

***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

## La politique du médicament : une politique optimale ?

*Francine Lussier-Labelle*

Beaucoup d'eau a coulé sous les ponts depuis le symposium sur l'utilisation optimale des médicaments en mai 2004, regroupant tous les spécialistes de la santé et les utilisateurs du médicament. Par la suite, il y a eu le dépôt du projet relatif à la politique du médicament et la création d'une commission parlementaire pour entendre les principaux interlocuteurs. L'A.P.E.S. a répondu à l'invitation et a présenté un mémoire (<http://www.apesquebec.org/pdf/MemoirePolMed.pdf>). Depuis, nos attentes se sont modifiées, et nous avons perdu l'espoir de voir un jour la naissance d'une politique du médicament.

Le 1<sup>er</sup> février dernier, le ministre Philippe Couillard a présenté, en conférence de presse, certains éléments des quatre axes de la politique du médicament : l'accès aux médicaments, l'établissement d'un prix juste et raisonnable des médicaments, l'usage optimal des médicaments et le maintien d'une industrie biopharmaceutique dynamique au Québec.

On retrouve, dans cette politique, plusieurs orientations pour lesquelles l'A.P.E.S. avait formulé des recommandations dans son mémoire : la mise en place d'un service Info médicaments (idée originale de l'Association), l'inscription de médicaments à la liste du RGAM (régime général d'assurance médicament) sur la base de données scientifiques probantes, une plus grande transparence du processus et des décisions relatives à l'inscription des médicaments par le Conseil du médicament de même que la possibilité, pour les établissements de santé, de maintenir leur propre liste ainsi que de choisir des médicaments dans cette liste dans une perspective de gestion optimale.

On remarque des pistes de solution qui répondent à certaines inquiétudes et préoccupations manifestées par l'Association : l'administration de certains médicaments qui ne sont pas fournis par l'établissement à la clientèle ambulatoire lors de certains traitements, la gestion des échantillons, les médicaments de recherche et les médicaments orphelins. Malheureusement, la politique ne précise pas les détails ou règlements d'application qui auront un impact dans notre quotidien. On espère que cette deuxième attente ne sera pas trop longue. Ces nouvelles directives permettront d'atteindre une équité plus stricte et une plus grande sécurité des soins et services dispensés à la population dans tous les établissements du Québec.

Malheureusement, la pénurie que l'on vit actuellement dans nos établissements hypothèque la qualité des soins et services pharmaceutiques. L'utilisation optimale des

médicaments suppose, de notre part, des interventions multiples et sophistiquées pour réduire les effets indésirables et la fréquence des accidents évitables liés aux médicaments, la durée de séjour des patients en établissement et les coûts de traitement. Le problème, c'est qu'il manque 200 pharmaciens dans le réseau en plus du ralentissement important du développement de soins pharmaceutiques innovateurs. Dans plusieurs établissements, les pharmaciens en poste peinent à réaliser l'essentiel. Dans ce contexte, nous voyons difficilement comment nous pourrions en faire davantage.

Le gouvernement attend de nous que nous collaborions pleinement à l'atteinte des objectifs de sa politique. Mais bien que celle-ci fasse état de la pénurie et de la nécessité d'améliorer l'organisation du travail et des services, avec la mise en œuvre du plan d'action sur le circuit du médicament, elle ne comporte aucune **nouvelle** mesure pour relever ces défis. Malheureusement, les plans mis en place jusqu'ici ne permettent pas de solutionner le problème de pénurie de pharmaciens au Québec. Il faut absolument instaurer rapidement des conditions gagnantes de rémunération qui vont permettre d'attirer des jeunes et de ramener dans le réseau des pharmaciens qui l'ont quitté pour la pharmacie privée.

Sans la présence en nombre suffisant de pharmaciens dans nos établissements pour répondre aux besoins de la clientèle, l'usage des médicaments en établissement n'est pas optimal et, par le fait même, la politique du médicament du gouvernement non plus.

---

*Francine Lussier-Labelle est présidente du conseil d'administration de l'A.P.E.S. et chef du Département de pharmacie à la Cité de la Santé de Laval*

## L'étude DREAM : la prévention du diabète, rêve ou réalité

Alexandre Comtois, Amine Bouziane

**Titre :** DREAM<sup>1,2</sup> (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication)

**Auteurs :** DREAM Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N et coll.

**Commanditaires :** Canadian Institutes of Health Research, King Pharmaceuticals et Sanofi-Aventis (compagnies commercialisant Altace<sup>MD</sup>), GlaxoSmith Kline (compagnie commercialisant Avandia<sup>MD</sup>).

**Cadre de l'étude :** De juillet 2001 à août 2003, dans 21 pays et 191 sites, 24 592 patients ont été soumis à un test de tolérance au glucose (75 g glucose oral) afin d'évaluer leur admissibilité à l'étude. De ce nombre, 5 629 patients remplissaient les critères d'admissibilité et ont accepté de participer à l'étude.

**Devis :** Essai clinique, randomisé, contrôlé contre placebo, à double aveugle, avec intention de traiter. Randomisation 2 x 2 (rosiglitazone/placebo et ramipril/placebo)

**Patients :** Patients de 30 ans et plus, présentant des anomalies de la glycémie à jeun et/ou une intolérance au glucose, selon les critères diagnostiques suivants :

- *Anomalies de la glycémie à jeun :*

- Glycémie à jeun  $\geq 6,1$  mmol/L et  $< 7,0$  mmol/L
- Avec glycémie 2 h postglucose (75 g)  $< 7,8$  mmol/L

- *Intolérance au glucose :*

- Glycémie 2 heures postglucose (75 g)  $\geq 7,8$  mmol/L et  $< 11,1$  mmol/L
- Avec glycémie à jeun  $< 7,0$  mmol/L

Critères d'exclusion :

- Antécédent de diabète (excepté diabète gestationnel)
- Antécédent de maladies cardiovasculaires (incluant insuffisance cardiaque)
- Intolérance antérieure aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou aux thiazolidinediones (TZD).

**Interventions :** Tous les patients âgés de 30 ans et plus se présentant à l'un des 191 sites participants étaient soumis à un test de tolérance au glucose (75 g glucose

oral), à la suite de quoi on établissait leur admissibilité à l'étude. Les patients admissibles étaient alors soumis à la phase d'essai de 17 jours avec placebo à simple aveugle. Les participants admissibles, consentants et ayant pris au moins 80 % des doses lors de la phase d'essai étaient enrôlés dans l'étude et randomisés. La répartition aléatoire de style 2 x 2 attribuait les participants soit au groupe rosiglitazone (4 mg die pour les deux premiers mois et ensuite 8 mg die) ou placebo, soit au groupe ramipril (5 mg die pour les deux premiers mois, 10 mg die par la suite et 15 mg die après 1 an) ou placebo. Les patients ont été suivis pour une durée moyenne de trois ans, avec une visite deux mois et six mois après la répartition aléatoire et tous les six mois par la suite. Lors de chacune des visites, on rappelait aux patients l'importance d'avoir de saines habitudes de vie ainsi qu'une diète appropriée, et on procédait aussi à une évaluation et à un renforcement de l'observance. On mesurait chaque année la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée. Après deux ans et à la visite finale, on réalisait un test de tolérance au glucose.

**Points évalués :** L'objectif primaire consistait à comparer l'incidence du diagnostic du diabète entre le groupe traitement et le groupe placebo à l'aide d'une variable composite comprenant le diagnostic du diabète et le décès. Le diagnostic de diabète était basé sur l'un des éléments suivants :

- Glycémie à jeun  $\geq 7$  mmol/L ou glycémie 2 h postglucose (75 g)  $\geq 11,1$  mmol/L lors d'un test de tolérance au glucose, résultats confirmés par un deuxième test de tolérance au glucose dans les trois mois suivants ;

*Alexandre Comtois, B. Pharm., est candidat à la maîtrise ès Sciences en pratique pharmaceutique, option établissement de santé au Centre hospitalier de l'Université de Montréal*

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

- Un seul test diagnostiquant le diabète, sans confirmation nécessaire ;
- Diagnostic du diabète par un médecin ne participant pas à l'étude, confirmé par la prescription d'un agent hypoglycémiant et par une glycémie à jeun  $\geq 7$  mmol/L ou toute glycémie aléatoire  $\geq 11,1$  mmol/L.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Comparer le retour vers la normoglycémie (glycémie à jeun  $< 6,1$  mmol/L et glycémie 2 h postglucose (75 g)  $< 7,8$  mmol/L) ;
- Comparer la survenue d'événements cardiovasculaires (variable composite : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès cardiovasculaire, revascularisation, insuffisance cardiaque, angine de novo avec présence d'ischémie, arythmies ventriculaires nécessitant une réanimation) ;
- Comparer chacun des événements cardiovasculaires de cette variable composite séparément ;
- Comparer la survenue d'événements rénaux (variable composite cardio-rénale, résultats non publiés à ce jour) ;
- Comparer la fluctuation des glycémies moyennes entre le groupe traitement et le groupe placebo.

Notons qu'un comité évaluait et approuvait à l'aveugle le diagnostic du diabète et les événements considérés dans les objectifs secondaires.

**Résultats :** Après un suivi médian de 3 ans, 306 (11,6 %) des 2 635 participants sous rosiglitazone ont atteint l'objectif primaire comparativement à 686 (26,0 %) des 2 634 participants sous placebo, ce qui représente une réduction statistiquement significative de 60 % du risque de développer le diabète. (RR = 0,40, IC 95 % 0,35-0,46 ;  $p < 0,0001$ ). Par ailleurs, 475 (18,1 %) des 2 623 patients sous ramipril ont également atteint l'objectif primaire comparativement à 517 (19,1 %) des 2 646 patients sous placebo, ce qui ne représente toutefois pas une différence statistiquement significative. (RR = 0,91, IC 95 % 0,81-1,03 ;  $p = 0,15$ ).

Quant aux objectifs secondaires, une hausse statistiquement significative du retour vers la normoglycémie a été observée dans les deux groupes de traitement, soit une augmentation de 71 % avec la rosiglitazone (50,5 % c. 30,3 % ; RR = 1,71, IC 95 % 1,57-1,87 ;  $p < 0,0001$ ) et de 16 % avec le ramipril (42,5 % c. 38,2 % ; RR = 1,16, IC 95 % 1,07-1,27 ;  $p = 0,001$ ). Aucun des deux groupes de traitement n'a démontré de différence statistiquement significative concernant la variable composite regroupant les événements cardiovasculaires. La rosiglitazone a cependant été associée à une augmentation statistiquement significative des cas d'insuffisance cardiaque (0,5 % c. 0,1 % ; RR = 7,03, IC 95 % 1,60-30,9 ;  $p = 0,01$ ).

## Grille d'évaluation critique

### Les résultats sont-ils valables ?

|                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement ?                                                                  | OUI                                                                                                                                                                                               |
| 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. Le suivi des patients a été entièrement mené à terme, sauf pour quelques participants qui ont été perdus au cours du suivi. |
| Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?                      | OUI                                                                                                                                                                                               |
| Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ?                                              | OUI                                                                                                                                                                                               |
| Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?                                                                                          | OUI                                                                                                                                                                                               |
| Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ?                                                            | OUI, on spécifie que le diagnostic de diabète pouvait être effectué par un médecin à l'extérieur du contexte de l'étude dans la mesure où il répondait à certains critères.                       |

### Quels sont les résultats ?

|                                                 |                                                                             |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? | ROSIGLITAZONE. Se référer au tableau I<br>RAMIPRIL. Se référer au tableau I |
| Quelle est la précision de l'effet évalué ?     | Les analyses ont été effectuées avec un niveau de confiance de 95 %.        |

## Grille d'évaluation critique (suite)

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

|                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ?                       | NON. Impossible de déterminer s'il s'agit d'un simple effet hypoglycémiant de la rosiglitazone ou d'un ralentissement de l'évolution vers le diabète par préservation de la fonction endocrinienne.                                                      |
| Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ? | NON. L'impact clinique sur les risques cardiovasculaires n'a pu être évalué correctement étant donné la courte durée du suivi.                                                                                                                           |
| Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs ?                     | NON. Impossible de savoir s'il s'agit d'un effet de prévention du diabète ou d'un effet hypoglycémiant qui masque l'état diabétique. De plus, l'impact sur la mortalité et la morbidité est inconnu. Les bénéfices cliniques demeurent donc spéculatifs. |

**Tableau I : Résumé des résultats**

| Variables                    | Rosi<br>(n=2635) | Placebo<br>(n=2634) | RR<br>(IC 95 %)     | P value | Ramipril<br>(n=2623) | Placebo<br>(n=2646) | RR<br>(IC 95 %)     | P value |
|------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|---------|----------------------|---------------------|---------------------|---------|
| <b>Objectifs primaires</b>   |                  |                     |                     |         |                      |                     |                     |         |
| Objectif primaire composite  | 306<br>(11,6 %)  | 686 (26 %)          | 0,40<br>(0,35-0,46) | <0,0001 | 475<br>(18,1 %)      | 517<br>(19,5 %)     | 0,91<br>(0,81-1,03) | 0,15    |
| Diabète                      | 280<br>(10,6 %)  | 658 (25 %)          | 0,38<br>(0,33-0,44) | <0,0001 | 449<br>(17,1 %)      | 489<br>(18,5 %)     | 0,91<br>(0,80-1,03) | 0,15    |
| Décès                        | 30<br>(1,1 %)    | 33<br>(1,3 %)       | 0,91<br>(0,55-1,49) | 0,70    | 31<br>(1,2 %)        | 32<br>(1,2 %)       | 0,98<br>(0,60-1,60) | 0,93    |
| <b>Objectifs secondaires</b> |                  |                     |                     |         |                      |                     |                     |         |
| Retour vers normoglycémies   | 1330<br>(50,5 %) | 798<br>(30,3 %)     | 1,71<br>(1,57-1,87) | <0,0001 | 1116<br>(42,5 %)     | 1012<br>(38,2 %)    | 1,16<br>(1,07-1,27) | 0,001   |
| Événements CV composite      | 75<br>(2,9 %)    | 55<br>(2,1 %)       | 1,37<br>(0,97-1,94) | 0,08    | 67<br>(2,6 %)        | 63<br>(2,4 %)       | 1,08<br>(0,76-1,52) | 0,68    |
| IM                           | 15 (0,6 %)       | 9 (0,3 %)           |                     |         | 13 (0,5 %)           | 11 (0,4 %)          |                     |         |
| ACV                          | 7 (0,3 %)        | 5 (0,2 %)           |                     |         | 4 (0,2 %)            | 8 (0,3 %)           |                     |         |
| Décès CV                     | 12 (0,5 %)       | 10 (0,4 %)          |                     |         | 12 (0,5 %)           | 10 (0,4 %)          |                     |         |
| IC                           | 14 (0,5 %)       | 2 (0,1 %)           |                     | 0,01    | 12 (0,5 %)           | 4 (0,2 %)           |                     |         |
| Angine de novo               | 24 (0,9 %)       | 20 (0,8 %)          |                     |         | 24 (0,9 %)           | 20 (0,8 %)          |                     |         |
| Revascularisation            | 35 (1,3 %)       | 27 (1,0 %)          |                     |         | 27 (1,0 %)           | 35 (1,3 %)          |                     |         |
| Arythmies vent.              | 0                | 0                   |                     |         | 0                    | 0                   |                     |         |
| <b>Glycémies moyennes</b>    |                  |                     |                     |         |                      |                     |                     |         |
| À jeun (mmol/L)              | 5,5              | 6,0                 |                     | <0,0001 | 5,70                 | 5,74                |                     | 0,07    |
| 2 h post-glucose             |                  |                     |                     |         |                      |                     |                     |         |
| 75 g (mmol/L)                | 6,9              | 8,5                 |                     | <0,0001 | 7,50                 | 7,80                |                     | 0,01    |

Légende : Rosi = rosiglitazone ; RR = Risque relatif ; CV = cardiovasculaire ; IM = infarctus du myocarde ; ACV = accident cardiovasculaire ; IC = insuffisance cardiaque.

