits couverts) (n=163/124)	78 % (32 %)	82 % (29 %)	73 % (29 %)	87,5 % (37 %)	74 % (31 %)	69,5 % (32 %)	79 % (34 %)	⊖
Proportion de participants offrant des services cliniques traditionnels (% des lits couverts) (n=162/149)	93 % (47 %)	100 % (46 %)	97 % (52 %)	89 % (51 %)	96 % (45 %)	81 % (36 %)	93 % (49 %)	⊖
Proportion de participants n'offrant aucun service clinique (% des lits non couverts) (n=160/132)	83 % (37 %)	82 % (37 %)	97 % (31 %)	80 % (29 %)	79 % (43 %)	80 % (57 %)	69 % (40 %)	⊖
Évaluation de la prestation de soins directs aux patients (% pharmaciens évalués) (n=163/48)	31 % (63 %)	36 % (86 %)	40 % (61 %)	33 % (57 %)	22 % (47 %)	31 % (83 %)	14 % (40 %)	⊕
Droit de prescrire des médicaments								
Droit de prescrire des médicaments accordé à des pharmaciens (n=163)	61 %	82 %	43 %	63 %	67 %	38 %	82 %	⊖
Droit indépendant – tests de laboratoire (n=99)	33 %	50 %	39 %	3 %	46 %	50 %	79 %	⊖
Droit indépendant – ajustement de dose (n=99)	24 %	56 %	23 %	3 %	24 %	33 %	57 %	⊖
Droit indépendant – nouvelle ordonnance (n=99)	6 %	6 %	15 %	0 %	9 %	0 %	14 %	⊖
Droit dépendant – tests de laboratoire (n=99)	68 %	72 %	62 %	83 %	58 %	50 %	ND	NA
Droit dépendant – ajustement de dose (n=99)	79 %	61 %	85 %	93 %	76 %	67 %	79 %	⊖
Droit dépendant – nouvelle ordonnance (n=99)	49 %	72 %	31 %	45 %	49 %	33 %	64 %	⊖
Protocole/ordonnance collective approuvée pour les pharmaciens (n=80)	3,7	2,6	2,8	2,8	4,9	3,5	ND	NA
Principales classes thérapeutiques ciblées								
Anti-infectieux	76 %	82 %	83 %	81 %	67 %	67 %	ND	NA
Médicaments du sang	66 %	71 %	50 %	81 %	60 %	50 %	ND	NA
Électrolytes	45 %	59 %	25 %	23 %	57 %	83 %	ND	NA
Gastro-intestinal	43 %	59 %	33 %	27 %	50 %	50 %	ND	NA
Soutien du personnel technique aux activités cliniques								
Participation du personnel technique au soutien du pharmacien dans ses activités cliniques (n=163)	66 %	46 %	57 %	72 %	71 %	75 %	ND	NA
- au moyen de la distribution (n=107)	88 %	80 %	100 %	88 %	83 %	92 %	ND	NA
- soutien du comité sur la prestation (n=107) sécuritaire	45 %	30 %	59 %	58 %	34 %	33 %	ND	NA
- en effectuant des profils (n=107) médicamenteux (n=107)	29 %	10 %	0 %	27 %	46 %	42 %	ND	NA
- en participant à revues d'utilisation (n=107)	25 %	10 %	35 %	33 %	17 %	25 %	ND	NA
- en participant au monitoring de la pharmacothérapie (n=107)	24 %	30 %	18 %	15 %	31 %	33 %	ND	NA
Activités de formation								
Présence d'un programme de formation pour assistants-techniques en pharmacie (n=158)	89 %	91 %	93 %	89 %	88 %	87 %	88 %	⊖
Présence d'un programme de formation pour étudiants en pharmacie de 1 ^{er} cycle (c.à-d. B.Pharm.) (n=158)	95 %	95 %	97 %	93 %	94 %	100 %	81 %	⊕
Présence d'un programme de formation pour étudiants en pharmacie de 2 ^e cycle ou résidence (n=158)	41 %	71 %	35 %	39 %	39 %	27 %	26 %	⊕

C.-B. : Colombie-Britannique; ⊖ : il existe peu de différence (p. ex ± 3 %) entre le Québec et le Canada; ⊖ : les données québécoises révèlent un écart en défaveur du Québec; ⊕ : les données québécoises révèlent un écart en faveur du Québec.

Le tableau VI présente un profil des indicateurs de services cliniques et des activités d'enseignement.

Indicateur de prestation sécuritaire

Prestation sécuritaire ... en réaction aux obligations

En 2007, Neil MacKinnon et coll. ont publié *Safe and Effective – The Eight Essential Elements of an Optimal Medication-Use-System*, un ouvrage incontournable pour tous les pharmaciens qui manifestent de l'intérêt pour la sécurité des soins⁸². Pour chacun des éléments essentiels, les cadres de références théoriques sont présentés, suivis d'exemples d'application dans la gestion des médicaments. De plus, Agrément Canada a publié une nouvelle norme sur la gestion des médicaments ainsi qu'une liste annuelle des pratiques organisationnelles requises (POR). LICSP a publié des lignes directrices nationales relatives à la divulgation, qui peuvent faciliter l'élaboration et la mise en place d'une politique de divulgation par les établissements⁸³.

Les résultats de l'enquête de 2007-2008 montrent une amélioration peu importante quant à l'adoption et la mise en place de stratégies de prévention des erreurs médicamenteuses en établissement de santé sauf lorsqu'il s'agit de pratiques requises par les organismes d'agrément et les agences gouvernementales. La culture de la sécurité n'est pas encore une réalité !

Le tableau VII présente un profil des indicateurs de prestation sécuritaire.

La totalité des sondés du Québec et du Canada exploite un système de déclaration des erreurs médicamenteuses. Toutefois, seulement 33 % des sondés québécois contre 47 % des canadiens signalent les erreurs médicamenteuses de leur établissement à un organisme externe. Pour le Québec, ce faible pourcentage peut s'expliquer par l'absence de déploiement du registre national des incidents et accidents, pourtant prévu au projet de loi 113. En attendant le registre, le formulaire révisé de déclaration des incidents et accidents (AH 223) accompagné de son guide d'utilisation a été transmis aux établissements en avril 2008. Il est encourageant de constater que seulement trois des 49 établissements sondés au Québec (6 % au Québec c. 11 % au Canada) ont rapporté que les rapports de déclaration des erreurs médicamenteuses pouvaient être utilisés à des fins d'évaluation du rendement individuel du personnel.