## Discussion

Le diabète de type 2 est en pleine expansion et constitue maintenant un problème épidémique mondial fort préoccupant. On estime que la prévalence mondiale du diabète grimpera de 194 à 333 millions de 2003 à 2025, soit une hausse de 72 %<sup>4</sup>. Parallèlement, le risque cardiovasculaire lié au diabète est de deux à quatre fois plus élevé comparativement au reste de la population et cause plus de 75 % des décès chez les diabétiques. L'intolérance au glucose, un stade précoce du diabète, suit la même tendance, puisqu'on prévoit une hausse de 50 % des cas pour la même période (2003-2025)<sup>3</sup>. L'intolérance au glucose s'accompagne d'un haut risque d'évolution vers l'état diabétique (25 % sur trois ans dans l'étude DREAM, groupe contrôle de la rosiglitazone) et comporte également un

risque accru de maladie cardiovasculaire directement lié à la glycémie (postprandiale ou à jeun)<sup>5</sup>. Il s'agit donc vraisemblablement d'un problème de santé publique qui nécessite une intervention afin de freiner l'évolution des coûts exorbitants et des complications trop fréquentes qui s'y rattachent. L'étude DREAM s'inscrit dans cette optique de ralentissement de l'évolution de l'état prédiabétique vers le diabète.

Les études sur la prévention du diabète chez les patients ayant une intolérance au glucose sont peu nombreuses. L'acarbose et la metformine ont déjà démontré une réduction significative du risque d'évolution vers le diabète de l'ordre de 25 à 30 %<sup>6,7</sup>. Toutefois, une modification des habitudes de vie sans traitement médicamenteux (modification du régime alimentaire et de l'activité physique) a

aussi diminué le risque de 58 %<sup>7</sup>. Enfin, la troglitazone, une TZD retirée du marché pour cause d'hépatotoxicité, avait également fait ses preuves, en amenant une réduction de 55 % du risque de nouveau diagnostic de diabète chez des patients ayant une intolérance au glucose<sup>8</sup>.

### **Rosiglitazone**

Les TZD, de par leur activation des PPAR- $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activator gamma receptor*), améliorent la sensibilité périphérique et hépatique à l'insuline. Selon certaines hypothèses, les TZD pourraient aider à préserver la sécrétion de l'insuline et la survie des cellules  $\beta$  du pancréas<sup>1</sup>. De plus, elles possèdent un effet hypotenseur favorable et aideraient à diminuer l'athérogénicité des particules LDL<sup>9</sup>. Toutefois, leur rôle sur le plan de la prévention des maladies cardiovasculaires reste à définir. L'étude controversée PRO-Active a démontré une diminution relative peu convaincante de 16 % des événements cardiovasculaires avec la pioglitazone, qui s'est accompagnée toutefois d'un risque d'insuffisance cardiaque accru de près de 40 % par rapport au placebo<sup>9</sup>.

À première vue, les résultats du groupe traité avec la rosiglitazone paraissent spectaculaires : réduction relative par rapport au placebo de 60 % du diagnostic de diabète et hausse relative de 70 % du retour vers des normoglycémies. Cependant, il faut mentionner qu'il est dans la nature même d'un hypoglycémiant, tel que la rosiglitazone, de corriger les dysglycémies (augmentation de la glycémie à jeun ou de la glycémie 2 h postglucose 75 g). Dans cette optique, les résultats ne sont guère surprenants étant donné qu'ils proviennent de patients sous l'influence d'un hypoglycémiant qui biaise le diagnostic du diabète.

Par conséquent, il faudra attendre les résultats du deuxième volet de l'étude DREAM afin de pouvoir apprécier l'impact du traitement à sa juste valeur. Après l'aboutissement de la première phase, suite à la substitution du traitement actif (rosiglitazone) pour un placebo à simple insu, les mêmes objectifs primaires et secondaires seront comparés entre les deux groupes (rosiglitazone et placebo). Nous pourrions alors identifier les bénéfices réels de la rosiglitazone en termes de préservation de la fonction endocrinienne et de ralentissement de la progression de la maladie, indépendamment de ses effets hypoglycémiants déjà bien établis.

Par ailleurs, il faut souligner le risque d'insuffisance cardiaque associé à la rosiglitazone avec sept fois plus de cas diagnostiqués comparativement au placebo. Si rare soit-il (risque absolu 0,5 % avec rosiglitazone c. 0,1 % avec placebo), cet effet indésirable s'inscrit dans un traitement à visée préventive chez de jeunes patients (âge moyen de 55 ans) et ne devrait pas être négligé dans l'interprétation des résultats. Est-il acceptable de traiter 1 000 patients pour prévenir, sans connaître pour combien de temps,

144 nouveaux diagnostics de diabète, en sachant que cette prévention est responsable de cinq cas d'insuffisance cardiaque et qu'elle engendrerait des coûts de près de 3,6 millions sur trois ans ?

De plus, il reste à savoir si cette intervention permettra de réduire la mortalité et la morbidité associées à l'état prédiabétique, puisque tous les objectifs secondaires mesurés ne démontraient aucune réduction des maladies cardiovasculaires. Les trois années de suivi de l'étude n'étaient certes pas suffisantes pour obtenir le recul nécessaire permettant l'évaluation de ces paramètres. Cependant, contrairement à nos attentes, une tendance à augmenter l'événement composite secondaire a même été relevée. (RR = 1,37, IC 95 % 0,97-1,94 ; p=0,08)

### **Ramipril**

Les IECA réduisent la formation de l'angiotensine II, connue pour ses effets délétères sur le système cardiovasculaire mais aussi sur le métabolisme du glucose. L'angiotensine II augmenterait en effet la glycémie par la stimulation du système sympathique, par l'inhibition directe des PPAR- $\gamma$ , par la réduction des niveaux de l'adiponectine, etc<sup>10</sup>.

Bien connu pour leurs effets anti-hypertenseurs, les IECA ont démontré une légère réduction non significative des glycémies et de l'incidence des nouveaux diagnostics de diabète dans plusieurs études. En regroupant les données de sept études totalisant 31 283 patients, McCall et collaborateurs ont montré une réduction significative de 21 % des nouveaux diagnostics de diabète avec le traitement par IECA en comparaison avec le placebo<sup>10</sup>, laissant supposer un réel bénéfice à exploiter.

Les résultats du groupe traité avec ramipril, même s'ils sont moins impressionnants en chiffres absolus que ceux obtenus avec la rosiglitazone, surprennent davantage étant donné l'effet plutôt inattendu pour un agent anti-hypertenseur. La réduction de 9 % de l'incidence de diabète n'est pas statistiquement significative mais laisse entrevoir la même tendance observée dans la méta-analyse de McCall et collaborateurs. De plus, le retour vers les normoglycémies a été augmenté significativement de 11 % dans le groupe ramipril comparativement au placebo. L'impact sur les glycémies 2 h postglucose (75 g) s'est également avéré positif, avec une réduction significative de 0,3 mmol/L par rapport au placebo.

Bref, les résultats avec ramipril n'incitent certainement pas à prendre en compte ce médicament comme traitement préventif, mais peut-être peuvent-ils orienter notre choix d'anti-hypertenseurs chez les patients hypertendus avec intolérance au glucose.

En conclusion, les résultats de l'étude DREAM ne devraient pas changer l'approche du traitement des patients prédiabétiques. La première ligne demeure le

changement des habitudes de vie. En cas d'échec ou d'inobservance, on préconisera l'utilisation de la metformine, pour ses avantages liés aux coûts et à l'innocuité. L'impact favorable de la metformine sur la perte de poids, comparativement à la prise de poids associée à l'utilisation de la rosiglitazone, est également un facteur à considérer étant donné la forte proportion de patients diabétiques ayant un excès de poids. Il faudra rassembler davantage de données sur l'efficacité de la rosiglitazone en prévention du diabète afin de démontrer un avantage quant à la préservation de la fonction endocrinienne qui demeure hypothétique. De plus, l'impact sur la mortalité et la morbidité de ce traitement préventif sera crucial afin de justifier les coûts associés et l'augmentation significative des cas d'insuffisance cardiaque. De son côté, le ramipril démontre un effet glycémique intéressant, ce qui pourrait influencer notre choix de traitements anti-hypertenseurs chez les patients prédiabétiques hypertendus.

Pour toute correspondance :

Alexandre Comtois

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Département de pharmacie

Pavillon Hôpital Saint-Luc

1058, rue St-Denis

Montréal (Québec) H2X 3J4

Téléphone : 514-890-8000, poste 36163

Télécopieur : 514-412-7286

Courriel : alexandre.comtois@umontreal.ca

## Références

1. DREAM Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N et coll. Rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
2. DREAM Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N et coll. Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes. *N Engl J Med* 2006;355:1551-62.
3. DREAM Trial Investigators. Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. *Diabetologia* 2004;47:1519-27.
4. IDF, International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. Global Projections for the Diabetes Epidemic: 2003-2025. <http://www.eatlas.idf.org/Prevalence> (site visité le 5 octobre 2006)
5. Ceriello A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia. *Am Heart J* 2004;147:803-7.
6. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
7. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of the type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
8. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J et coll. Preservation of pancreatic  $\beta$ -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-803.
9. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Meules IK, Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
10. McCall KL, Craddock D, Edwards K. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers Rate of New-Onset Diabetes Mellitus: A Review and Pooled Analysis. *Pharmacotherapy* 2006;26:1297-1306.

## FORMATION CONTINUE

**4 mai 2007 de 12 h à 16 h — Symposium de la Société des sciences vasculaires du Québec :**

« **Thromboembolie veineuse, cancer et syndrome post-thrombotique** »

- Lieu : Centre d'archives de Montréal, 535, avenue Viger Est, entrée gratuite
- Renseignements : Mme Josée Hurtubise, tél. 514 693-1659 ou 1 866 693-1659



**11 mai 2007 — Méthode d'administration des médicaments**

- Lieu : Hôtel Plaza Québec, Sainte-Foy
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776



**24 et 25 mai 2007 — Chef de département - Un défi à ma mesure**

- Lieu : Estrimont, Suites et Spa, Orford
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776

**14, 15 et 16 juin 2007 — 16<sup>e</sup> Symposium de cardiologie interventionnelle Montréal**

- Lieu : Théâtre Centaur, Montréal
- Renseignements : [www.mhi.interv.org](http://www.mhi.interv.org)

## Profil de consommation d'acide folique et de substances actives pendant la grossesse

Louise Beaulac-Baillargeon, Vincent Nadeau, Nina Boucher, Eric Proulx

### Résumé

**Objectifs :** Évaluer la consommation périconceptionnelle d'acide folique, seul ou contenu dans une multivitamine, ainsi que les quantités de médicaments, d'alcool, de tabac et de caféine utilisées par les femmes enceintes.

**Méthodologie :** Étude descriptive transversale faite auprès de femmes enceintes d'au moins 28 semaines, recrutées dans les cliniques de médecine familiale ou de grossesse à risque de l'hôpital St-François d'Assise en janvier 2003. Les données ont été obtenues au moyen d'un questionnaire et complétées à l'aide du dossier médical des femmes interrogées.

**Résultats :** Soixante-sept (67) femmes ont participé à cette étude, dont 35 provenant de la clinique de grossesse à risque et 32, de la clinique de grossesse normale. Les multivitamines et l'acide folique seuls ont été utilisés par 90 % et 63 % des femmes respectivement avant ou pendant la grossesse. Quarante-deux pour cent (42 %) des femmes commencent leur consommation de vitamines prénatales au cours de la grossesse alors que 18 % ont pris de l'acide folique avant l'annonce de la grossesse. Les deux tiers (67 %) ont pris des médicaments sur prescription ( $1,3 \pm 0,1$ /femme) et 80,6 % ont pris des médicaments en vente libre ( $1,2 \pm 0,1$ /femme). La moitié des femmes (52 %) ont rapporté avoir consommé de faibles quantités d'alcool. L'usage du tabac a été rapporté par 18 % des femmes alors que l'usage de caféine s'élevait à 88 %.

**Conclusion :** Peu de femmes enceintes ont suivi les lignes directrices concernant la prise d'acide folique, mais certaines ont consommé moins de médicaments, de caféine, d'alcool et de tabac que par le passé.

**Mots-clés :** Grossesse, acide folique, caféine, tabagisme, alcool, médicaments, utilisation.

### Introduction

Les lignes directrices de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, émises en 2003, recommandent que les femmes en âge de procréer prennent des suppléments d'acide folique avant la conception<sup>1</sup>. En effet, plusieurs études indiquent qu'il est possible de réduire de 50 à 85 % le risque d'anomalies du tube neural (ATN) et d'anencéphalie lorsque des quantités suffisantes d'acide

folique sont ingérées par la femme dans la période périconceptionnelle<sup>1,3</sup>. En conséquence, il est recommandé que toutes les femmes en âge de procréer consomment un supplément de 0,4 à 1 mg d'acide folique par jour avant la grossesse et durant le premier trimestre, dans le but de réduire le risque d'ATN<sup>1</sup>. En plus de diminuer le risque d'ATN, la prise d'un supplément d'acide folique avant la grossesse et au cours du premier trimestre pourrait réduire le risque d'autres anomalies congénitales, notamment les malformations cardiaques, urinaires, les fentes orofaciales, les anomalies de membres et la sténose du pylore<sup>1,5</sup>. Pour les femmes qui ont déjà eu une grossesse affectée par une ATN et pour les femmes diabétiques, ainsi que pour celles qui prennent des antiépileptiques ou des médicaments antagonistes de l'acide folique, une prise quotidienne de 4 à 5 mg d'acide folique est recommandée par les experts<sup>1</sup>.

En 1989, la prévalence des ATN au Canada se situait autour de 11,6 pour 10 000 naissances d'enfants vivants. Cette prévalence a diminué à 7,5 pour 10 000 naissances d'enfants vivants en 1997<sup>1</sup>. La prévalence serait cependant plus grande dans l'est du Canada et au Québec, où elle se situait, en 1997, à 17,7 pour 10 000 naissances<sup>6</sup>.

Au cours des dernières années, une hausse de la consommation de médicaments et de produits naturels au cours de la grossesse a été rapportée ainsi qu'un intérêt accru pour les produits homéopathiques en général<sup>7-12</sup>. L'évaluation du profil de consommation des substances actives vise à vérifier si cet intérêt accru se traduit par une augmentation de la consommation pendant la grossesse. Il est donc éminemment important d'identifier le profil de

**Louise Beaulac-Baillargeon**, B. Pharm., Ph. D., est professeur titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval

Au moment de la réalisation du projet, **Vincent Nadeau** était étudiant à la maîtrise en pharmacie d'hôpital au Pavillon St-François d'Assise du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

**Nina Boucher**, B. Pharm., M. Sc., est étudiante au doctorat à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval

**Éric Proulx**, B. Pharm., M.Sc., est pharmacien au Pavillon St-François d'Assise du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

consommation de médicaments de la future mère pour mieux cerner les risques encourus par le fœtus exposé *in utero*, pour donner des renseignements adéquats, pour prévenir une sur ou sous-utilisation de médicaments durant la grossesse et pour augmenter la qualité de vie des futures mères sans nuire au bien-être fœtal.

Bien que certains médicaments soient à éviter au cours de la grossesse, plusieurs médicaments peuvent être utilisés sans danger par la femme enceinte. Par contre, les conséquences néfastes, pour le fœtus, d'une exposition intra-utérine à des doses élevées d'alcool et au tabagisme ne sont plus à démontrer. L'actualisation des connaissances sur les habitudes de consommation de caféine, de nicotine et d'alcool des femmes enceintes permettrait d'identifier l'influence des programmes de prévention du tabagisme et du syndrome d'alcoolisation fœtale complet ou partiel et de cerner les besoins actuels en matière de prévention.

La présente étude vise à évaluer la consommation préconceptionnelle d'acide folique seul ou sous forme de multivitamines ainsi que les quantités de médicaments, de produits naturels ou homéopathiques, de caféine, de tabac, d'alcool ou de drogues utilisées par les femmes enceintes. Les résultats obtenus permettront de décrire les problèmes liés à cette consommation et de cibler les mesures à prendre.

## Méthodologie

Il s'agit d'une étude descriptive transversale, dont les données ont été obtenues par questionnaire et complétées à l'aide du dossier médical des participantes. La population à l'étude était constituée de femmes enceintes d'au moins 28 semaines, âgées de 18 ans et plus, francophones, qui ont été recrutées entre le 6 et le 31 janvier 2003 à l'hôpital St-François d'Assise du CHUQ. Les femmes ont été recrutées à partir de la liste quotidienne des rendez-vous aux cliniques de grossesse à risque et de médecine familiale du Département d'obstétrique de l'hôpital Saint-François d'Assise. Les femmes, dont le suivi de grossesse a été fait à la clinique de grossesse à risque, présentaient soit une maladie chronique (hypertension, diabète) ou des facteurs de risques obstétricaux (traitement d'infertilité, accouchement prématuré antérieur). Les femmes qui ont consulté à la clinique de médecine familiale pour leur suivi de grossesse sont des femmes sans facteurs de risques obstétricaux connus.

Le consentement des femmes a été obtenu verbalement par le pharmacien ou l'infirmière. Chaque femme a été informée qu'elle était libre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude. Un questionnaire standardisé a été administré aux participantes au cours d'une entrevue d'environ quinze minutes précédant le rendez-vous médical. Toutes les données recueillies ont été traitées de façon strictement confidentielle, et aucune information

sur le questionnaire ne permet d'identifier les participantes. Le protocole a été approuvé par le Comité d'éthique de l'Université Laval. Aucun formulaire de consentement écrit n'a été exigé par celui-ci, puisque la passation du questionnaire était incluse, en tant qu'histoire médicamenteuse, dans les tâches du pharmacien.

Les données sociodémographiques (âge, état civil, ethnicité, scolarité, revenu), l'information sur la consommation d'acide folique et de multivitamines, de tabac, d'alcool et de caféine avant et pendant la grossesse ont été recueillies auprès des femmes à l'aide du questionnaire. Les femmes devaient aussi spécifier par quel moyen et quand elles avaient été informées de la nécessité de prendre un supplément d'acide folique. L'information concernant la consommation de médicaments prescrits ou en vente libre ainsi que de produits naturels ou homéopathique au cours de la grossesse a aussi été recueillie à l'aide du questionnaire. Les données concernant le nombre de grossesses antérieures, d'enfants nés vivants, d'avortements et le type de grossesse (clinique de grossesse à risque ou clinique de médecine familiale) ont été tirées du dossier médical. Les maladies inscrites au dossier médical, chroniques ou non, de même que les malaises liés ou non à la grossesse, mais absents avant la conception, ont aussi été notés.

Les calculs statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel Statview pour MacIntosh (version 5, 1992-98, SAS Institute Inc.). Les résultats sont présentés sous formes de moyenne avec écart type pour les données continues et de proportion pour les données discrètes. Les comparaisons entre les groupes provenant de la clinique de grossesse à risque et de la clinique de médecine familiale ont été effectuées par le test de  $\chi^2$  ou le test exact de Fisher selon le cas. Le seuil alpha de 0,05 a été utilisé pour juger de la signification statistique.

## Résultats

Au total, 70 femmes ont été contactées pour participer à l'étude au cours de la période visée. De celles-ci, 67 ont accepté de participer à l'étude (96 %), dont 35 (52 %) provenaient de la clinique de grossesse à risque et 32 (48 %) de la clinique de médecine familiale. La moyenne d'âge était de  $29,0 \pm 4,8$  ans. Les principales variables sociodémographiques et obstétricales sont présentées au tableau I en fonction de l'appartenance au groupe de la clinique de grossesse à risque ou de la clinique de médecine familiale. Aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre les groupes pour ces variables.

Les préparations de multivitamines prénatales ont été utilisées par 90 % des femmes de la cohorte alors que l'acide folique seul a été utilisé par 63 % à un moment ou à un autre au cours de la grossesse. Les femmes du groupe de la clinique de grossesse à risque ont été moins nombreuses que celles du groupe de la clinique de médecine

**Tableau I : Variables socio-économiques étudiées**

| Variables                 |                                | n/67 | %    | Groupe GR*<br>n/35 (%) | Groupe GN**<br>n/32 (%) | p    |
|---------------------------|--------------------------------|------|------|------------------------|-------------------------|------|
| État civil                | Mariée ou<br>Conjointe de fait | 62   | 92,5 | 34 (97,14)             | 28 (87,50)              | 0,13 |
| Ethnicité                 | Caucasienne                    | 60   | 95,5 | 34 (97,14)             | 30 (93,75)              | 0,21 |
|                           | Autres                         | 3    | 4,5  | 1 (2,85)               | 2 (6,25)                |      |
| Scolarité                 | Primaire                       | 1    | 1,5  | 0                      | 1 (3,12)                | 0,09 |
|                           | Secondaire                     | 20   | 29,9 | 8 (22,86)              | 12 (37,50)              |      |
|                           | Collégial                      | 22   | 32,8 | 16 (45,71)             | 6 (18,75)               |      |
|                           | Universitaire                  | 24   | 35,8 | 11 (31,43)             | 13 (40,62)              |      |
| Revenu                    | >35 000                        | 5    | 59,7 | 3 (8,57)               | 2 (6,25)                | 0,93 |
|                           | 20-34 999                      | 17   | 25,4 | 8 (22,86)              | 9 (28,12)               |      |
|                           | <19 999                        | 40   | 7,5  | 21 (60,00)             | 19 (59,38)              |      |
|                           | Pas répondu                    | 5    | 7,5  | 3 (8,57)               | 2 (6,25)                |      |
| Parité                    | Nullipare                      | 32   |      | 17 (48,57)             | 15 (46,88)              | 0,18 |
|                           | Primipare                      | 24   |      | 14 (40,00)             | 10 (31,25)              |      |
|                           | Multipare                      | 11   |      | 4 (11,43)              | 7 (21,88)               |      |
| Accouchement<br>prématuré | oui                            | 3    | 4,48 | 2 (5,71)               | 1 (3,12)                | 0,60 |
| Césarienne                | oui                            | 5    | 7,46 | 3 (8,57)               | 2 (6,25)                | 0,71 |

GR\*= Grossesse à risque, GN\*\*= Grossesse normale

familiale à prendre de l'acide folique avant la grossesse ( $p=0,05$ ). Cependant, un plus grand nombre de femmes suivies à la clinique de grossesse à risque prenaient des multivitamines avant le début de la grossesse et jusqu'à la douzième semaine de grossesse ( $p<0,001$ ).

En effet, le supplément d'acide folique avant ou pendant la grossesse provenait exclusivement des multivitamines pour 23 femmes de l'étude, cinq femmes ont pris de l'acide folique seul et deux femmes n'ont pris aucun supplément. La dose minimale d'acide folique était de 0,4 mg par jour et huit femmes en ont pris 5 mg par jour.

Les résultats démontrent que l'acide folique seul est principalement consommé par les femmes du groupe de la clinique de médecine familiale (52 % contre 75 %). Douze femmes (18 %) qui avaient commencé à prendre de l'acide folique deux mois avant la grossesse, tel qu'il est

recommandé, n'ont pas cessé d'en prendre avant la fin du premier trimestre. Cependant 29 sur 30 (97 %) ont commencé à en prendre au plus tard à l'annonce de la grossesse et ont continué pendant au moins le premier trimestre. Les multivitamines ont été consommées au moins à partir du diagnostic de la grossesse par 46 % de femmes du groupe de la clinique de grossesse à risque et par 23 % du groupe de la clinique de grossesse à risque ( $p<0,001$ ) (Tableau II). Parmi celles qui prenaient des vitamines avant la conception, seulement trois femmes (4 %) ont consommé de l'acide folique jusqu'à la fin du premier trimestre, mais seize (46 %) en ont consommé au moment du diagnostic de la grossesse jusqu'à la fin du premier trimestre. Dans la présente étude, le nombre de femmes qui prennent de l'acide folique conformément aux recommandations canadiennes augmente significativement avec le niveau de revenu familial annuel brut et de scolarité ( $p=0,002$ ).

**Tableau II : Proportion de femmes ayant rapporté la prise d'un supplément d'acide folique**

| Total                                                              |    | GR*    |    | GN**  |    | P     |        |
|--------------------------------------------------------------------|----|--------|----|-------|----|-------|--------|
| n/67                                                               | %  | n/35   | %  | n/32  | %  |       |        |
| À tout moment avant ou pendant la grossesse                        |    |        |    |       |    |       |        |
| Vitamines                                                          | 60 | 89,9   | 30 | 85,71 | 30 | 93,75 | 0,29   |
| Acide folique                                                      | 42 | 62,7   | 18 | 51,4  | 24 | 75,0  | 0,046  |
| Avant début de grossesse, ou du test de grossesse à la 12° semaine |    |        |    |       |    |       |        |
| Multivitamines                                                     | 20 | 29,8 % | 16 | 45,7  | 4  | 12,5  | 0,0001 |
| Acide folique seul                                                 | 31 | 46,2   | 8  | 22,8  | 5  | 15,6  | 0,25   |

GR\*= Grossesse à risque, GN\*\*= Grossesse normale

**Tableau III : Distribution de la prise d'acide folique et de vitamines jusqu'à la fin du premier trimestre selon le moment du début de la prise**

|                    | Continué au moins jusqu'à la 12 <sup>e</sup> semaine | Pris 2 mois avant la grossesse | Moins de 2 mois avant DDM* | Pris à l'annonce de la grossesse (test positif) | En cours de grossesse ou 1 <sup>re</sup> visite méd. |
|--------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                    | n/67 (%)                                             | n/67 (%)                       | n/67 (%)                   | n/67 (%)                                        | n/67 (%)                                             |
| Acide folique seul | 30 (44,7 %)                                          | 12 ( 17,9 %)                   | 4 (5,9 %)                  | 13 (19,4 %)                                     | 1 ( 1,4 %)                                           |
| Multivitamines     | 44 (65,7 %)                                          | n.d.                           | 3 (4,4 %)                  | 13 (19,4 %)                                     | 28 ( 41,7 %)                                         |

DDM = date des dernières menstruations

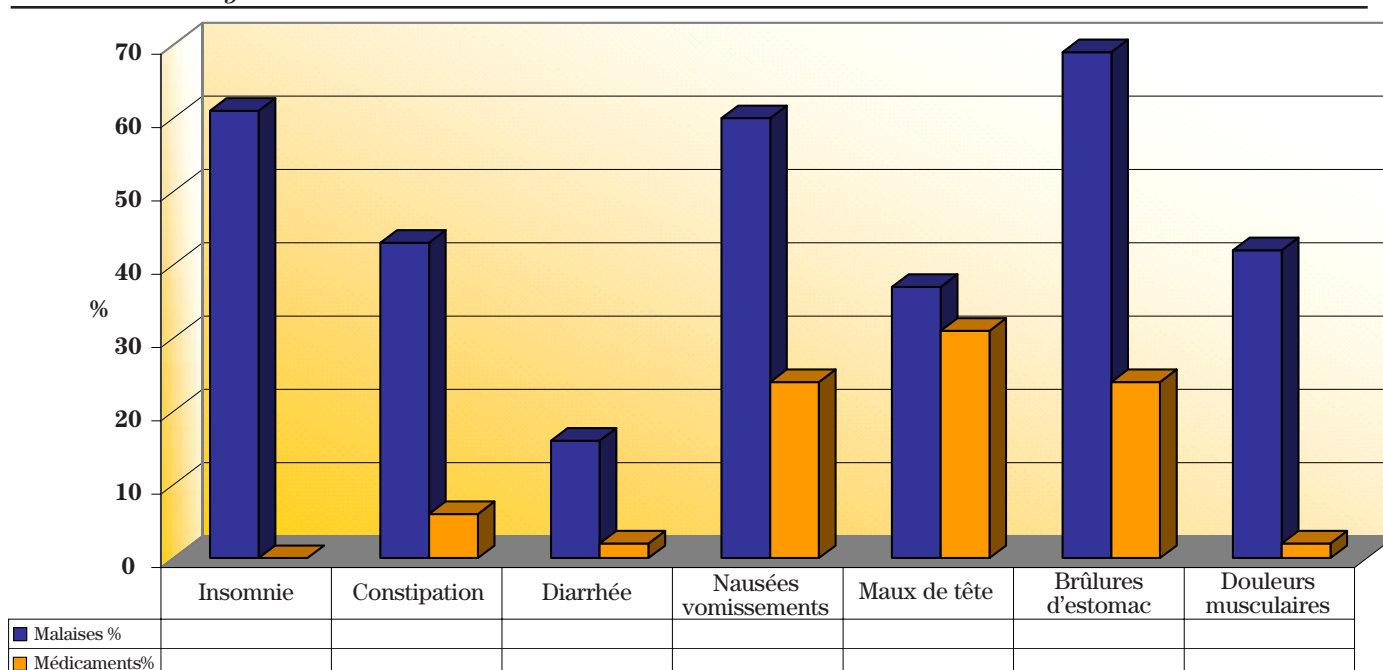
Quarante-deux (42) femmes ont rapporté avoir pris de l'acide folique à un moment donné au cours de la grossesse. Parmi ces femmes, 60 % ont reçu cette recommandation du médecin, 35 % ont reçu l'information d'autres sources. Le pharmacien n'a été cité comme source d'information que par 5 % des utilisatrices d'acide folique.

La comparaison entre la consommation de médicaments prescrits par les groupes de la clinique de grossesse à risque et par ceux de la clinique de médecine familiale (69 % c. 66 %) ne démontre aucune différence statistiquement significative. Il en est de même pour les médicaments en vente libre (77 % c. 84 %), de produits naturels (17 % c. 9 %) et d'homéopathie (3 % c. 3 %). La moyenne de consommation des médicaments prescrits est de  $1,3 \pm 0,1$  médicament par femme et de  $1,2 \pm 0,1$  par femme pour les médicaments en vente libre. Six femmes (9 %) ont consommé plus de quatre médicaments prescrits. Trois femmes (4 %) ont rapporté n'avoir consommé aucun médicament prescrit, ni en vente libre, ni de produits naturels ou d'homéopathie à l'exception des préparations de vitamines ou d'acide folique.

Ces médicaments ont été consommés en raison de maladies ou de malaises. En ce qui concerne la distribution des maladies, quatre cas d'hypertension ont été répertoriés dans les dossiers des patientes du groupe de la clinique de grossesse à risque. Pour la majorité des autres pathologies compilées, les patientes des deux groupes étaient comparables, sauf pour les infections. La prévalence des infections est plus élevée dans le groupe de la clinique de grossesse à risque (38 %) que dans le groupe de la clinique de médecine familiale (22 %), mais il y a moins d'anémie (clinique de grossesse à risque c. clinique de médecine familiale = 9 % c. 21 %), de diabète. (9 % c. 13 %), de problèmes thyroïdiens (9 % c. 13 %). Ces légères différences ne sont toutefois pas statistiquement significatives. L'utilisation des médicaments en raison de ces maladies est relativement faible sauf dans les cas d'anémie où huit patientes sur dix ont reçu un traitement. Dans le cas de l'asthme, quatre des huit patientes affectées ont déclaré utiliser une préparation médicamenteuse. Malgré plusieurs cas d'infection rapportés (n=20), douze prescriptions d'antibiotiques ont été notées.

Les malaises mentionnés par les femmes étaient liés aux problèmes généralement rencontrés au cours de la

**Figure 1 : Comparaison des proportions de malaises rapportés et de médicaments utilisés pour leur soulagement**



grossesse. Ils sont énumérés à la figure 1, accompagnés de la proportion d'utilisation de médicaments. D'après les résultats, la distribution des malaises est comparable dans les deux groupes. Globalement, les préparations médicamenteuses ont été utilisées dans moins de 25 % des cas de malaises, soit par une femme sur quatre. Les analgésiques et les anti-nauséeux font exception. Les femmes ont rapporté avoir utilisé des analgésiques pour traiter soit des céphalées, des migraines ou d'autres douleurs musculo-squelettiques dans 71 % des cas. Les anti-nauséeux ont été utilisés par 40 % des femmes qui ont rapporté des nausées ou des vomissements.