Pour la première fois, les résultats de l'enquête nous renseignent sur la réalisation par les sondés d'une analyse prospective en prestation sécuritaire des médicaments. Le tiers des établissements sondés québécois (34 %) contre près de la moitié des sondés canadiens (46 %) ont choisi une activité à risque élevé du circuit du médicament afin d'analyser de façon proactive les risques associés à ce processus et d'émettre des recom-

mandations dans le but de les minimiser. ISMP-Canada offre des formations sur la technique d'analyse des modes de défaillance et de leurs effets.

Cinquante et un pour cent (51 %) des sondés québécois contre 63 % des sondés canadiens ont indiqué avoir procédé à une analyse de causes souches (RCA) en prestation sécuritaire des médicaments. La technique de l'analyse de causes souches est une des techniques les plus fréquemment utilisées pour déterminer les causes d'un événement sentinelle. LICSP offre des séminaires de formation sur cette technique à travers le Canada. Le *Canadian Root Cause Analysis Framework – a tool for identifying and addressing the root causes of critical incidents in healthcare* développé par l'ICSP en partenariat avec Saskatchewan Health et ISMP-Canada sera bientôt disponible en français⁸⁴.

Le Québec est encore bon dernier, avec une timide participation, quand il s'agit de remplir un questionnaire d'autoévaluation de sa situation en matière de prestation sécuritaire des médicaments (35 % au Québec c. 64 % au Canada). On peut présumer que ce pourcentage variera peu d'ici notre prochaine enquête à moins que le projet SARDM n'oblige les établissements à procéder à nouveau à l'autoévaluation du circuit du médicament.

Le Québec ferme le bal en ce qui concerne le recours à la mise en majuscules (*Tall man lettering*) pour l'étiquetage de médicaments ayant des appellations similaires. Seulement trois sondés québécois utilisent cette stratégie pour les étiquettes apposées par la pharmacie (6 % au Québec c. 58 % au Canada).

Plusieurs POR d'Agrément Canada ne sont pas encore largement implantées au Québec. Par exemple, seulement 40 % des sondés québécois contre 64 % canadiens ont indiqué avoir une politique qui exige la vérification de deux éléments d'identification du patient avant l'administration des médicaments. En ce qui concerne le retrait des électrolytes concentrés, il touche le chlorure de potassium (87 % au Québec c. 96 % au Canada), le phosphate de potassium (93 % c. 91 %) et le chlorure de sodium (94 % c. 91 %). Tous les sondés québécois ont retiré les narcotiques concentrés des unités de soins. Ceci ne nous étonne pas compte tenu de la publication du Rapport Ramsay et de la diffusion d'une circulaire du MSSS sur le retrait des formes d'opiacés injectables à forte concentration des réserves de médicaments aux unités de soins et à l'urgence. Le respect de l'application de cette mesure fait partie de l'entente de gestion entre les agences régionales et les établissements de santé. Une des nouvelles POR pour 2009 est l'élaboration d'une liste d'abréviations dangereuses interdites au sein de l'établissement. Trente-et-un pour cent (31 %) des sondés québécois contre 73 % des sondés canadiens ont indiqué la présence d'une telle liste.

Qu'en est-il du bilan comparatif? Cette pratique représente un défi pour tous les établissements de santé. Néan-

Tableau VII : Profil des indicateurs de la prestation sécuritaire – 2007-2008

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2005-2006	Profil
Déclaration des erreurs de médicaments								
Un système de déclaration des erreurs médicamenteuses est exploité dans votre établissement (n=166)	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	☺ POR
Les erreurs médicamenteuses sont déclarées à un programme externe de déclaration (n=161)	47 %	77 %	61 %	39 %	33 %	40 %	ND	☹
On peut utiliser les rapports d'erreurs de médication à des fins d'évaluation individuelle du rendement du personnel (n=166)	11 %	5 %	18 %	17 %	6 %	7 %	12 %	☹
Il y a un comité responsable de l'examen ou de l'analyse des erreurs médicamenteuses (n=166)	90 %	100 %	86 %	89 %	88 %	93 %	81 %	☹
Stratégies de prestation sécuritaires								
Votre établissement a procédé dans le dernier exercice à au moins une analyse prospective de la prestation sécuritaire des médicaments (n= 166)	46 %	27 %	41 %	63 %	34 %	67 %	ND	☹ Nouvelle POR
Votre établissement a procédé dans le dernier exercice à au moins une analyse des causes souches en prestation sécuritaire des médicaments (n=166)	63 %	57 %	72 %	74 %	51 %	62 %	ND	☹ Nouvelle POR
Votre établissement a répondu dans les deux derniers exercices à un questionnaire d'autoévaluation de la sécurité du circuit du médicament (n= 166)	64 %	59 %	90 %	87 %	35 %	40 %	38 %	☹
Il y a une politique qui exige deux éléments d'identification des patients, qui ne doivent jamais être le numéro de chambre et le lit, qui sont vérifiés avant que les médicaments ne soient administrés (n= 166)	64 %	43 %	71 %	80 %	47 %	92 %	40 %	☹ POR
Les allergies du patient sont connues avant qu'une ordonnance ne soit exécutée par la pharmacie (> 90 %) (n= 166)	79 %	96 %	71 %	89 %	67 %	73 %	57 %	☹
Il existe une liste d'abréviations dangereuses qui ne sont pas acceptées dans l'établissement (n=166)	73 %	82 %	89 %	89 %	42 %	80 %	31 %	☹ POR 2009
L'établissement a retiré un ou plusieurs des électrolytes concentrés suivants d'au moins 90 % des unités de soins aux patients (n=166) – POR								
Chlorure de potassium	96 %	100 %	100 %	100 %	87 %	100 %	68 %	☹
Phosphate de potassium	91 %	67 %	92 %	97 %	93 %	100 %	ND	☹
Narcotiques concentrés	81 %	46 %	85 %	84 %	100 %	46 %	89 %	☹
Chlorure de sodium (3 %, 23 %, etc.)	91 %	67 %	100 %	96 %	94 %	92 %	ND	☹
L'établissement a recours à la mise en majuscules (<i>Tall Man Lettering</i>) pour réduire les erreurs dues à des confusions pour l'étiquetage des produits pharmaceutiques ayant des appellations qui se ressemblent (n=90)								
Système d'information en pharmacie (menus déroulants)	72 %	90 %	73 %	63 %	50 %	86 %	ND	Nouvelle POR ☹
Étiquettes apposées par la pharmacie	74 %	63 %	77 %	73 %	100 %	100 %	ND	☹
Conditionnement de doses unitaires en pharmacie	73 %	74 %	77 %	70 %	100 %	71 %	ND	☹
Feuille d'administration des médicaments	50 %	58 %	46 %	43 %	100 %	71 %	ND	☹
Étiquettes de rangement à la pharmacie	49 %	26 %	36 %	65 %	0 %	71 %	ND	☹
Étiquettes de rangement dans les salles de médicaments	19 %	16 %	13 %	25 %	0 %	14 %	ND	☹