Statistiquement, la consommation de tabac, d'alcool et de drogues est similaire entre les groupes. Cependant, pour la caféine, la distribution est différente entre les groupes : on retrouve cette consommation chez 97 % (n=31/32) des femmes du groupe de la clinique de médecine familiale et chez 80 % (n=28/35) des femmes du groupe de la clinique de grossesse à risque (p=0,05). Toutefois, 9 % des femmes du groupe de la clinique de grossesse à risque et 16 % des femmes du groupe de la clinique de médecine familiale ont rapporté n'en consommer qu'une fois par mois.

Le tabagisme a été rapporté par 18 % des femmes de la cohorte. À noter cependant que 25 % des femmes du groupe de la clinique de médecine familiale rapportent faire usage de tabac alors que 11 % des femmes du groupe de la clinique de grossesse à risque en font autant (p=0,15). Dans les deux groupes, 80 % des femmes ont rapporté fumer entre huit et quinze cigarettes par jour. La consommation de tabac est inversement proportionnelle au niveau de scolarité et au revenu (p=0,007 et p = 0,01).

La moitié des femmes participant à l'étude (52 %) ont rapporté avoir pris une à deux consommations d'alcool moins d'une fois par mois. Une seule femme de 30 ans a déclaré avoir pris plus de cinq consommations d'alcool à certaines occasions, cinq à sept fois pendant la grossesse. Dans notre étude, la consommation d'alcool n'est influencée ni par le type de grossesse, ni par le niveau de scolarité, ni par le revenu. Quatre femmes ont rapporté avoir consommé de la drogue au cours de la grossesse, et elles appartenaient au groupe de la clinique de médecine familiale (p=0,03). Une seule femme a déclaré avoir utilisé de la cocaïne et de l'héroïne et trois (4 %) ont utilisé de la marijuana ou du haschich. Une femme de 27 ans a rapporté avoir consommé de l'alcool, du tabac et de la drogue, n'avoir pris aucun supplément vitaminique ni aucun autre médicament pendant sa grossesse.

## Discussion

Bien que la grande majorité des femmes aient rapporté avoir consommé des multivitamines prénatales ou de l'acide folique au cours de la grossesse, cette consommation n'a généralement commencé qu'au cours du premier trimestre de la grossesse à partir de la première visite médicale ou du diagnostic de la grossesse. Ce paramètre, non précisé dans notre étude, empêche de savoir si l'acide

folique était présente ou non dans l'organisme au moment de la formation du tube neural, c'est-à-dire, avant la sixième semaine depuis les dernières menstruations. On a pu constater cependant que peu en ont pris avant la grossesse. La consommation d'acide folique avant la grossesse par 18 % des participantes à notre étude est comparable aux données rapportées dans la littérature médicale (12 % à 25 %)<sup>13</sup>. La recommandation de la Société des obstétriciens gynécologues dit de commencer la prise d'acide folique avant la grossesse pour assurer des réserves suffisantes au moment de la formation du tube neural entre le 19e et 29e jour après la fertilisation de l'ovule, soit à la sixième semaine après la date du début des dernières menstruations. Il est recommandé que la femme en âge de procréer prenne un supplément en tout temps, puisque la supplémentation alimentaire d'acide folique pourrait ne pas en apporter une dose suffisante<sup>1</sup>. De plus, il est connu qu'environ 50 % des grossesses qui surviennent ne sont pas planifiées<sup>14</sup>. Ceci augmente la pertinence de la recommandation. Dans notre étude, bien que 63 % des femmes aient rapporté utiliser de l'acide folique à un certain moment de leur grossesse, seulement 18 % ont respecté les recommandations canadiennes mentionnant de commencer la prise de ce supplément deux mois avant la grossesse.

Les femmes québécoises enceintes déclarent faire une consommation de médicaments comparable à celle retrouvée de 1997 à 2000 dans plusieurs études menées en Europe et aux États-Unis, qui rapportaient que 75 % à 99 % des femmes avaient utilisé au moins un médicament pendant leur grossesse<sup>7-12</sup>. Ceci montre la représentativité de notre échantillon, même chez les femmes plus à risque. Cependant, c'est au niveau du nombre moyen de médicaments consommés par femme au cours de l'étude que l'on peut constater une différence. En effet, ce nombre est inférieur à ce qui a été rapporté au cours des dernières années, soit 3,5 à 10,3 médicaments par femme. Il est possible que les femmes n'aient pas pu se rappeler correctement les substances consommées, bien que le questionnaire ait été conçu de façon à faciliter le souvenir<sup>15</sup>. Par contre, ce risque de biais est vraisemblablement minimal, du moins pour les médicaments prescrits, puisque leur utilisation a été vérifiée dans le dossier médical. De plus, les consignes habituelles conseillent de s'abstenir le plus possible de médicaments pendant la grossesse, pour ne pas nuire au fœtus, ce qui peut expliquer la plus grande utilisation de mesures non pharmacologiques et même une sous-utilisation de médicaments.

Il est difficile de comparer le ratio de médicaments que les femmes ont pris par rapport aux malaises qu'elles ont eus avec les données paraissant dans la littérature médicale, puisque les malaises ne sont généralement pas rapportés dans les études publiées. Toutefois, la prévalence des maladies et des malaises rapportés par les femmes correspond à ce à quoi on peut s'attendre et, puisque l'utilisation des médicaments est faible, elle sous-tend l'idée que les femmes ont d'abord recours aux mesures non pharmacologiques, aux produits en vente libre ou aux produits naturels et ensuite seulement aux médicaments prescrits.

Ce comportement doit être encouragé le plus souvent possible, et particulièrement pendant la grossesse. Ce comportement indique toutefois que les craintes face à l'utilisation de médicaments durant la grossesse sont tenaces. Les données actuelles sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse fournissent une information permettant de choisir un médicament sans danger dans la plupart des classes de médicaments. Plusieurs substances peuvent donc être utilisées avec un risque minimal pour le fœtus. Certaines maladies de la mère nécessitent un traitement pharmacologique au cours de la grossesse, et l'arrêt d'un traitement ou l'absence de traitement pourrait avoir des conséquences néfastes pour la mère et l'enfant à naître. Par exemple, il est connu que les infections, le diabète de type I et II ou un diabète de grossesse non contrôlé peuvent causer des préjudices au développement de l'embryon et du fœtus alors que les traitements disponibles actuellement sont considérés comme sans danger au cours de la grossesse<sup>16-19</sup>.

Lorsqu'une femme a besoin d'une pharmacothérapie, le pharmacien doit recourir aux ressources et moyens existants pour bien référencer l'information servant à renseigner le médecin, la patiente ou tout autre professionnel de la santé à propos du meilleur choix disponible pour traiter la maladie ou le malaise, le cas échéant. La sous-utilisation des médicaments pendant la grossesse peut être tout aussi dommageable pour le développement du fœtus et le déroulement de la grossesse que pour le bien-être de la future mère. Dans les cas plus difficiles, il faut se renseigner pour pouvoir discuter du facteur de risques par rapport aux bénéfices et pour recommander un suivi de la grossesse et du nouveau-né. L'évaluation de la fidélité au régime thérapeutique, l'identification de la dose efficace, du choix du médicament et des cibles de traitement doivent faire partie des soins pharmaceutiques que toute patiente enceinte devrait recevoir.

En ce qui concerne les médicaments en vente libre, ce sont des produits actifs, considérés de manière générale comme sans danger mais non dénués d'effets potentiels secondaires et d'interactions avec les aliments ou d'autres médicaments. Ils peuvent faire l'objet de demandes d'informations. Des feuillets d'information devraient être disponibles dans les pharmacies.

Quant aux produits naturels, peu de femmes ayant participé à l'étude les ont utilisés pendant leur grossesse. Néanmoins, les besoins en information des patientes enceintes ne sont pas nécessairement moindres du seul fait qu'ils sont moins utilisés. Les informations disponibles concernant ces produits ne découlent pas d'études systématiques, et les produits naturels devraient être évités.

Les habitudes de vie sont, depuis plusieurs années, des cibles de choix des politiques de santé tant au Québec qu'au Canada ou aux États-Unis. Selon Statistiques Canada, 23 % des femmes québécoises fumaient en 2002<sup>20</sup>. Au Québec, en 1987, 37 % des femmes fumaient durant leur grossesse<sup>21,22</sup> alors qu'en 1993, 33 % des femmes disaient fumer<sup>23</sup>. Dans la présente étude, 18 % des femmes enceintes fumaient généralement entre huit et quinze

cigarettes par jour. Les femmes du groupe de la clinique de grossesse à risque étaient cependant moins nombreuses à fumer que celles du groupe de la clinique de médecine familiale, ce qui pourrait s'expliquer par une incitation plus constante à ne pas fumer et un suivi plus strict dans les cliniques de grossesse à risque. Cependant, 25 % des femmes enceintes, qui ont une grossesse normale, fument encore. Il semble donc que même si le tabagisme a beaucoup diminué depuis l'instauration des programmes d'intervention, certaines utilisatrices ne semblent pas convaincues du bien-fondé de la démarche. Les méthodes d'intervention peuvent et doivent donc être améliorées pour répondre plus adéquatement aux besoins actuels. Des études, mises sur pied pour identifier les raisons qui freinent l'amélioration des habitudes tabagiques de la femme enceinte, apporteraient des éclaircissements sur le sujet. Les bienfaits apportés par la diminution du tabagisme sur le déroulement de la grossesse, le bien-être de la mère et les paramètres néonataux devraient être présentés aux futures mères avec des graphiques clairs et à l'aide d'une information basée sur des données probantes. Convaincre les patientes plus réticentes devrait se faire bien avant le début de la grossesse.

Quant à la consommation globale de caféine, qui était de 88 % pour l'ensemble des femmes, elle est comparable à ce qui était rapporté au Québec en 1987 et en 1994, soit 97 %<sup>21,23</sup>. La très grande majorité des femmes enceintes sont conscientes des conséquences possibles de l'alcool sur le fœtus, et 52 % des femmes ont rapporté en avoir consommé occasionnellement en faible quantité. Ces résultats sont comparables à nos études faites antérieurement<sup>21-23</sup>. Néanmoins, il faut souligner que quelques femmes enceintes consomment de l'alcool plus régulièrement ou à l'occasion, mais en plus grande quantité (quatre à cinq consommations par occasion). Selon l'avis de plusieurs professionnels de la santé, l'abstention totale d'alcool est ce qu'il faut recommander. Pour d'autres, plus confiants dans le potentiel de la femme enceinte de donner à son futur enfant le meilleur d'elle-même, peuvent donner une information plus nuancée. Le site « Éducalcool », porte-parole du gouvernement du Québec, du Collège des médecins et de plusieurs autres organismes, indique qu'une utilisation faible et occasionnelle d'alcool pendant la grossesse présente peu de risques<sup>24</sup>. Ce site véhicule un message clair, qui devrait être consulté et pris en considération par tous les professionnels de la santé. Il a l'avantage d'uniformiser les renseignements donnés et de distinguer entre les effets observés dans le syndrome d'alcoolisation fœtal partiel ou complet, dus à une exposition intra-utérine à l'alcool de nature faible, modérée ou importante.

Pour ce qui est des drogues, nos résultats montrant une prévalence faible sont semblables à ceux d'autres études<sup>25</sup>. On doit souligner toutefois qu'aucune femme du groupe de la clinique de grossesse à risque, qui bénéficie d'un suivi plus régulier, n'a consommé de drogues pendant la grossesse, probablement parce qu'elles sont plus conscientes du fait de devoir minimiser les risques.

## Conclusion

Cette étude met en évidence le fait qu'il faut mettre l'accent sur la sensibilisation des femmes aux bienfaits d'un supplément périconceptionnel d'acide folique lors des visites préconceptionnelles. Les médecins et les pharmaciens devraient s'engager plus activement à ce chapitre. De même, il faut continuer à améliorer les interventions relatives au tabac et à l'alcool. À cette fin, les professionnels de la santé doivent faire une sensibilisation plus nuancée, qui tienne compte du ratio entre les risques et les bénéfices, particulièrement dans les cas de personnes plus résistantes. Nos résultats démontrent en outre une sous-utilisation potentielle des médicaments, à laquelle on doit s'intéresser : la sous-utilisation étant aussi problématique qu'une utilisation excessive de médicaments. Des informations écrites plus précises et plus complètes sur les effets bénéfiques et nocifs des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement devraient être disponibles.

## Remerciements

Remerciements au personnel des cliniques de médecine familiale, de grossesse à risque et aux pharmaciens, particulièrement à Marie-Claude Racine, de l'hôpital St-François d'Assise, CHUQ, Québec, qui ont collaboré de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Pour toute correspondance :  
Louise Beaulac-Baillargeon  
Pavillon Ferdinand-Vandry, local 2230  
Faculté de pharmacie, Université Laval  
Québec (Québec) G1K 7P4  
Téléphone : 418 656-2131, poste 5129  
Télécopieur : 418 656-2305  
Courriel : Louise.Beaulac-Baillargeon@pha.ulaval.ca

## Abstract

**Objective:** To evaluate periconceptional folic acid supplementation (alone or in a multivitamin) as well as the quantities of drugs, alcohol, tobacco, caffeine used in pregnant women.

**Methods:** A cross-sectional study was done with women pregnant at least 28 weeks, recruited in the family medicine or high-risk pregnancy clinics at the St-François d'Assise Hospital in January 2003. The data were obtained using a questionnaire and the medical charts of the women that were interviewed.

**Results:** 67 women participated in the study, of which 35 were from the high risk pregnancy clinic and 32 from the regular pregnancy clinic. A multivitamin and folic acid alone were used by 90% and 63% of women, respectively, before and during pregnancy. 42% of women started supplementing with prenatal vitamins during pregnancy while 18% of women started supplementing before pregnancy. Two thirds (67%) of

women took prescription drugs ( $1.3 \pm 0.1/\text{woman}$ ) while 80.6% of women took over-the-counter medications ( $1.2 \pm 0.1/\text{woman}$ ). Half of the women reported having consumed small quantities of alcohol. Tobacco use was reported by 18% of women while caffeine use reported by 88% of women.

**Conclusion:** Few pregnant women followed the guidelines regarding folic acid supplementation. However, some women consumed less medication, caffeine, alcohol and tobacco than in the past.

**Key words:** pregnancy, folic acid, tobacco use, alcohol, medication.

## Références

1. Wilson RD, Davies G, Desilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P et coll. Genetics committee and executive and council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:959-73.
2. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-5.
3. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358:2069-73.
4. Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural-tube defects. *N Engl J Med* 2004;350:101-3.
5. Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;125:12-21.
6. De Wals P, Rusen ID, Lee NS, Morin P, Niyonsenga T. Trend in prevalence of neural tube defects in Quebec. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:919-23.
7. Rubin JD, Ferencz C, Loffredo C. Baltimore-Washington infant study group. Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. *J Clin Epidemiol* 1993;46:581-9.
8. Irl C, Hasford J. The Pegasus study group. The PEGASUS project-a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35:572-6.
9. Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Sorenson HT. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:139-44.
10. Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Moly C, Fournié A, Montastruc JL. Consommation de médicaments pendant la grossesse : enquête auprès de 250 femmes dans un centre hospitalier universitaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29:77-85.
11. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J L. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000;356:1735-6.
12. Conover EA. Over-the-counter products: Nonprescription medications, neu-traceuticals, and herbal agents. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:89-98.
13. Callender ES, Rickard I, Miller L, Rinsky-Eng J. Knowledge and use of folic acid supplementation : a study of Colorado women whose pregnancies were affected by a neural tube defect. *Clin Invest Med* 2001;24:124-8.
14. Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. *Fam Plann Perspect* 1998;30:24-9.
15. Rockenbauer M, Olsen J, Czeizel AE, Pedersen L, Sorensen HT. Euromap group. Recall bias in a Case-Control surveillance system on the use of medicine during pregnancy. *Epidemiology* 2001;12:461-6.
16. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004;328:915.
17. Piazze JJ, Anceschi MM, Maranghi L, Brancato V, Marchiani E, Cosmi EV. Fetal lung maturity in pregnancies complicated by insulin-dependent and gestational diabetes: a matched cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;83:145-50.
18. Stegmann BJ, Carey JC. TORCH Infections. Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections. *Curr Womens Health Rep* 2002;2:253-8.
19. French JJ, McGregor JA, Draper D, Parker R, McFee J. Gestational bleeding, bacterial vaginosis, and common reproductive tract infections: risk for preterm birth and benefit of treatment. *Obstet Gynecol* 1999;93(5 Pt 1):715-24.
20. Statistique Canada. CANSIM II, tableau 105-0027. Pourcentage de fumeurs dans la population. [http://www.statcan.ca/francais/Pgdb/health07a\\_f.htm](http://www.statcan.ca/francais/Pgdb/health07a_f.htm) (site visité le 30 mai 2003).
21. Beaulac-Baillargeon L, Desrosiers C. Profil de consommation de caféine, de cigarettes et d'alcool par les femmes québécoises pendant la grossesse. *Union Med Can* 1986;115:813-7, 21.
22. Beaulac-Baillargeon L, Desrosiers C. Caffeine-cigarette interaction on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1236-40.
23. Fortier I, Marcoux S, Beaulac-Baillargeon L. The relation of caffeine intake during pregnancy to intrauterine growth retardation and preterm birth. *Am J Epidemiol* 1993;137:931-40.
24. La grossesse et l'alcool en questions. Site d'Éducalcool. [http://www.educal-cool.qc.ca/cgi/upimages/EducFiles/grossesse\\_fr.pdf](http://www.educal-cool.qc.ca/cgi/upimages/EducFiles/grossesse_fr.pdf). (site visité le 20 décembre 2004).
25. Huestis MA, Choo RE. Drug abuse's smallest victims: in utero drug exposure. *Forensic Sci Int* 2002;128(1-2):20-30.

## L'inflammation, et particulièrement le TNF-alpha, comme cible thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque

Marcin Zakrzewski-Jakubiak et Hubert Zakrzewski-Jakubiak

### Résumé :

**Objectif :** Évaluer le rôle de l'inflammation dans l'insuffisance cardiaque afin de l'envisager comme future cible thérapeutique. Discuter tout particulièrement du facteur alpha nécrosant des tumeurs (TNF- $\alpha$ ), joueur majeur dans le phénomène de l'inflammation. Évaluer les essais ATTACH et RENEWAL portant sur l'inhibition du TNF- $\alpha$  dans l'insuffisance cardiaque.

**Sources des données :** Une recherche dans Medline en français et en anglais entre janvier 1995 et mars 2005 a été effectuée, et les articles les plus pertinents ont été sélectionnés.

**Analyse des données :** Certaines connaissances actuelles ciblent le rôle important que joue l'inflammation dans la genèse de l'insuffisance cardiaque. Le déséquilibre existant entre les facteurs favorisant l'inflammation et anti-inflammatoires semble apparaître avant même les modulations neurohormonales. Puisqu'aucune intervention ciblant cette facette de la maladie n'existe à ce jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, on peut prévoir que l'inflammation sera prise en compte dans le futur lors du traitement de cette maladie. Il sera question ici de revoir si l'inhibition du TNF- $\alpha$  a sa place dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque.

**Conclusion :** À la suite des résultats négatifs produits par les études ATTACH et RENEWAL, l'utilisation des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  serait présentement déconseillée pour soigner un patient atteint d'insuffisance cardiaque. Cependant, face aux multiples limites des ces deux études, aux résultats positifs produits par les études précliniques ainsi qu'à l'importance du rôle que joue l'inflammation dans la pathophysiologie de l'insuffisance cardiaque, on considère que le traitement de l'inflammation demeure encore très prometteur dans cette pathologie.

**Mots clés :** insuffisance cardiaque, inflammation, TNF- $\alpha$

### Introduction

L'insuffisance cardiaque (IC) est une des principales causes de mortalité et de morbidité chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (MCV). Plus de cinq (5) millions de personnes en Amérique du Nord en sont présentement affectées et presque 500 000 nouveaux

patients par année reçoivent ce diagnostic<sup>1</sup>. Depuis les années 1970, le nombre des Canadiens qui décèdent à la suite d'une IC a augmenté de 60 %, et on estime qu'environ 500 000 en sont atteints présentement<sup>2</sup>. Cette situation représente donc un énorme fardeau financier en Amérique du Nord avec au-delà de 12 millions de visites en officine et plus de six (6) millions de journées d'hospitalisation chaque année, ce qui entraîne des coûts de l'ordre de 40 milliards de dollars américains<sup>1</sup>. Puisque cette maladie affecte surtout les patients âgés de plus de 65 ans, les chiffres mentionnés ci-dessus pourraient doubler, voire même tripler, dans les années à venir, en raison du vieillissement global de la population nord-américaine, ainsi que d'une meilleure prise en charge des patients victimes d'infarctus du myocarde, une affection qui joue un rôle prépondérant dans l'IC<sup>3</sup>. Par ailleurs, les pronostics relatifs à cette maladie sont plutôt sombres, car seuls 25 % des hommes et 38 % des femmes survivent au-delà de cinq ans au diagnostic initial<sup>4</sup>.

### Étiologie

LIC peut être causée par plusieurs facteurs. Les principales causes identifiées actuellement sont : la réduction de la masse musculaire (due à l'ischémie ou à l'infarctus du myocarde), la cardiomyopathie dilatée (d'origine idiopathique, virale ou alcoolique), l'hypertrophie ventriculaire (secondaire à l'hypertension, la sténose valvulaire ou la régurgitation valvulaire), la maladie infiltrante du myocarde (l'amyloïdose ou la sarcoïdose) et la maladie péricardique (la péricardite ou la tamponnade péricardique)<sup>5</sup>. Il est important de noter que plus de 50 % des cas d'IC sont dus soit à l'hypertension ou apparaissent à la suite d'un infarctus du myocarde<sup>5</sup>.

### Physiopathologie

LIC est une maladie chronique où le cœur est incapable de fournir suffisamment de sang pour satisfaire aux besoins métaboliques des tissus périphériques. Il existe deux types d'IC, la systolique (caractérisée par une fraction d'éjection abaissée) et la diastolique (où la fraction d'éjection est préservée). La première est caractérisée par une

---

*Marcin Zakrzewski-Jakubiak, B.Pharm, M.Sc., est étudiant au doctorat à l'Université de Montréal*

*Hubert Zakrzewski-Jakubiak, est étudiant en pharmacie à l'Université Laval*

diminution de la contraction cardiaque, tandis que la seconde est caractérisée par une incapacité ou une restriction du remplissage des ventricules. LIC est une maladie progressive marquée par l'affaiblissement du cœur et l'aggravation des symptômes avec le temps.

Le cœur dépend des mécanismes compensatoires visant à maintenir un débit adéquat<sup>6</sup>. Les mécanismes compensatoires résultent des modulations neurohormonales et se traduisent en 1) une tachycardie, 2) une augmentation de la contractilité du myocarde, 3) une vasoconstriction et 4) une augmentation de la précharge. Les trois premiers effets susmentionnés sont principalement dus à la libération de norépinéphrine provenant des terminaisons nerveuses noradrénergiques. Cependant, l'angiotensine II, l'endothéline-I et l'arginine-vasopressine (AVP) contribuent également à ces mêmes effets.

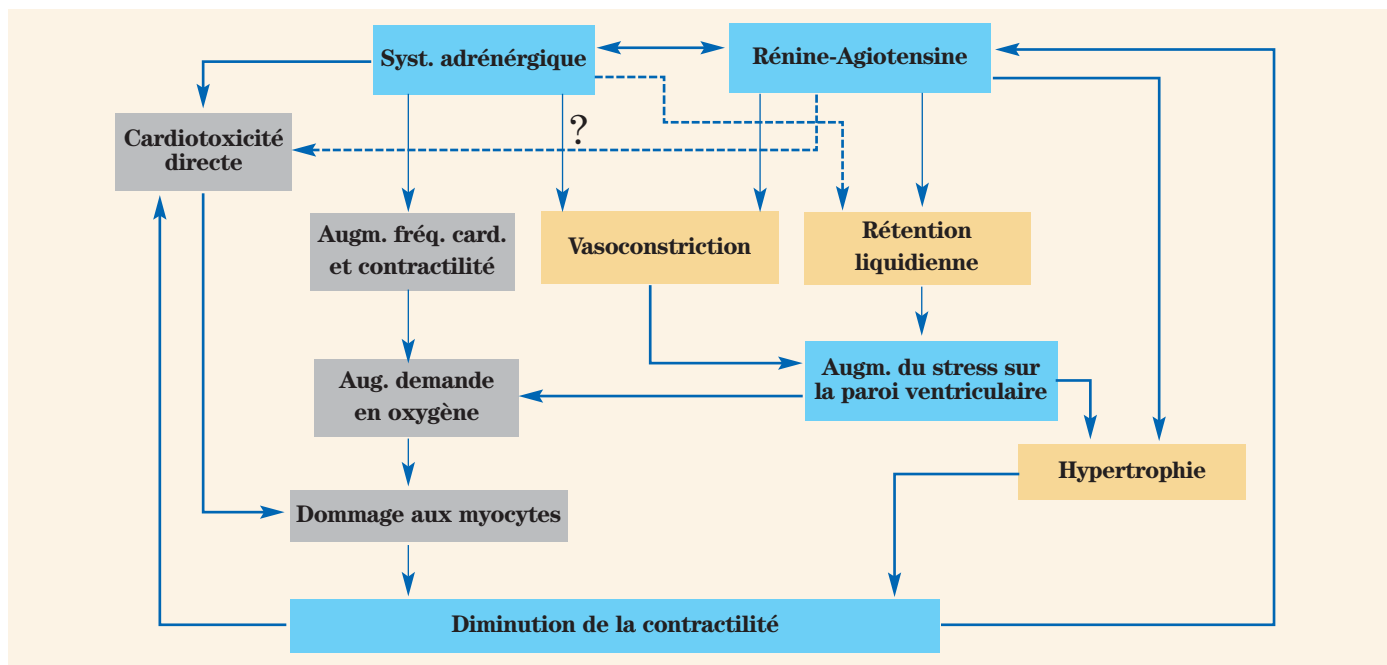
La baisse du débit cardiaque et la redistribution du sang aux organes vitaux (p. ex. au cerveau), à la suite d'une vasoconstriction régionale, réduit la perfusion rénale. Les reins, percevant ce changement comme un volume sanguin inefficace, stimulent alors la rétention du sodium et de l'eau. Une diminution de la perfusion rénale accompagnée d'une augmentation du tonus adrénergique provoque aussi une libération accrue de la rénine. Le résultat est alors une augmentation du volume liquidien du lit vasculaire, une présence accrue de l'angiotensine II et une libération additionnelle d'aldostérone, provoquant ainsi une plus grande rétention d'eau au niveau des reins et donc une augmentation de la précharge ventriculaire. Le

surplus volémique qui en résulte pour un cœur déjà affaibli, engendre alors un cercle vicieux de détérioration cardiaque progressive menant à une hypertrophie et à un remodelage des ventricules, des manifestations d'adaptation de dernier recours. Bien que l'hypertrophie entraîne une augmentation de la masse musculaire, le remodelage englobe des changements au niveau cellulaire, de la matrice extracellulaire, ainsi que de la taille et de la forme et finalement, de la fonction du cœur. Bien qu'initialement les mécanismes mentionnés ci-dessus réussissent à corriger la baisse du débit cardiaque, la chronicité de cette maladie induit une hypertrophie myocardique et finalement une fibrose, ce qui aggrave continuellement l'état d'insuffisance cardiaque<sup>5</sup>.

## Thérapies actuelles pour l'IC

Au-delà du but ultime consistant à prolonger la durée de vie, les stratégies thérapeutiques actuelles de l'IC visent aussi l'amélioration de la qualité de vie, la réduction des symptômes, la diminution des hospitalisations et le ralentissement de la progression de la maladie. Les médicaments qui atteignent actuellement le premier de ces objectifs, soit l'amélioration de la survie, sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les  $\beta$ -bloqueurs, les antagonistes de l'aldostérone et les antagonistes du récepteur de type 1 d'angiotensine II (ARA)<sup>1</sup>. Les autres médicaments qui possèdent certains avantages sur le plan de la morbidité et qui peuvent être ajoutés ou employés en tant que solution de remplacement sont la combinaison d'hydralazine-nitrate avec la digoxine<sup>1</sup>.

**Figure 1<sup>6</sup>.** Mécanismes neurohormonaux compensatoires activés dans l'insuffisance cardiaque.



Conséquences hémodynamiques et biologiques à la suite d'une activation du système adrénergique et du système rénine-angiotensine-aldostérone dans l'IC.

Lignes continues = mécanismes établis ; lignes discontinues = mécanismes indirects ou non établis.

Quoiqu'ils ne soient pas reconnus comme ayant des effets bénéfiques quant à la mortalité, les diurétiques font partie intégrante de la thérapie lors d'une IC, et la grande majorité des patients ne peuvent pas s'en passer. Les diurétiques sont en fait utilisés pour contrôler les symptômes liés à la surcharge volémique, soit la dyspnée, l'œdème et même la toux, par exemple<sup>1</sup>. Il convient de rappeler que même si les IECAs peuvent induire une toux comme effet indésirable, la toux peut aussi être un indice de détérioration de l'état de santé d'un patient victime d'IC. Il est donc important de ne pas cesser les IECAs de manière impromptue ou de ne pas suggérer un sirop contre la toux dans de tels cas. La gestion de la maladie comprend plusieurs aspects et débute avec la détermination de l'étiologie et la correction des facteurs réversibles (p. ex. hyperthyroïdisme, anémie, maladie valvulaire). De plus, la prise en charge adéquate des facteurs connus comme pouvant aggraver cet état de santé (l'hypertension, le diabète, l'ischémie cardiaque, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, l'obésité et un régime alimentaire riche en sel) est d'une importance capitale. Ainsi, une limite liquidienne d'environ 1,5 L/jour accompagnée d'une restriction sodée de 2 à 3 g par jour est cruciale pour éviter la détérioration de l'IC. Par ailleurs, certains médicaments peuvent avoir des effets délétères sur l'IC (p. ex. antiarythmiques de classe I, vérapamil, diltiazem, thiazolidinediones, anthracyclines, agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains produits naturels, etc.)<sup>5</sup>.

### **Rôle de l'inflammation dans l'IC : son potentiel comme cible thérapeutique**

Le rôle fonctionnel que jouent les diverses cytokines dans l'IC a été démontré dans une variété d'expériences animales : l'affaiblissement de la contractilité myocardique par l'interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )<sup>7</sup>, le déclenchement de l'IC à la suite de la stimulation d'apoptose des cardiomyocytes par l'IL-18<sup>8</sup> et le rôle de l'IL-6 et des cytokines apparentées, tels le facteur inhibiteur de la leucémie (LIF), la cardiotrophine-1 et l'oncostatine M dans le développement de l'hypertrophie ventriculaire<sup>8</sup>. De plus, les chémokines, une famille des cytokines chimiotactiques causant la migration dirigée des leucocytes vers les tissus inflammatoires, peuvent indirectement (p. ex. recrutement et activation des leucocytes) et directement (p. ex. modulation de l'apoptose et fibrose) aggraver l'IC<sup>9</sup>.

Chez les humains, de récentes investigations précisent que l'inflammation est un joueur important dans la physiopathologie de l'IC. En effet, il a été démontré que les cytokines jouent un rôle dans le développement et la progression des anomalies cardiaques et périphériques caractéristiques de l'IC. Plusieurs rapports ont constaté un taux accru de cytokines inflammatoires dans le plasma ou le sérum des patients souffrant d'IC, tels que le TNF- $\alpha$ , l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-18<sup>10,11</sup>. De plus, l'augmentation de ces facteurs inflammatoires n'a pas seulement été détectée dans la circulation sanguine, mais on a aussi noté une hausse

d'expression dans le myocarde (p. ex. molécules d'adhésion, TNF- $\alpha$ , cytokines reliées à l'IL-6, récepteurs de chémokines)<sup>12,13</sup>. L'augmentation de l'expression myocardique de ces chémokines et cytokines, ainsi que de leurs récepteurs respectifs sur les cardiomyocytes et les leucocytes infiltrants, dans diverses formes d'IC, font penser à l'existence d'une interaction entre les cytokines et la pathogenèse de ce trouble cardiaque. Plusieurs études suggèrent que l'augmentation de la peroxydation des lipides et les dommages induits par les radicaux libres d'oxygène jouent un rôle pathogénique chez les patients souffrant d'IC<sup>14</sup>. De plus, le stress oxydatif peut hausser les taux de cytokines et vice versa, d'où la notion d'un cercle vicieux possible dans l'IC<sup>15</sup>. La thérapie antioxydative pourrait donc être potentiellement intéressante dans le traitement des patients souffrant d'IC. Les connaissances récentes indiquent que la combinaison de plusieurs antioxydants pourrait être une approche thérapeutique dans les désordres caractérisés par la hausse du stress oxydatif et inflammatoire, tel que l'IC<sup>16</sup>.