Tableau VII : Profil des indicateurs de la prestation sécuritaire – 2007-2008 (suite)

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2005-2006	Profil
Il y a un mécanisme officiel d'examen et d'approbation des éléments suivants (n=155)								
- ordonnances imprimées à l'avance	99 %	91 %	100 %	100 %	100 %	100 %	ND	☺
- ordonnances pré-rédigées des médecins	63 %	76 %	56 %	65 %	63 %	43 %	21 %	☺
- tableaux et schémas de dosages d'infusion	83 %	86 %	72 %	91 %	80 %	86 %	83 %	☺
Bilan comparatif des médicaments								
L'établissement participe à l'initiative du bilan comparatif des médicaments dans le cadre de la campagne « Des soins de santé plus sécuritaires maintenant » (n=166)	71 %	55 %	93 %	89 %	40 %	100 %	ND	☹ Nouvelle POR
Il existe un mécanisme officiel où on obtient une liste complète et fidèle des médicaments que prend chaque patient lorsque ...								
Le patient se présente à la salle d'urgence (n=160)	68 %	55 %	59 %	63 %	86 %	60 %	52 %	☺
(% de patients ciblés par la mesure (n=104))	(62 %)	(87 %)	(70 %)	(52 %)	(62 %)	(47 %)	(ND)	POR
Lorsqu'un patient se présente à la salle d'urgence, on utilise cette liste lorsqu'on rédige les ordonnances au moment de la visite (n=109)	92 %	100 %	100 %	76 %	100 %	78 %		☺
(% de patients ciblés par la mesure (n=93))	(67 %)	(78 %)	(72 %)	(53 %)	(71 %)	(58 %)	ND	
Lorsqu'un patient se présente à la salle d'urgence, on utilise cette liste lorsqu'on rédige les ordonnances au moment de l'hospitalisation, s'il y a lieu (n=108)	93 %	100 %	100 %	93 %	86 %	100 %		☹
(% de patients ciblés par la mesure (n=93))	(64 %)	(73 %)	(75 %)	(50 %)	(68 %)	(63 %)	ND	
Lorsque le patient est admis (n=159)	72 %	55 %	82 %	89 %	57 %	28 %	ND	☹
(% de patients ciblés par la mesure (n=105))	(60 %)	(71 %)	(73 %)	(50 %)	(61 %)	(67 %)		
Lorsqu'un patient est admis, on utilise cette liste lorsqu'on rédige les ordonnances au moment de l'hospitalisation, (n=114)	94 %	100 %	91 %	93 %	97 %	91 %	ND	☺
(% de patients ciblés par la mesure (n=97))	(62 %)	(66 %)	(79 %)	(51 %)	(61 %)	(70 %)		POR
Un bilan comparatif des médicaments du patient est remis au professionnel de la santé qui le suit lors du congé d'hôpital (n=160)	43 %	55 %	29 %	50 %	37 %	53 %	ND	☺

C.-B. : Colombie-Britannique; POR : pratique organisationnelle requise; ND : non disponible; ☺ : il existe peu de différence (p. ex. $\pm 3\%$) entre le Québec et le Canada; ☹ : les données québécoises révèlent un écart en défaveur du Québec; ☹ : les données québécoises révèlent un écart en faveur du Québec

moins, la participation à l'initiative du bilan comparatif dans le cadre de la campagne « Des soins de santé plus sécuritaires maintenant » semble faciliter sa mise en œuvre. Seulement 40 % des sondés québécois contre 71 % des sondés canadiens ont répondu y participer. De façon générale, le Québec fait bonne figure dans l'enquête, avec la présence d'un mécanisme officiel pour obtenir la liste complète et fidèle des médicaments que prend le patient lorsqu'il se présente à l'urgence (86 % au Québec c. 68 % au Canada) et parmi ceux qui dressent cette liste, 100 % des sondés québécois l'utilisent pour rédiger les ordonnances au moment de la visite contre 92 % au Canada. Si une hospitalisation est requise, 86 % des sondés québécois contre 93 % au Canada ont répondu utiliser la liste des médicaments obtenue à l'urgence pour rédiger les ordonnances d'admission. Cinquante-sept pour cent (57 %) des répondants québécois ont indiqué obtenir la liste complète et fidèle des médicaments que prend le

patient à domicile contre 72 % au Canada, et ce, lors de son admission à l'hôpital. De ce nombre, 97 % au Québec rapportent utiliser la liste dressée des médicaments à domicile pour rédiger les ordonnances d'admission contre 94 % au Canada. Trente-sept pour cent (37 %) des répondants québécois contre 43 % au Canada rapportent avoir mis en place le bilan comparatif des médicaments lors du congé de l'hôpital afin d'assurer une bonne communication avec le professionnel de la santé qui assurera le suivi. Plus d'efforts seront requis afin d'implanter cette pratique à une plus grande échelle en attendant le dossier santé Québec.