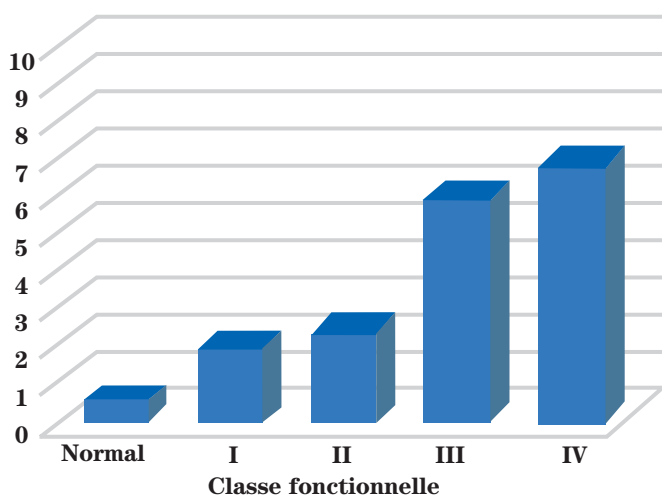
De l'autre côté du spectre, l'augmentation en facteurs pro-inflammatoires ne semble pas être accompagnée d'une hausse correspondante en cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-10 et le facteur- $\beta$  de la transformation de croissance (TGF- $\beta$ ). Ainsi, l'IC semble être caractérisée par un déséquilibre dans le réseau des cytokines, avec l'inflammation comme effet net. Le rétablissement de ce déséquilibre inflammatoire pourrait, par conséquent, être un nouvel objectif fort intéressant à envisager pour une thérapie immuno-modulatrice de cette maladie<sup>10</sup>.

Ce qui est encore plus fascinant, c'est qu'une telle hausse en cytokines inflammatoires, créant ce déséquilibre nuisible, semble être indépendante de l'étiologie de l'IC. Cela signifie que l'inflammation pourrait probablement être une voie pathogénique commune dans tous les types d'IC, et une telle découverte suggère que la thérapie anti-inflammatoire pourrait être utile dans le traitement d'IC issue de plus d'une étiologie.

Les thérapies actuelles de l'IC visent à contrecarrer les modulations neurohormonales afin de non seulement contrôler les symptômes mais surtout de modifier le cours de la maladie. L'inflammation représenterait alors une cible thérapeutique possible, puisque l'ordre d'expression des cytokines est similaire à celui observé avec ces neurohormones (angiotensine II et noradrénaline)<sup>18</sup>. En effet, les cytokines favorisant l'inflammation comme le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , et l'IL-6 ont toutes été trouvées en concentrations élevées et exprimées en relation directe avec la gravité de l'IC.

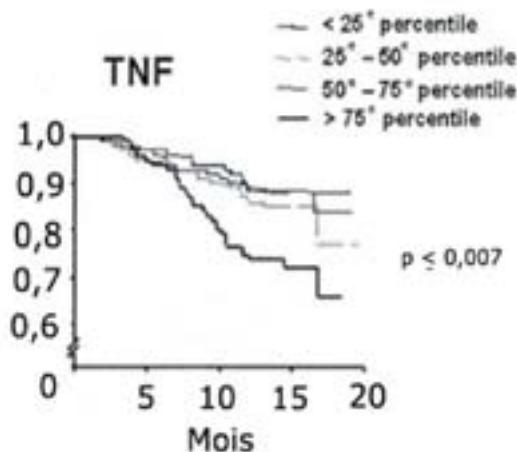
Par ailleurs, les taux circulants de certains facteurs inflammatoires semblent être liés au pronostic de l'IC. En effet, les concentrations de TNF- $\alpha$  semblent corrélées avec la survie globale, et cela, avec une survie remarquablement faible chez les patients dont le taux du TNF- $\alpha$  est classé au >75<sup>e</sup> percentile<sup>22</sup>.

**Figure 2<sup>19,20,21</sup> :** Association entre les niveaux du TNF- $\alpha$  circulant et le degré des symptômes selon la classification fonctionnelle de NYHA.



Les taux de TNF- $\alpha$  chez des patients atteints d'IC en fonction de la classification de la New York Heart Association (NYHA) I à IV. En comparaison avec des sujets contrôles appariés par l'âge, il y a une hausse progressive des taux du TNF- $\alpha$  dans le sérum suivant la gravité des symptômes. (classe II, III et IV versus normal  $p < 0.05$ ).

**Figure 3<sup>19,22</sup> :** Analyse de survie selon les niveaux du TNF- $\alpha$  circulant.



Analyse de survie de Kaplan-Meier. Les niveaux du TNF- $\alpha$  circulant ont été examinés en relation avec la survie des patients pendant le suivi (durée moyenne, 55 semaines ; durée maximale, 78 semaines). Pour cette analyse, les taux circulants ont été arbitrairement divisés en quartiles.

Il est intéressant de constater que ces molécules favorisant l'inflammation sont activées dans les stades plus précoces de l'IC que les neurohormones, ce qui nous amène à préconiser l'usage de traitements anti-inflammatoires dans les phases plus précoces de cette maladie<sup>23</sup>.

Certains médicaments actuellement utilisés dans le traitement de l'IC (IECA, ARA et  $\beta$ -bloqueurs) modulent les taux de certaines cytokines pro-inflammatoires circu-

lantes, de ce fait leurs effets bénéfiques dans cette maladie pourraient donc aussi résulter de leurs effets pléiotropiques anti-inflammatoires, ce qui les avantage par rapport à d'autres thérapies produisant des effets hémodynamiques équivalents<sup>24-26</sup>. De la même façon, il a été démontré que les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (statines) produisent une remarquable amélioration dans le pronostic de plusieurs maladies cardiovasculaires<sup>27-29</sup>. Les dernières recherches suggèrent aussi qu'elles ont d'autres propriétés en plus de l'abaissement des taux de cholestérol, telles que des propriétés immunomodulatoires, anti-inflammatoires et anti-thrombotiques<sup>30</sup>. Se pourrait-il alors que les effets pléiotropiques des statines nous procurent un autre indice sur l'utilité de la thérapie anti-inflammatoire dans l'IC ?

Il est donc possible de constater un accroissement des preuves de l'existence d'interactions entre l'inflammation et l'IC. Les patients souffrant de cette maladie sont actuellement traités avec un arsenal d'agents, mais ces stratégies thérapeutiques ne semblent pas être suffisamment efficaces, tel que le démontre le taux élevé de mortalité associé à l'IC, même parmi les patients traités de manière optimale. Il est aussi important de reconnaître que presque tous les agents utilisés actuellement agissent sur la composante hémodynamique de cette maladie. Il est par conséquent facile de concevoir que beaucoup de patients ne peuvent bénéficier totalement d'une pleine thérapie cliniquement prouvée, en raison de la présence d'effets secondaires. De fait, un patient hypotendu à la suite du traitement avec un IECA ne serait pas admissible pour recevoir un traitement avec un  $\beta$ -bloqueur, malgré que ce dernier soit reconnu pour diminuer la mortalité et la morbidité. En effet, des symptômes secondaires à l'hypotension, tels que les étourdissements, la fatigue ou l'anurie, par exemple, peuvent empêcher les cliniciens d'atteindre les doses reconnues comme étant efficaces par les études cliniques. Par conséquent, il est primordial que les futures options thérapeutiques agissent sur un système autre que le système hémodynamique. Il est donc possible d'imaginer que l'inflammation puisse être une cible thérapeutique intéressante à l'avenir.

### Ciblage du TNF- $\alpha$

Le TNF- $\alpha$  a été étudié et nommé par Carswell EA et col.<sup>31</sup> à la suite de leurs études sur une endotoxine, le lipopolysaccharide W, une substance libérée par l'hôte et qui était sélectivement toxique pour les cellules malignes. Le TNF- $\alpha$  est actif sous forme d'homotrimère<sup>32</sup> où chaque monomère composé de 157 acides aminés est replié en une structure de bandes bêtas antiparallèles<sup>33</sup>.

Le TNF- $\alpha$  est aussi mis en cause dans une variété d'états pathologiques, dont la cachexie, le choc septique, le syndrome de détresse respiratoire aiguë et un nombre de maladies nécrotiques, prolifératives et auto-immunes comme l'arthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn<sup>5</sup>. Il

stimule la libération de plusieurs cytokines inflammatoires qui mènent à l'amplification de la réaction inflammatoire, et son blocage est actuellement utilisé cliniquement dans plusieurs maladies inflammatoires auto-immunes<sup>5</sup>.

Malgré le fait que l'inflammation soit fortement présente dans l'IC, son ciblage n'a pas encore été exploité en pratique clinique. Cependant, le choix aléatoire d'une cible spécifique au moyen de la multitude de cytokines, chémokines, marqueurs inflammatoires et de tous leurs récepteurs respectifs serait difficile dans la pratique, coûteux et très long. La sélection doit alors être guidée à l'aide des connaissances actuelles et de la disponibilité d'agents sélectifs agissant sur cette cible. Le TNF- $\alpha$  est de loin la cytokine la plus étudiée dans le contexte de l'IC, puisqu'il possède des effets inotropes négatifs<sup>34</sup>. Il a été prouvé que des souris transgéniques qui en produisaient à l'excès, de manière cardiospécifique, développaient une dysfonction systolique<sup>35</sup>. De plus, il a été démontré qu'une telle expression de TNF- $\alpha$  favorise un phénotype qui imite pratiquement toutes les caractéristiques d'une IC clinique, soit une hypertrophie cardiaque, une dilatation ventriculaire ainsi que plusieurs défauts biochimiques et cellulaires<sup>35</sup>. Enfin, le TNF- $\alpha$  peut causer des changements pathologiques dans le myocarde, dont le remodelage ventriculaire, la fibrose interstitielle et l'apoptose des cardiomyocytes<sup>36,37</sup>, des modifications caractéristiques observées chez un cœur humain défaillant.

Des études de phase I ont montré qu'une seule infusion intraveineuse d'éta nercept, un récepteur TNF- $\alpha$  recombinant humain qui se lie au TNF- $\alpha$  libre circulant et l'inactive fonctionnellement en l'empêchant de s'associer à son récepteur des surfaces membranaires, est sûre et bien tolérée et améliore le statut fonctionnel des patients souffrant d'IC<sup>38</sup>. De plus, une étude clinique subséquente a aussi rapporté un progrès dans le statut clinique et fonctionnel, décrit par une augmentation de la fraction d'éjection du ventricule gauche ainsi qu'une diminution du volume intra-ventriculaire gauche chez des patients présentant des symptômes modérés à graves, traités avec de l'éta nercept<sup>39</sup>.

### **Échec de l'efficacité du blocage du TNF- $\alpha$ lors des essais cliniques : explications et solutions pour le futur**

À la suite des résultats prometteurs provenant d'études sur l'innocuité du TNF- $\alpha$  dans des cas d'IC et de petits essais cliniques portant sur le blocage de cette substance, deux grandes études cliniques ont été entreprises : l'essai ATTACH<sup>40</sup> et l'essai RENEWAL<sup>41</sup>. Ces essais ont cependant été interrompus prématurément en raison du manque d'efficacité (RENEWAL) et d'une hausse de la mortalité et des hospitalisations (ATTACH).

L'essai ATTACH a utilisé comme traitement actif de l'infliximab, un anticorps monoclonal chimérique humain-murine qui se lie à la fois spécifiquement à l'homotrimère

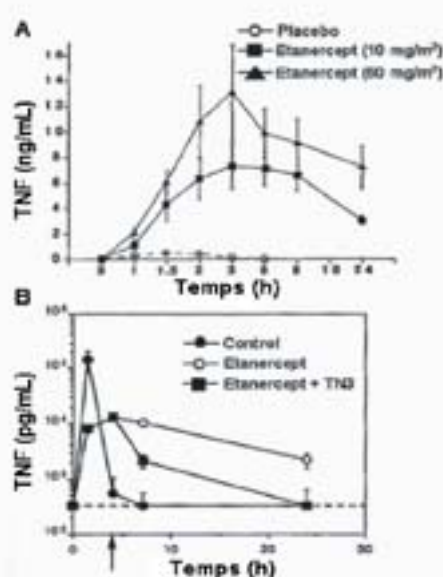
soluble du TNF- $\alpha$  et à son précurseur qui est rattaché à la membrane cellulaire. L'infliximab est actuellement utilisé dans la maladie de Crohn et pour soigner l'arthrite rhumatoïde. Malgré le fait que l'infliximab n'a pu démontrer aucun bienfait clinique, le médicament a au moins exercé les effets biologiques escomptés, soit une réduction de la concentration de la protéine C réactive (CRP) et de l'IL-6 (effet anti-inflammatoire)<sup>40</sup>.

Par ailleurs, l'essai RENEWAL était une analyse combinée de deux études cliniques menées en parallèle avec de l'éta nercept comme traitement anti-inflammatoire, en Amérique du Nord (RENAISSANCE) et en Europe/Australie (RECOVER). Après deux années, les deux essais ont été interrompus, puisqu'ils répondaient aux critères préalablement spécifiés devant mener à la cessation de l'expérience en cas de manque d'effets positifs. Il n'y avait effectivement pas de différences significatives entre les traitements, tant de façon globale qu'au niveau de l'analyse des sous-groupes. Contrairement à l'essai ATTACH, les taux des facteurs inflammatoires circulants et les mesures de la bioactivité du TNF- $\alpha$  n'ont pas été analysés de façon systématique dans les études RENAISSANCE et RECOVER, rendant le manque d'efficacité de l'éta nercept dans ces essais plutôt difficile à interpréter.

Considérant le rôle central potentiel du TNF- $\alpha$  dans la pathogenèse de l'IC et les résultats conflictuels provenant des études précliniques et cliniques, et avant de rejeter la thérapie anti-inflammatoire comme approche thérapeutique possible de l'IC dans le futur, nous devons prendre en considération le fait que le manque d'effets positifs des traitements anti-TNF- $\alpha$  dans ces grandes études cliniques peut s'expliquer de plusieurs manières. Premièrement, les doses des agents anti-inflammatoires utilisées dans les études ATTACH et RENEWAL sont supérieures à celles étudiées dans les essais pré-cliniques<sup>17</sup>. Donc, avant que l'on puisse tirer des conclusions définitives, on devra établir la dose des médicaments anti-TNF- $\alpha$  convenant au traitement de l'IC. En fait, dans l'essai ATTACH, les patients recevant la dose la plus élevée d'infliximab ont semblé se porter moins bien que ceux du groupe placebo et que ceux du groupe ayant reçu une dose plus faible d'infliximab. Deuxièmement, une récente étude faite sur des animaux a démontré que malgré la réduction des taux plasmatiques des cytokines produite par l'éta nercept, cette même diminution n'était pas perçue au niveau du myocarde<sup>42</sup>. Bien que des précautions doivent être prises lorsqu'il est question de transposer des données provenant des animaux à des humains, et parce que ces données ne peuvent pas être confirmées par les essais ATTACH et RENEWAL où les mesures myocardiques n'ont pas été effectuées, les thérapies anti-TNF- $\alpha$  futures vont devoir démontrer des effets locaux positifs au niveau du cœur pour être considérées comme bénéfiques dans le traitement de l'IC. Ce point fait aussi référence au mode approprié d'administration de ces médicaments dans

cette maladie. Alors qu'une injection intraveineuse fonctionne très bien pour d'autres pathologies, une injection intra-myocardique ou même une infusion intra-coronaire seraient peut-être des choix plus appropriés dans le cas présent. En effet, nous n'avons qu'à penser à la thérapie pro-angiogénique avec des facteurs de croissance ou des cellules souches après un infarctus du myocarde pour nous rendre compte de l'importance du mode d'administration. Troisièmement, bien que l'infliximab inactive le TNF- $\alpha$  soluble, il s'attache aussi à la forme membranaire de cette cytokine, ce qui résulte en un dommage des cellules exprimant cette variante<sup>43</sup>. Considérant qu'un tel effet pourrait être bénéfique dans d'autres pathologies, il pourrait être nocif dans le cas de l'IC à la suite du dommage irréversible causé aux cardiomyocytes exprimant le TNF- $\alpha$ . Il est important de noter ici l'incapacité des car-

**Figure 4<sup>19,44,45</sup>** : Effet de l'éтанercept sur l'activité biologique du TNF- $\alpha$ .



A. L'éтанercept augmente les niveaux du TNF- $\alpha$  immuno-réactif dans la circulation périphérique chez des sujets humains, après une administration intraveineuse d'endotoxines. Comme il est indiqué, les doses élevées d'éтанercept (60 mg/m<sup>2</sup>) augmentent davantage les taux de TNF- $\alpha$  immunoréactif que les faibles doses d'éтанercept (10 mg/m<sup>2</sup>).

B. L'éтанercept augmente la bioactivité du TNF- $\alpha$ . Les animaux étaient inoculés avec des bactéries, et le taux de la bioactivité du TNF- $\alpha$  était mesuré à des intervalles de temps indiqués par les points sur les courbes. La bioactivité du TNF- $\alpha$  a atteint son climax 90 minutes après l'innoculation bactérienne, mais elle est devenue indétectable lors des mesures subséquentes (cercles noirs - témoins). Les souris traitées avec l'éтанercept, après l'inoculation bactérienne, ont montré une réduction significative du taux maximal de la bioactivité du TNF- $\alpha$ ; par contre, la bioactivité du TNF- $\alpha$  a été significativement prolongée par l'éтанercept (cercles blancs). Les souris qui ont reçu l'éтанercept suivi d'un anticorps neutralisant anti-TNF- $\alpha$  (TN3) ont eu une durée de la bioactivité du TNF- $\alpha$  (carrés) plus courte. La synchronisation de l'administration de l'anticorps neutralisant anti-TNF- $\alpha$  est indiquée par la flèche.

diomyocytes à se répliquer, ce qui n'est pas le cas des cellules des autres organes (ex : cellules du colon). En effet, bien que l'infliximab ait eu un effet statistiquement néfaste par rapport au placebo dans l'essai ATTACH, l'éтанercept n'était ni plus efficace ni pire dans l'essai RENEWAL. Cette observation est probablement due aux légères différences dans les mécanismes d'action de ces deux médicaments. Cependant, l'éтанercept pourrait aussi être intrinsèquement toxique dans les cas d'IC. Des études menées sur les humains ont démontré que l'éтанercept agirait comme une sorte de protéine de transport qui stabilise le TNF- $\alpha$  et résulte en une augmentation de TNF- $\alpha$  immunoréactif dans la circulation périphérique, puisque le complexe TNF- $\alpha$ -éтанercept est réversible<sup>44</sup>. Le complexe éтанercept-TNF- $\alpha$  peut alors prolonger la longévité de la bioactivité du TNF- $\alpha$  et ainsi empirer l'IC<sup>44</sup>. Bien que les effets biologiques de l'éтанercept ne semblent pas problématiques dans les cas d'arthrite rhumatoïde, où le TNF- $\alpha$  est encapsulé dans l'espace articulaire et que les taux plasmatiques sont relativement faibles, une augmentation du taux du TNF- $\alpha$  biologiquement actif en circulation chez un patient souffrant d'IC pourrait être nuisible.

Quatrièmement, bien que la présence d'une quantité trop élevée de cytokines inflammatoires puisse être nocive dans l'IC, leur réduction excessive ou trop soudaine pourrait aussi provoquer des effets nuisibles en raison de la suppression de certains mécanismes adaptatifs encore inconnus. En effet, la réduction des taux de TNF- $\alpha$  en dessous des taux physiologiquement requis pour la réparation du myocarde pourrait empirer l'état d'un patient atteint d'IC<sup>46</sup>. Cinquièmement, avec des souris modifiées génétiquement pour surproduire du TNF- $\alpha$ , Li Y et al. ont clairement démontré des effets bénéfiques du blocage du TNF- $\alpha$  chez les jeunes souris mais pas chez les souris plus âgées atteintes d'IC<sup>47</sup>. Par conséquent, l'enjeu consiste à savoir quel est le moment optimal durant la maladie pour entreprendre une thérapie anti-TNF- $\alpha$  et quand est-ce que cela est inutile. Dans les deux essais cliniques (ATTACH et RENEWAL), la population étudiée était composée en majorité de patients souffrant d'IC avancée (majoritairement de NYHA classe III et IV). De plus, comme il a déjà été mentionné, certaines molécules pro-inflammatoires sont activées très tôt au cours de cette maladie, et si leur ciblage est effectué trop tardivement, il peut n'avoir aucun effet sur le pronostic et la progression de la maladie. Or, une phase de réversibilité pourrait exister dans l'IC, mais seulement jusqu'à un certain point encore méconnu. Ainsi, administrée trop tard, n'importe quelle thérapie, quelle que soit sa cible, ne pourra modifier le résultat final si elle est entreprise lors de la phase d'irréversibilité. Enfin, la génétique peut aussi jouer un rôle important dans la réponse au traitement. En fait, le gène encodant la protéine du TNF- $\alpha$  contient un polymorphisme à la position 308 de la région promotrice. Cette transition de guanine en adénine chez un porteur d'un allèle muté est associée à un taux augmenté d'ex-

pression du TNF- $\alpha$ <sup>48</sup> et peut donc jouer un rôle dans la modification de la réponse pharmacologique lors d'une thérapie anti-TNF- $\alpha$ <sup>49</sup>.

## Conclusion

En conclusion, nous constatons que cette inflammation est très présente dans l'IC. Le ciblage des nombreux facteurs contribuant à l'inflammation a été peu exploité dans cette maladie, et de nombreuses voies existent pour développer des nouvelles cibles pharmacologiques dans le futur. Un jour, le TNF- $\alpha$  pourra peut-être avoir ce rôle. Néanmoins, même si le TNF- $\alpha$  est une molécule inflammatoire très importante, et même si son blocage est de première importance dans le traitement de certaines maladies, ce n'est pas nécessairement le cas dans l'IC. De plus amples recherches devront identifier les autres facteurs clés de l'inflammation dans les cas d'IC, ceci afin que l'on puisse développer des stratégies pour les bloquer ou pour les inhiber en concomitance avec le TNF- $\alpha$ . Finalement, plusieurs approches doivent être bien mises au point avant d'inclure ou d'exclure le TNF- $\alpha$  en tant que cible pharmacologique bénéfique dans le traitement de l'IC. En effet, bien que pendant plusieurs années l'utilisation des  $\beta$ -bloqueurs ait été contre-indiquée dans cette maladie, cette classe de médicament occupe désormais une place prépondérante dans le traitement de l'IC.

Pour toute correspondance :  
Marcin Zakrzewski-Jakubiak  
Université de Montréal, Pavillon Jean-Coutu  
2950, chemin de la Polytechnique, local 3137  
Montréal (Québec) H3T 1J4  
Téléphone : 514 343-6111, poste 2368  
Courriel : mzpharm@yahoo.ca

## Abstract

**Objective:** To evaluate the role of inflammatory mechanisms in heart failure for further study as potential therapeutic targets. To discuss tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), a major player involved in the inflammatory reaction. To evaluate the ATTACH and RENEWAL trials, two trials that deal with TNF- $\alpha$  inhibition in congestive heart failure.

**Data source:** A Medline search was done in french and in english, covering the period between January 1995 and March 2005. The most relevant articles were selected.

**Data analysis:** The important role of inflammatory mechanisms in the pathogenesis of heart failure is recognized by many. The disequilibrium existing between pro- and anti-inflammatory mediators seems to appear even before neuro-hormonal modulation. Since no therapeutic interventions exist targeting this aspect of heart failure, one can predict that inflammation mechanisms will be considered in the future for the treatment of this disease. A review questioning the role of TNF- $\alpha$  inhibition in the therapeutic arsenal of heart failure will be presented.

**Conclusion:** Following the negative results of the ATTACH and RENEWAL trials, the use of TNF- $\alpha$  inhibitors is currently not recommended in the care of patients with heart failure. Meanwhile, given the many limits of these two studies, the positive results from preclinical studies and the important role of inflammatory processes in the pathophysiology of heart failure, we consider that targeting inflammatory mechanisms remains promising for the treatment of this disease.

**Key words:** heart failure, inflammation, TNF- $\alpha$

## Références

- Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
- Heart and Stroke Foundation of Canada 2007. [En ligne]. <http://www2.heartandstroke.ca/page.asp?PageID=388&LetterCode=67#Congestive%20heart%20failure%20statistics> (Page consultée le 22 janvier 2007).
- Heart Failure Society of America. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. *Pharmacotherapy* 2000;20:495-22.
- Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107-15.
- Parker RB, Patterson JH, Johnson JJ. Heart Failure. Dans: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, rédacteurs. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach*. 6ème éd. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 219-60.
- Bristow MR, Linas S, Port JD. Drugs in the treatment of heart failure. Dans: Zipes DP, Braunwald E, rédacteurs. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7ème éd. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 509-638.
- Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 1996;183:949-58.
- Kunisada K, Hirota H, Fujio Y, Matsui H, Tani Y, Yamauchi-Takahara K et coll. Activation of JAK-STAT and MAP kinases by leukemia inhibitory factor through gp130 in cardiac myocytes. *Circulation* 1996;94:2626-32.
- Sasayama S, Okada M, Matsumori A. Chemokines and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2000;45:267-9.
- Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Muller F, Andreassen AK et coll. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:376-82.
- Kawakami H, Shigematsu Y, Ohtsuka T, Okayama H, Hayashi Y, Hara Y et coll. Increased circulating soluble form of Fas in patients with dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1998;62:873-6.
- Devaux B, Scholz D, Hirche A, Klovekorn WP, Schaper J et coll. Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:470-9.
- Damas JK, Eiken HG, Oie E, Bjerkeli V, Yndestad A, Ueland T et coll. Myocardial expression of CC- and CXC-chemokines and their receptors in human end-stage heart failure. *Cardiovasc Res* 2000;47:778-87.
- Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, Kurian R, Robinson A, Omran AS et coll. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1352-6.
- Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G et coll. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:653-63.
- Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Wisenbaugh T, Sareli P. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1998;351:1091-3.
- Aukrust P, Gullestad L, Ueland T, Damas JK, Yndestad A. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications. *Ann Med* 2005;37:74-85.
- Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation* 1999;100:999-08.
- Mann DL. Targeted anticytokine therapy and the failing heart. *Am J Cardiol* 2005;95:9C-16C; discussion 38C-40C.
- Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1201-6.
- Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB et coll. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;93:704-11.
- Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055-9.
- Benedict CR, Weiner DH, Johnstone DE, Bourassa MG, Ghali JK, Nicklas J et coll. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry. The SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):146A-53A.
- Gullestad L, Aukrust P, Ueland T, Espevik T, Yee G, Vagelos R et coll. Effect of high- versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2061-7.
- Gurlek A, Kilickap M, Dincer I, Dandachi R, Tutkac H, Oral D. Effect of losartan on circulating TNFalpha levels and left ventricular systolic performance in patients with heart failure. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:279-82.
- Tsutamoto T, Wada A, Matsumoto T, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M et coll. Relationship between tumor necrosis factor-alpha production and oxidative stress in the failing hearts of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2086-92.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004;93:154-8.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399-1402.
- Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72:3666-70.
- Smith RA, Baglioni C. The active form of tumor necrosis factor is a trimer. *J Biol Chem* 1987;262:6951-4.
- Eck MJ, Sprang SR. The structure of tumor necrosis factor-alpha at 2.6 Å resolution. Implications for receptor binding. *J Biol Chem* 1989;264:17595-605.
- Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257:387-9.
- Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Lemster BH, Koretsky AP et coll. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res* 1997;81:627-35.
- Bradham WS, Bozkurt B, Gunasinghe H, Mann D, Spinale FG. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective. *Cardiovasc Res* 2002;53:822-30.
- Aikawa R, Nitta-Komatsubara Y, Kudoh S, Takano H, Nagai T, Yazaki Y et coll. Reactive oxygen species induce cardiomyocyte apoptosis partly through TNF-alpha. *Cytokine* 2002;18:179-83.
- Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Pariliti-Eiswirth S, Hayes FA, Bloesch C et coll. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999;99:3224-6.
- Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Soran OZ, Feldman AM et coll. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;103:1044-7.
- Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-40.
- Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS et coll. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-02.
- Kadokami T, McTiernan CF, Kubota T, Frye CS, Bounoutas GS, Robbins PD et coll. Effects of soluble TNF receptor treatment on lipopolysaccharide-induced myocardial cytokine expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H2281-91.
- Lugering A, Schmidt M, Lugering N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001;121:1145-57.
- Suffredini AF, Reda D, Banks SM, Tropea M, Agosti JM, Miller R. Effects of recombinant dimeric TNF receptor on human inflammatory responses following intravenous endotoxin administration. *J Immunol* 1995;155:5038-45.
- Evans TJ, Moyes D, Carpenter A, Martin R, Loetscher H, Lesslauer W et coll. Protective effect of 55- but not 75-kD soluble tumor necrosis factor receptor-immunoglobulin G fusion proteins in an animal model of gram-negative sepsis. *J Exp Med* 1994;180:2173-9.
- Lecour S, Smith RM, Woodward B, Opie LH, Rochette L, Sack MN. Identification of a novel role for sphingolipid signaling in TNF alpha and ischemic preconditioning mediated cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:509-18.
- Li YY, Kadokami T, Wang P, McTiernan CF, Feldman AM. MMP inhibition modulates TNF-alpha transgenic mouse phenotype early in the development of heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H983-9.
- Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol* 1997;34:391-9.
- Kubota T, McNamara DM, Wang JJ, Trost M, McTiernan CF, Mann DL et coll. Effects of tumor necrosis factor gene polymorphisms on patients with congestive heart failure. VEST Investigators for TNF Genotype Analysis. Vesnarinone Survival Trial. *Circulation* 1998;97:2499-01.

## Une hépatite cholestatique probable chez une personne âgée sous l'effet de l'imipénem-cilastatine

Sabrina Goffin, Louise Mallet

### Résumé :

**Objectif :** Présentation d'un cas d'hépatite cholestatique probable chez une personne âgée sous l'effet de l'imipénem-cilastatine.

**Résumé du cas :** Il s'agit d'une femme de 98 ans qui développe un abcès splénique à la suite de sa récente pancréatectomie partielle. On effectue un drainage chirurgical et on instaure un traitement à l'imipénem-cilastatine avec une posologie de 500 mg chaque six heures par voie intraveineuse. L'état général de la patiente se détériore rapidement. Les résultats biologiques révèlent une élévation des phosphatases alcalines, de la gamma-glutamyl transférase et des transaminases. On diminue la posologie de l'imipénem-cilastatine à 500 mg, deux fois par jour, puis on cesse le traitement sept jours plus tard. Les résultats biologiques se normalisent rapidement, et la patiente récupère sans séquelles.

**Discussion :** On note l'hépatite cholestatique en présence d'une augmentation importante des phosphatases alcalines, de la gamma-glutamyl transférase, d'une élévation moindre des transaminases. Le tableau clinique peut révéler des malaises, de la nausée, de l'anorexie, de la fatigue, et un ictère avec prurit. Il est rare de constater une hépatite cholestatique quand le patient est sous l'effet de l'imipénem-cilastatine. Différents mécanismes ont été envisagés pour expliquer ce cas, soit un dysfonctionnement direct des canaux biliaires ou un mécanisme immunologique.