Où serez-vous en 2015 ?

L'ASHP et la SCPH ont adopté des versions similaires d'un plan stratégique fondé non seulement sur des données probantes et des bonnes pratiques mais intégrant des objectifs précis en termes d'organisation de

la pratique et de résultats pour le patient^{41,85}. Il s'agit de six objectifs d'excellence mesurables de cette pratique en matière d'innocuité, d'efficacité et d'objectivité (données probantes) de l'utilisation de médicaments, ensemble complété par des mesures choisies de santé publique. Le comité éditorial de l'enquête canadienne a choisi d'évaluer l'état de la situation cette année en ce qui concerne les objectifs 2015 de la SCPH. Fait intéressant, parmi les modifications apportées au plan en mai 2008, on doit souligner un objectif qui vise à ce que 100 % des nouveaux pharmaciens embauchés en établissement de santé soient détenteurs d'une résidence en pharmacie hospitalière (l'équivalent du programme de M.Sc. en pratique pharmaceutique au Québec). Cet objectif rappelle l'importance d'avoir des pharmaciens spécialistes au sein des établissements de santé.

Compte tenu que les objectifs de la SCPH s'expriment en termes de proportions, nous avons utilisé une échelle de mesure commune à toutes les questions (c.-à-d. 0-20 %, 25-49 %, 50-74 %, 75-100 %). Les résultats présentés font référence à l'intervalle entre la situation actuelle et le pourcentage visé par la SCPH. La SCPH n'a pas encore publié de version française de ses objectifs 2015. Toutefois, l'A.P.E.S. est en voie d'adopter un cadre stratégique similaire en français. Les sondés québécois rapportent des résultats d'atteinte des objectifs similaires aux sondés canadiens pour 11 objectifs, des résultats inférieurs pour 15 objectifs et des résultats supérieurs pour six objectifs. Les données détaillées seront publiées dans le rapport canadien.

Conclusion

Il s'agit de la 4^e synthèse québécoise de la perspective de la pharmacie hospitalière au Canada. Cette synthèse a permis de présenter les faits saillants de la 17^e édition du rapport de 2007-2008 et les différences observées en ce qui a trait à la pratique québécoise par rapport à l'ensemble de la pratique canadienne. De plus, elle a permis de mettre en contexte ces résultats avec les événements ayant marqué l'actualité dans le domaine de la santé au Québec.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières

Chef du département de pharmacie

et de l'unité de recherche en pratique pharmaceutique

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4820

Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Objective: The aim of this article is to discuss the key facts of the 17th edition of the Hospital Pharmacy in Canada Report, and to discuss the observed differences between pharmacy practice in Quebec and in the rest of Canada. In addition to the data presented, this article reviews the main pharmacy events from the last two years.

Context: The survey provides a general portrait of the situation while pointing out the rate of participation, the method used, a questioning of the health care system and the abundance of published standards, the impact of creating health and social service centres, and the staffing of department heads. In order to compare the situation in Quebec to that of Canada, data are presented as indicators of structure, tasks, human resources, expenses, clinical services, and security in the delivery of services. A table summarizing each group of indicators is presented. The special theme retained for this edition of the survey is the current situation with respect to the Canadian Society of Hospital Pharmacists 2015 objectives.

Conclusion: This is the fourth time Quebec has summarized the perspectives of hospital pharmacy in Canada. This synthesis presents the key facts of the 2007-2008 report along with the differences observed in aspects referring to Quebec practices in comparison to practices in the rest of Canada.

Key words: hospital pharmacy practice, survey, Canada, Quebec

Références

- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Groupe de travail sur le financement du système de santé. [cité le 28 février 2008]; <http://www.financement-sante.gouv.qc.ca/fr/rapport/index.asp> (site visité le 25 octobre 2008).
- Institut national de santé publique du Québec-Éco-santé Québec 2008. [cité le 24 octobre 2008]; <http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/eco-sante.asp> (site visité le 24 octobre 2008).
- Rioux Soucy LM. Trop, c'est trop. Le Devoir. [cité le 15 janvier 2008]; <http://www.ledevoir.com/2008/01/15/171838.html> (site visité le 22 octobre 2008).
- USP. General chapter 797 – Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations. [cité le 24 octobre 2008]; <http://www.usp.org/USPNF/ptf/generalChapter797.html> (site visité le 24 octobre 2008).
- ASSTSAS-Guide d'ergonomie pour les pharmacies des établissements de santé. [cité le 30 juin 2007]; <http://www.asstsas.qc.ca/documentation/publications/gp64.pdf> (site visité le 4 novembre 2008).
- ASSTSAS-Guide de prévention – manipulation des médicaments dangereux. [cité le 31 janvier 2008]; <http://www.asstsas.qc.ca/publication.asp?DocPubliID=2&DocSubCatPubliID=13&link=publication#31> (site visité le 24 octobre 2008).
- Agrément Canada-Norme sur la gestion des médicaments. [cité le 31 janvier 2008]; <http://www.accreditation-canada.ca/> (site visité le 24 octobre 2008).
- Canadian Hospital Pharmacy Residency Board. Accreditation Standards 2010 [cité le 30 avril 2008]; http://www.cshp.ca/dms/dmsView/1_CHPRB-Standards-2010-final-Apr08.pdf (site visité le 24 octobre 2008).
- Ordre des pharmaciens du Québec – Norme sur l'utilisation du télécopieur pour la transmission des ordonnances. [cité le 26 mars 2008]; http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/norme2008_01_26mars.pdf (site visité le 24 octobre 2008).
- Corporation d'hébergement du Québec. Salle blanche – préparation de médicaments dangereux. 2007. 14 pages.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Réseaux locaux de services. [cité le 27 novembre 2008]; <http://www.msss.gouv.qc.ca/reseau/rls/> (site visité le 27 novembre 2008).
- Association of canadian academic healthcare organizations. [cité le 27 novembre 2008]; http://www.acha.org/main_fr.html (site visité le 27 novembre 2008).
- Kubica AJ, White SJ. Leading from the middle: positioning for success. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1739-42.
- Webber AM, Weber E, Koontz R. Pharmacy leadership structure in a multi-campus health system. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:142-4.
- MacKinnon NJ, Black EK, Roy M, Vaillancourt R, Bowles SK, Thompson A. Addressing the hospital pharmacy management crisis: development of strategies and solutions. *CPJ* 2006;139:43.
- Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Énoncé sur le rôle du pharmacien à la direction des services de pharmacie d'un hôpital. [cité le 30 juin 2006]; www.cshp.ca (site visité le 24 octobre 2008).
- Hospital Pharmacy Management Task Force. Planning for hospital pharmacy management, now and in the future. *Can J Hosp Pharm* 2008;61:374-84.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Lignes directrices sur l'agrément des services offerts par les établissements de santé et de services sociaux. [cité le 30 juillet 2006]; <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-603-01.pdf> (site visité le 28 octobre 2008).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Systèmes automatisés en pharmacie – Plan d'action – [cité le 31 octobre 2005]; <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2005/05-719-02> (site visité le 24 octobre 2008).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Dossier de santé. [cité le 31 octobre 2008]; http://www.dossierdesante.gouv.qc.ca/fr_resume_bref.phtml (site visité le 31 octobre 2008).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Dossier de santé. [cité le 24 octobre 2008]; <http://www.dossierdesante.gouv.qc.ca/> (site visité le 24 octobre 2008).
- Gouvernement du Québec –Projet de loi 83 - [cité le 30 novembre 2005]; <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=5&file=2005C32F.PDF> (site visité le 28 octobre 2008).
- Bussièrès JF, Ericksson L, Lebel D, Touzin K, Brassard P, Brophy J. Évaluation de la capacité d'extraire des données provenant des progiciels en pharmacie d'établissement. *Pharmactuel* 2008;41:80-6.
- American Society of Health-System Pharmacists. Informatics and technology – practice resources; [cité le 24 octobre 2008]; <http://www.ashp.org/Import/MEMBERCENTER/Sections/SectionofPharmacyInformaticsandTechnology/Resources.aspx> (site visité le 24 octobre 2008).
- Bar code symbologies. [cité le 27 novembre 2008]; http://www.taltech.com/TALtech_web/resources/intro_to_bc/bcsymbol.htm (site visité le 27 novembre 2008).
- Food and drug administration. FDA rule requires bar codes on drugs and blood to help reduce errors [cité le 27 novembre 2008]; <http://www.fda.gov/oc/initiatives/barcode-sadr/default.htm> (site visité le 27 novembre 2008).
- Cina JL, Gandhi TK, Churchill W, Faniokos J, McCrema M, Mitton P et coll. How many hospital pharmacy medication dispensing errors go undetected? *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2006;32:73-80.
- Maviglia SM, Yoo JY, Franz C, Featherstone E, Churchill W, Bates DW et coll. Cost-benefit analysis of a hospital pharmacy bar code solution. *Arch Intern Med* 2007;167:788-94.
- Poon EG, Cina JL, Churchill W, Patel N, Featherstone E, Rothschild JM et coll. Medication dispensing errors and potential adverse drug events before and after implementing bar code technology in the pharmacy. *Ann Intern Med* 2006;145:426-34.
- Cochran GL, Jones KJ, Brockman J, Skinner A, Hicks RW. Errors prevented by and associated with bar-code medication administration systems. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007;33:293-301,245.
- Institute for safe medication practice. Pharmaceutical bar coding to improve patient safety. Options for technical standards in the Canadian environment. June. 2008.
- American Society of Health-System Pharmacists. Discussion Guide on USP Chapter 797. [cité le 30 avril 2008]; http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/DiscGuide797-2008.pdf (site visité le 18 octobre 2008).
- American Society of Health-System Pharmacists. Compounding resource center. [cité le 27 novembre 2008]; <http://www.ashp.org/Import/PRACTICEANDPOLICY/PracticeResourceCenters/CompoundingResourceCenter.aspx> (site visité le 27 novembre 2008).
- Santé Canada – Policy on manufacturing and compounding. [cité le 11 novembre 2006]; http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/p0051_man_com-fab_prep_ltr-doc-eng.php (site visité le 27 novembre 2008).
- Ordre des pharmaciens du Québec. Liste des pharmacies certifiées en fonction du programme de certification de la conformité à la norme 95-01 sur la préparation de produits stériles. [cité le 30 juin 2008]; <http://www.opq.org/fr/media/docs/bulletins/166.pdf> (site visité le 27 novembre 2008).
- National Institute for Occupational Safety and Health – NIOSH – [30 avril 2004]; <http://www.cdc.gov/niosh/alerts2.html> (site visité le 27 novembre 2008).
- Bussièrès JF, Gagnon K, Bérard G, Gallant C, Barret P. Enquête québécoise sur la préparation et l'administration de médicaments dangereux incluant les cytotoxiques. *Pharmactuel* 2007;40:37-42.
- Bussièrès JF, Prot-Labarte S, Lefebvre M, Lefebvre L, Gallant C. Interprétation des niveaux de contamination en médicaments dangereux. *Bulletin d'information toxicologique*. Bulletin d'information toxicologique 2006;22:17-24.
- UK Department of Health. Pharmacy in England. [cité le 30 avril 2008]; http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_083815 (site visité le 27 novembre 2008).
- Association des pharmaciens du Canada. Blueprint for pharmacy – Designing the future together. [cité le 30 juin 2008]; http://www.pharmacists.ca/content/about_cpha/whats_happening/cpha_in_action/blueprint_FR.cfm (site visité le 27 novembre 2008).
- Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux.Vision 2015 – [cité le 31 juillet 2008]; http://www.cshp.ca/programs/cshp2015/index_e.asp (site visité le 27 novembre 2008); <http://www.pharmacyhr.ca> (site visité le 27 novembre 2008).
- Board of pharmaceutical Specialties. Localisation of board certified pharmacists. [cité le 30 octobre 2008]; http://www.bpsweb.org/07_Locate_submit.asp (site visité le 30 octobre 2008).
- Ordre des pharmaciens du Québec. Le point sur les spécialités en pharmacie. Communiqué.2 avril 2007. 1 page.
- La presse canadienne. Le ministre Bolduc reconnaît la spécialisation en prévention des infections – [cité le 4 novembre 2008]; <http://www.cyberpresse.ca/le-soleil/actualites/sante/200811/04/01-36105-le-ministre-bolduc-reconnait-la-specialisation-en-prevention-des-infections.php> (site visité le 27 novembre 2008).
- Ontario College of Pharmacists. Pharmacy technician certification exam to be discontinued. [cité le 27 novembre 2008]; <http://www.ocpinfo.com/client/ocp/OCPhome.nsf/web/Exam+to+be+Discontinued> (site visité le 27 novembre 2008).
- Ordre des pharmaciens du Québec – Norme 90.01 – [cité le 31 août 2005]; http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/norme_90-01_r_vis_vis.pdf (site visité le 27 novembre 2008).
- Institut canadien d'information sur la santé – Les soins de santé au Canada [cité le 23 octobre 2008]; http://secure.cih.ca/cihiweb/disPage.jsp?cw_page=PG_1472_F&cw_topic=1472&cw_rel=AR_43_F#full (site visité le 23 octobre 2008).
- Emploi Québec-Marché du travail au Québec [cité le 24 septembre 2008]; <http://www.emploi Quebec.net/francais/int/publications/perspective.htm> (site visité le 27 novembre 2008).
- Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) – Sondage sur la pénurie de pharmaciens en établissement de santé-Avril 2008. [cité le 28 juin 2008]; <http://www.apesquebec.org/membres/communications/PenurieEvolutionTableau.pdf> (site visité le 27 novembre 2008).
- Whitton E. Sondage salarial de l'APPSQ. *L'Actualité pharmaceutique* 2008;16:7-8.
- Bouchard P. Rapport et recommandations du comité d'experts concernant l'organisation et la coordination des stages et des résidences en pharmacie. 2008.
- Institut canadien d'information sur la santé – Les soins de santé au Canada [cité le 27 novembre 2008]; http://secure.cih.ca/cihiweb/disPage.jsp?cw_page=PG_1472_F&cw_topic=1472&cw_rel=AR_43_F#full (site visité le 27 novembre 2008).
- Gazette officielle du Québec. Projet de Règlement sur les contrats d'approvisionnement des organismes publics. [cité le 12 décembre 2007]; <http://www.tresor.gouv.qc.ca/fr/publications/marche/infomarche/projet-approvisionnement-fr.pdf> (site visité le 27 novembre 2008).
- Publications Québec. Loi sur les contrats des organismes publics. L.R.Q. chapitre C-65.1. [cité le 31 décembre 2006]; http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/C_65_1/C65_1.html (site visité le 27 novembre 2008).
- Bussièrès JF, Lussier-Labelle F, Labelle B. Perspectives sur les achats groupés de médicaments en établissement de santé. *Rupture* 2005;10:56-72.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Normes et pratiques de gestion. [cité le 27 novembre 2008]; <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/listNum?OpenView> (site visité le 27 novembre 2008).

58. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Circulaire 2007-017 [cité le 9 janvier 2008]; [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/dfeaec2f73c3d1c68525656b00163b18/e7b211345d15e687852572f800641cca/\\$FIL E/2007-017.pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/dfeaec2f73c3d1c68525656b00163b18/e7b211345d15e687852572f800641cca/$FIL E/2007-017.pdf) (site visité le 27 novembre 2008).
59. Rochon S, Bernard M, Goulet J. La délégation de tâches cliniques à des étudiants en pharmacie: quoi déléguer et comment procéder? *Pharmactuel* 2008;41:237-40.
60. Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux – Produits SOFI-SIAP – [cité le 27 novembre 2008]; <http://www.aqesss.qc.ca/423/Produits.aqesss> (site visité le 27 novembre 2008).
61. Simoncelli ME, Bussières JF, Lebel D, Lachaine J. Validation de la qualité des données cliniques exportées vers des systèmes experts. *Pharmactuel* 2009; 42:13-21.
62. American College of Clinical Pharmacy. The Definition of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2008;28:816-7.
63. Burke JM, Miller WA, Spencer AP, Crank CW, Adkins L, Bertch KE et coll. ACCP, Clinical Pharmacist Competencies. *Pharmacotherapy* 2008;28:806-15.
64. Hoth AB, Carter BL, Ness J, Bhattacharyya A, Shorr RI, Rosenthal GE et coll. Development and reliability testing of the clinical pharmacist recommendation taxonomy. *Pharmacotherapy* 2007;27:639-46.
65. Sanghera N, Chan PY, Khaki ZF, Planner C, Lee KK, Cranswick NE et coll. Interventions of hospital pharmacists in improving drug therapy in children: a systematic literature review. *Drug Saf* 2006;29:1031-47.
66. Wubben DP, Vivian EM. Effects of pharmacist outpatient interventions on adults with diabetes mellitus: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2008;28:421-36.
67. Maclaren R, Bond CA, Martin SJ, Fike D. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections. *Crit Care Med* 2008;36:3184-9.
68. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part I. *Ann Pharmacother* 2007;41:1569-82.
69. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II. *Ann Pharmacother* 2007;41:1770-81.
70. Machado M, Nassor N, Bajcar JM, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part III. *Ann Pharmacother* 2008;42:1195-207.
71. Okafor MC, Thomas J 3rd. Presence of innovation adoption-facilitating elements in hospitals, and relationship to implementation of clinical guidelines. *Ann Pharmacother* 2008;42:354-60.
72. Thomas J 3rd, Bharmal M, Lin SW, Punekar Y. Survey of pharmacist collaborative drug therapy management in hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:2489-99.
73. Weber E, Hepfinger C, Koontz R, Cohn-Oswald L. Pharmacy technicians supporting clinical functions. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:2466-72.
74. JLS Management Consulting Inc. National Dialogue on Pharmacy Technicians. [cité le 14 janvier 2007]; <http://www.pharmacyhr.ca/Articles/Eng/116.pdf> (site visité le 27 novembre 2008).
75. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: monitoring and patient education–2006. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:507-20.
76. Pedersen C, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP National survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing – 2007. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:827-43.
77. Bond CA, Raehl CL. 2006 national clinical pharmacy services survey: clinical pharmacy services, collaborative drug management, medication errors, and pharmacy technology. *Pharmacotherapy* 2008;28:1-13.
78. Ong SW, Fernandes OA, Cesta A, Bajcar JM. Drug-related problems on hospital admission: relationship to medication information transfer. *Ann Pharmacother* 2006;40:408-13.
79. Robelet A, Bussières JF, Marquis C, Lavoie A, Lebel D. Description d'une démarche de mise    niveau de prestation de pharmacie clinique en r  animation pédiatrique. *J Pharm Clin* 2007;26:217-27.
80. MacKinnon NJ, Hartnell NR, Metge CJ, Sketris I, Bussières JF. Medication management: perceptions and opinions of Canadian hospital executives. *Can J Hosp Pharm* 2008;61:41-8.
81. MarketView Research Inc. Innovative pharmacy practice. Moving forward. [côte le 30 septembre 2008]; <http://www.pharmacyhr.ca/Articles/Eng/123.pdf> (site visité le 27 novembre 2008).
82. MacKinnon N. Safe and Effective – The eight essential elements of an optimal medication-use-system. Association des pharmaciens du Canada. 2007.
83. Institut canadien pour la sécurité des patients. Lignes directrices nationales relatives à la divulgation [côte le 27 novembre 2008]; http://www.patientsafetyinstitute.ca/Disclosure_Fr.html (site visité le 27 novembre 2008).
84. Canadian Patient Safety Institute. Canadian root and cause analysis framework [côte le 31 mars 2006]; http://www.patientsafetyinstitute.ca/uploadedFiles/Resources/RCA_March06.pdf (site visité le 27 novembre 2008).
85. American Society of Health-System Pharmacists – Vision 2015 [côte le 27 novembre 2008]; <http://www.ashp.org/2015> (site visité le 27 novembre 2008).

Existe-il une réaction allergique croisée entre le tramadol, les opiacés et les anti-inflammatoires non stéroïdiens?

Sandy Raya

Exposé de la question

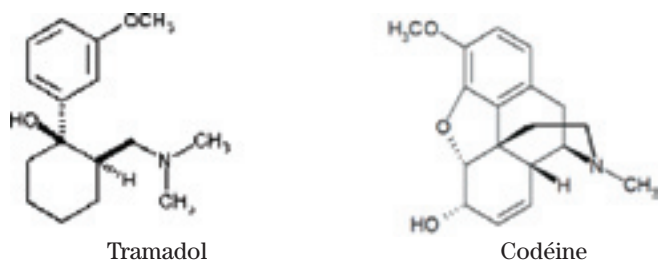
Une nouvelle molécule indiquée pour le traitement de la douleur, le tramadol, est apparue sur le marché canadien depuis 2005. Le tramadol peut-il être une option de traitement pour les patients allergiques aux opiacés ou intolérants aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ?

Réponse à la question

Les monographies des différentes formulations de tramadol contre-indiquent son emploi pour tout patient ayant un antécédent d'hypersensibilité aux opioïdes¹⁻⁴. Théoriquement, le tramadol est contre-indiqué pour les patients ayant eu une réaction allergique à un opioïde à cause des similitudes entre la structure chimique du tramadol et celle d'autres dérivés opioïdes^{5,6}. Effectivement, le tramadol est un dérivé 4-phénylpipéridine de la codéine et possède un groupe méthyl sur la partie phénolique tout comme la codéine (figure 1)^{5,6}. Donc, si un patient subit une réaction allergique réelle (réaction anaphylactique, anaphylactoïde, urticaire généralisée) à un opioïde, le tramadol est absolument contre-indiqué.

Figure 1. Similitude entre la structure chimique du tramadol et de la codéine

Contrairement à la réaction allergique, une histamino-libération est une réaction moins grave et se traduit par



une vasodilatation artérioveineuse, une poussée vasomotrice (*flushing*), un prurit ou un bronchospasme⁷. On peut alors tenter de changer d'agent (ordre décroissant d'histamino-libération : mépéridine > morphine > hydromorphone > fentanyl)⁸. Notez que, contrairement aux opioïdes, le tramadol ne semble pas causer de libération d'histamine⁹. Donc, pour un patient asthmatique qui a eu un bronchospasme (sans autre manifestation) après avoir pris un opioïde, le tramadol peut s'avérer être une option intéressante. Un patient qui a du prurit sans

aucune autre réaction pourrait aussi bénéficier d'une administration de tramadol sous surveillance afin d'exclure au moins une primo-sensibilisation par un opioïde.

À ce jour, aucune étude à répartition aléatoire, comparant le tramadol à un placebo, n'a été effectuée auprès de patients manifestant une allergie attribuée à un opiacé. Par contre, on dispose de quelques rapports de cas de réactions diverses.

D'une part, la Food and Drug Administration (FDA) rapporte onze cas de réactions anaphylactiques à la suite de l'administration de tramadol¹⁰. Certaines de ces réactions ont été observées à la suite de la première dose de tramadol administrée à des patients ayant une allergie connue à la codéine. Puisqu'une réaction anaphylactique (impliquant une réponse antigène-anticorps et les IgE) survient uniquement après une exposition et une sensibilisation antérieure à la prise du médicament¹⁰, on peut supposer qu'il existe une réaction allergique croisée. Donc, la codéine ou un autre agent apparenté aurait préalablement entraîné une sensibilisation chez ces patients (figure 1). Cependant, on ne peut exclure une réaction anaphylactoïde (n'implique pas les IgE). En effet, ce type de réaction, cliniquement identique à la réaction anaphylactique, ne nécessite pas de sensibilisation préalable et peut donc survenir à la suite de l'administration d'une seule dose de médicament¹¹.

D'autre part, une éruption maculo-papuleuse avec érythrodermie secondaire a été observée chez un patient prenant pour la première fois le tramadol¹². Selon l'article publié en 1999, le tramadol était le seul médicament incriminable. La réaction cutanée est apparue quatre jours après le début de la prise de tramadol et elle a disparu graduellement sans aucun traitement spécifique dès l'interruption de l'ingestion de la substance. Le patient n'avait jamais été exposé au tramadol auparavant. De plus, aucune intolérance antérieure à un médicament n'avait été rapportée à son sujet. Il avait cependant déjà consommé des opiacés sous différentes formes. Les auteurs concluent donc à une sensibilisation antérieure par des molécules de structures semblables (morphine,

Sandy Raya, B.Pharm., est étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique à l'Hôpital Saint-Luc du Centre hospitalier de l'Université de Montréal

codéine).

En ce qui concerne le risque de réaction croisée entre le tramadol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), deux articles en parlent^{13,14}. Le premier évaluait la tolérance au tramadol de la part de patients ayant une urticaire chronique et une intolérance à divers AINS. Dans cette étude à simple aveugle et contrôlée par placebo, 28 patients ont reçu deux doses de tramadol 25 mg per os à une heure d'intervalle. Cinq patients (18 %) n'ont pas toléré le tramadol. Dans ces cinq cas, une urticaire généralisée est apparue 30 à 60 minutes après la prise de la première dose (n = 2) ou de la deuxième dose (n = 3). L'auteur a conclu que le tramadol peut être considéré comme un analgésique optionnel pour des patients ayant une urticaire chronique et une intolérance aux AINS. Cependant, le degré de tolérance à cette substance devrait être évalué par une administration sous supervision médicale.

Le second article visait à évaluer la tolérance de l'etoricoxib, un inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase-2, chez des patients intolérants aux AINS et ayant une urticaire chronique. Cette étude était aussi effectuée à simple aveugle et contrôlée par placebo. Dix-sept patients ont reçu le tramadol. Tous ces patients ont bien toléré l'administration de deux doses de tramadol 25 mg par voie orale à une heure d'intervalle.

Ces études ont été effectuées en vue de trouver une option thérapeutique pour des patients intolérants aux AINS. Le tramadol semblait être une option sûre étant donné qu'il n'existe aucune analogie de structure ni même de mécanisme d'action avec les AINS^{5,6}. Il est important de noter que les patients n'ont reçu que deux doses et que ces doses étaient, de surcroît, non analgésiques. En conséquence, seule la réaction allergique immédiate peut être exclue dans ces cas.

Conclusion

D'après les résultats mentionnés ci-dessus et selon l'observation des analogies de structures chimiques, le risque d'une réaction allergique croisée entre le tramadol et les opiacés ne peut pas être exclu. Il semble cependant que les réactions allergiques au tramadol présentent un faible risque. Par contre, on ne détient pas de chiffre exact à ce sujet. D'ailleurs, le risque de réactions allergiques réelles aux opioïdes est lui aussi peu élevé^{7,15}. Ainsi, les patients ayant eu une réaction anaphylactique aux

opiacés ou un rash pancorporel après la prise d'opiacés devraient éviter de prendre le tramadol. Pour ce qui est des patients ayant eu une intolérance aux opiacés (nausées, vomissements, sédation, rougeur, poussée vasomotrice, rash), ils pourraient essayer le tramadol sous surveillance médicale. D'autre part, les patients intolérants aux AINS et connus pour souffrir d'urticaire chronique pourraient aussi tenter de prendre le tramadol sous surveillance médicale. Enfin, des études à répartition aléatoire et contrôlées sont nécessaires pour nous permettre de connaître le risque réel d'une réaction allergique croisée entre le tramadol, les opiacés et les AINS.

Pour toute correspondance :

Sandy Raya

Département de pharmacie

Hôpital Saint-Luc du CHUM

1058, rue Saint-Denis

Montréal (Québec) H2X 3J4

Téléphone : 514 890-8000, poste 36247

Télécopieur : 514 412-7382

Courriel : sandy_raya@hotmail.com

Références

1. Janssen-Ortho Inc. Monographie de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène (Tramacet®). Toronto, Ontario:2008.
2. Purdue Pharma Inc. Monographie du chlorhydrate de tramadol (Zytram XL®). Pickering, Ontario:2006.
3. Biovail Pharmaceuticals Canada. Monographie du chlorhydrate de tramadol (Ralivia®). Mississauga, Ontario:2007.
4. Labopharm. Monographie du chlorhydrate de tramadol (Tridural®). Laval, Québec:2007.
5. Dayer P, Desmeules J et Collart L. Pharmacologie du tramadol. *Drugs* 1997;53 Suppl. 2:18-24.
6. Lewis KS, Han NH. Tramadol : A new centrally acting analgesic. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:643-52.
7. Bonin F, Corbeil J, Madore P, Martel M, Desfossés C, Roux S. Quel analgésique narcotique doit-on donner à un patient allergique à la morphine ? *Québec Pharmacie* 1994;41:405-6.
8. Regroupement de pharmaciens en établissement de santé ayant un intérêt pour les soins palliatifs. Analgésiques opiacés/non opiacés : principes d'utilisation. Dans : *Guide des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes*. 3^e éd. A.P.E.S. 2002. p.17-43.
9. Barth H, Giertz H, Schmal A, Lorenz W. Anaphylactoid reactions and histamine release do not occur after application of the opioid tramadol. *Agent Actions* 1987;20:310-3.
10. FDA. Important new safety information for tramadol hydrochloride. *JAMA* 1996;275:1224.
11. Scarlet, CS. Anaphylaxis. *J Infus Nurs* 2006;29:39-44.
12. Ghislain PD, Wiat T, Legout L, Alcaraz I, Caron J et Modiano P. Toxicodermie au tramadol. *Ann Dermatol Vénereol* 1999;126:38-40.
13. Asero R. Chronic urticaria with multiple NSAID intolerance : is tramadol always a safe alternative analgesic ? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:56-9.
14. Asero R. Etoricoxib challenge in patients with chronic urticaria with NSAID intolerance. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:661-3.
15. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Healthcare, Greenwood Village, Colorado (Expiration de l'édition [09/2008]).