**Conclusion :** Nous avons tenu l'imipénem-cilastatine responsable de la survenue de l'atteinte hépatique chez notre patiente. En utilisant l'échelle de Naranjo, nous avons obtenu un score d'imputabilité de huit (8), ce qui signifie la présence d'une hépatite cholestatique probable sous imipénem-cilastatine. Cet effet indésirable rare, lié à l'imipénem-cilastatine, reste peu décrit dans la littérature médicale et a été réversible chez cette patiente.

**Mots clés :** Imipénem-cilastatine, hépatite aiguë cholestatique, cholestase

### Introduction

Les antibiotiques représentent une cause importante et fréquente d'hépatotoxicité<sup>1,3</sup>. L'amoxicilline combinée avec l'acide clavulanique a été souvent associée à la présence d'hépatite cholestatique<sup>4,6</sup>. Une recherche sous

MEDLINE a révélé deux cas d'hépatotoxicité associés à l'utilisation d'imipénem-cilastatine<sup>7,8</sup>. Nous rapportons un cas d'hépatite cholestatique chez une personne âgée, lié à la prise de l'imipénem-cilastatine.

### Présentation du cas

Une femme âgée de 98 ans est hospitalisée pour une résection d'un insulinome ; on pratique donc une pancréatectomie partielle. À la suite de nombreuses complications antérieures et postérieures à la chirurgie, la patiente est transférée en juin à l'Unité de gériatrie pour bénéficier de services de réadaptation.

Dans ses antécédents, on note une histoire d'hypertension, d'angine, d'angioplastie et la pose d'une endoprothèse vasculaire dans l'artère coronaire droite ainsi que des diarrhées associées au *Clostridium difficile*. Lors de son transfert à l'Unité de gériatrie, elle prend les médicaments suivants : de la nitroglycérine, un timbre de 0,4 mg à appliquer une fois par jour le matin à 8 h et à enlever le soir à 20 h, du furosémide, 40 mg une fois par jour, le matin, de l'amlodipine, 5 mg une fois par jour, de l'acétaminophène, 650 mg quatre fois par jour au besoin, de la dompéridone, 10 mg trois fois par jour, de la vancomycine, 500 mg quatre fois par jour et du lorazépam, 1 mg une fois par jour au coucher au besoin. La patiente ne présente aucune allergie. Son poids à l'admission à l'Unité de gériatrie est de 43 kg. Sa clairance à la créatinine calculée à son admission à l'Unité de gériatrie est de 22 ml par minute. On effectue un ajustement de ses médicaments, soit un sevrage graduel de la vancomycine et l'arrêt de la dompéridone et du lorazépam.

La période de réadaptation se passe plutôt bien, et la patiente est prête à quitter l'hôpital pour s'en aller dans une résidence pour personnes semi-autonomes. Le 15 août, elle présente des frissons et se plaint soudainement de crampes abdominales associées à des nausées. La

*Sabrina Goffin, D. Pharm., au moment de la rédaction de l'article, Sabrina Goffin était étudiante en 5<sup>e</sup> année à la Faculté de sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université de Paris V. Elle est présentement pharmacienne en officine à Paris*

*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 en gériatrie au Centre Universitaire de Santé McGill*

patiente est agitée et fait un pic fébrile à 39°C. On suspecte alors une septicémie. On lui administre 650 mg d'acétaminophène, quatre fois par jour, pour diminuer la température. Le 18 août, un second épisode de frissons et de fièvre apparaît.

Le 19 août, une échographie abdominale révèle un abcès splénique probablement associé à sa récente pancréatectomie partielle. Le 20 août, on effectue un drainage chirurgical. Aucune complication n'apparaît, et on prélève 120 ml de liquide de couleur jaune verdâtre aux fins d'analyse. En attendant les résultats biologiques et après que la patiente a reçu une consultation en infectiologie, on a commencé une antibiothérapie empirique à l'imipénem-cilastatine, par voie intraveineuse, avec une posologie de 500 mg chaque six heures, ceci en raison du large spectre d'action du produit. Outre le traitement à l'antibiotique, on a procédé au drainage de l'abcès à l'aide d'un cathéter de drainage pigtail. La patiente était cliniquement stable. Les résultats biologiques montrent alors un taux élevé de globules blancs, soit  $26,75 \times 10^9/L$ , et des phosphatases alcalines : 361 U/L.

Le 23 août, la patiente se plaint soudainement de nausées, de douleurs abdominales et d'anorexie. Elle demeure apyrétique. Le bilan biologique révèle une élévation des phosphatases alcalines, de la gamma-glutamyl-transférase, des transaminases et de la bilirubine totale (tableau I).

Le bilan étiologique effectué le 24 août comprend une tomodensitométrie abdominale des canaux biliaires : aucune anomalie du parenchyme hépatique n'est visible. La même journée, on diminue la posologie d'imipénem-cilastatine à 500 mg par voie intraveineuse, deux fois par jour, et l'antibiotique est discontinué le 31 août. L'évolution clinique de la patiente est favorable, on observe la disparition des symptômes après la diminution et l'arrêt du traitement à l'imipénem-cilastatine. Un bilan biologique effectué quelques jours après l'arrêt de

l'imipénem-cilastatine révèle le retour à la normale du bilan hépatique.

## Discussion

On a tenu l'imipénem-cilastatine pour responsable dans la survenue de l'atteinte hépatique chez notre patiente. En utilisant l'échelle de Naranjo<sup>9</sup>, un score d'imputabilité de huit (8) a été obtenu. L'état de la patiente était stable lorsque celle-ci était sous l'influence des autres médicaments administrés depuis quelques mois. Le bilan hépatique et les autres tests biologiques étant tous normaux lors de son admission à l'unité de gériatrie, ils n'ont pas été mis en cause dans la survenue de l'hépatite cholestastique.

La patiente a reçu un traitement par imipénem-cilastatine, administré à raison de 500 mg, quatre fois par jour, par voie intraveineuse, pendant quatre jours pour voir la posologie ajustée selon sa fonction rénale<sup>10</sup> à raison de 500 mg deux fois par jour pendant sept jours. On a noté une élévation des marqueurs biologiques à partir du 2<sup>e</sup> jour du traitement ; les signes et symptômes cliniques (nausées, douleurs abdominales et anorexie) quatre jours après le début du traitement. On a constaté le retour à la normale du bilan hépatique une journée après la diminution de la posologie d'imipénem-cilastatine et le total rétablissement de la patiente trois jours après l'arrêt de l'administration du médicament.

Les toxicités hépatiques médicamenteuses peuvent prendre diverses formes. La cholestase pure représente une manifestation fréquente d'une atteinte hépatique associée à un médicament. Il s'agit d'une diminution et parfois d'un arrêt total de l'écoulement de la bile à l'intérieur des canaux biliaires situés dans le foie. La production de la bile est associée à un processus complexe de transport, dans les canalicules biliaires, des anions organiques comme le glutathion, les acides biliaires, les phospholipides et le cholestérol des hépatocytes<sup>2,11</sup>.

**Tableau I : Résultats des tests de laboratoire**

| Tests                               | Valeurs normales        | 18/07 | 20/07 | 06/08 | 16/08 | 18/08 | 20/08 | 23/08 | 24/08 | 25/08 | 27/08 | 30/08 | 03/09 |
|-------------------------------------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Phosphatase alcaline                | 25-200 U/L              | 167   | 120   |       | 128   |       | 361   | 812   | 914   | 632   | 373   | 298   | 182   |
| Asparaginase aminotransférase (AST) | 6-35 U/L                | 13    |       |       |       |       |       |       | 88    |       |       |       |       |
| Alaninaminotransférase (ALAT)       | 6-45 U/L                | 13    | 12    |       | 13    |       | 25    | 95    | 66    | 39    | 20    | 12    | 8     |
| Gamma-glutamyl transférase (GGT)    | 0-40 U/L                | 66    |       |       |       |       |       | 575   |       |       |       |       |       |
| Bilirubine Totale                   | 1,7-18,9 µmol/L         | 9     | 6     |       | 10    |       | 14    | 69    | 30    | 21    | 13    | 15    | 12    |
| Globules blancs                     | 4-11,10 <sup>9</sup> /L |       |       | 8,58  | 8,20  | 11,3  | 26,75 | 16,75 | 17,26 |       | 15,53 | 10,3  | 6,70  |
| Neutrophiles                        | 1,60-7,70 nmol/L        |       |       |       |       |       | 7,26  | 10,26 | 14,93 |       | 13,54 | 8,21  | 4,64  |
| Creatinine sérique                  | 55-110 µmol/L           | 73    |       |       |       |       |       |       | 73    | 75    | 83    | 73    | 66    |

Certains médicaments et/ou leurs métabolites peuvent devenir des substrats de ces transporteurs ou les inhiber et provoquer ainsi une cholestase<sup>2</sup>. Les niveaux de transaminases sont généralement normaux ou peu modifiés avec une élévation importante des phosphatases alcalines et de la gamma glutamyl transférase. Le tableau clinique d'ictère avec prurit est souvent présent<sup>2</sup>.

L'hépatite cholestatique est associée à une augmentation des phosphatases alcalines d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale, à une augmentation du gamma-glutamyl transférase, à une élévation moindre des transaminases soit d'au moins deux fois la limite supérieure de la normalité et à une augmentation de la bilirubine totale. Le tableau clinique peut révéler des malaises, de la nausée, de l'anorexie, de la fatigue et de l'ictère avec prurit<sup>2,11</sup>. Chez notre patiente, on note des symptômes de nausées, de douleurs abdominales et d'anorexie ainsi qu'une élévation importante des phosphatases alcalines et de la gamma-glutamyltransférase.

De nombreux cas d'atteintes hépatiques ont été décrits dans la littérature médicale avec l'utilisation de l'amoxicilline-acide clavulanique<sup>4,6</sup>. Ces atteintes hépatiques sont le plus souvent de nature cholestatiques et sont habituellement bénignes. Elles touchent plus souvent les personnes âgées de plus de 60 ans ayant subi un traitement à l'amoxicilline-acide clavulanique pendant au moins une semaine. Le mécanisme d'action n'est pas encore très bien élucidé<sup>4,6</sup>. L'acide clavulanique, ou un des ses métabolites, semble être à l'origine de cette atteinte hépatique. En effet, des études ont noté l'absence d'une aggravation ou de rechute d'atteinte hépatique après l'administration de l'amoxicilline seule alors que la réintroduction de l'association amoxicilline-acide clavulanique a provoqué une récurrence des symptômes<sup>12,13</sup>. Notons que des hépatites cholestatiques ont été également associées à la prise de ticarcilline-acide clavulanique<sup>14</sup> et des modifications de tests hépatiques ainsi que l'élévation des phosphatases alcalines sont décrits avec l'association pipéracilline-tazobactam<sup>15,16</sup>.

L'hépatite cholestatique sous imipénem-cilastatine est rare. Quattropani et coll. rapportent un cas d'hépatite cholestatique chez un patient de 20 ans, qui avait reçu une dose unique de 1g de pipéracilline et de l'imipénem-cilastatine à une posologie de 500 mg, trois fois par jour pendant trois jours. On a observé une élévation des transaminases et des phosphatases alcalines ainsi qu'un ictère avec prurit, de la fatigue et de la fièvre deux semaines après qu'il a reçu son congé de l'hôpital. Le tableau clinique et biologique est revenu à la normale trois mois plus tard<sup>7</sup>. Un autre cas est celui d'une patiente de 22 ans, qui a présenté une hépatite cholestatique sous imipénem-cilastatine réversible à l'arrêt de l'administration du médicament<sup>8</sup>.

Dans le cas de notre patiente, il est difficile d'élucider spécifiquement le mécanisme de cette hépatite cholestatique. En effet, nous n'avons pas pu retenir l'hypothèse d'un mécanisme immunologique, puisque la patiente n'a pas présenté d'éruption cutanée et que les résultats biologiques ne montraient pas d'hyperéosinophilie. Aucune biopsie n'ayant été effectuée, nous ne pouvons pas entamer une étude approfondie du foie. De plus, la tomographie abdominale ne montre aucune obstruction des canaux biliaires, l'hypothèse n'est donc pas valide. Malheureusement aucune investigation supplémentaire n'a été effectuée chez cette patiente, et les seuls éléments que nous avons à notre disposition sont insuffisants pour expliquer le mécanisme exact de cet effet indésirable.

La diminution de la posologie d'imipénem-cilastatine a entraîné la normalisation de la quasi-totalité des constantes biologiques. Cette information appuie bien la corrélation qui existe entre la prise de médicament et l'atteinte hépatique. Cependant, il faut noter que la posologie de départ administrée à la patiente était inadaptée. En effet, la patiente était âgée et elle souffrait en outre d'insuffisance rénale grave avec une clairance à la créatinine à 22 ml/min. La posologie d'imipénem-cilastatine aurait dû être adaptée à notre patiente, une adaptation qui a d'ailleurs été effectuée le 24 août<sup>3</sup>. Selon la suggestion de la pharmacienne, nous avons diminué la dose d'imipénem-cilastatine à 500 mg, deux fois par jour. Le traitement antibiotique a été maintenu moyennant une surveillance régulière de la patiente et de ses constantes biologiques, car le pronostic d'un tel traitement est généralement bon. De plus, aucune étude abordant le suivi des patients souffrant de cholestase induite par un médicament n'apparaît dans la littérature médicale.

## Conclusion

L'hépatite cholestatique due à l'imipénem-cilastatine reste un effet indésirable rare puisque seuls deux (2) cas ont été rapportés dans la littérature médicale<sup>7,8</sup>. La patiente présentait plusieurs facteurs de risques qui ont favorisé la survenue de cet effet indésirable, tels que l'âge, une insuffisance rénale grave, la dose élevée d'antibiotique. De plus, cet effet est réversible, puisque la patiente a récupéré sans séquelles apparentes, mais il faut noter que cet épisode a entraîné la prolongation de son séjour à l'hôpital.

Pour toute correspondance :

Louise Mallet

Professeure titulaire de clinique

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

C.P. 6128, Succursale Centre Ville

Montréal (Québec) H3C 3J7

Téléphone : 514 343-7002

Télécopieur : 514 343-6120

Courriel : louise.mallet@umontreal.ca

## Abstract

**Objective:** To discuss a case of probable cholestatic hepatitis in an elderly patient treated with imipenem-cilastatin.

**Case Summary:** A 98-year old woman developed a splenic abscess following a recent partial pancreatectomy. A surgical drain was placed and treatment with intravenous imipenem-cilastatin was initiated at a dose of 500 mg every 6 hours. The patient deteriorated rapidly. Biochemistry analysis showed elevated alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase and transaminase. The dose of imipenem-cilastatin was decreased to 500 mg twice daily and subsequently discontinued seven days later. Biochemistry values rapidly normalized and the patient recovered without any sequelae.

**Discussion:** Cholestatic hepatitis was observed along with major elevations in alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transferase and with a minor elevation in transaminase. Clinically, patients may present with malaise, nausea, anorexia, fatigue and jaundice with pruritis. Cholestatic hepatitis is rarely observed with the use of imipenem-cilastatin. Different etiologies were entertained to explain this case, such as biliary dyskinesia or an auto-immune process.

**Conclusion:** The use of imipenem-cilastatin was deemed to have caused the hepatic complications observed in our patient. To ascertain causality, use of the Naranjo probability scale revealed a score of 8 implying likely hepatic cholestasis under treatment with imipenem-cilastatin. This rare side effect observed with the use of imipenem-cilastatin is hardly described in the medical literature but was seen to be reversible in this patient.

**Key words:** Imipenem-cilastatin, acute hepatic cholestasis, cholestasis

## Références

1. Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2006;10:207-17.
2. Mohi-ud-din R, Lwisi JH. Drug-and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004;8:95-132.
3. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995;333:1118-26.
4. Mari JY, Guy C, Beyens MN, Ollagnier M. Hépatite médicamenteuse d'apparition retardée. Évoquer le rôle de l'association amoxicilline-acide clavulanique. *Thérapie* 2000;55:699-704.
5. Gresser U. Amoxicillin: clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects: review of literature. *Eur J Med Res* 2001;6:139-49.
6. Larrey D, Vial T, Micallef A, Babany G, Morichau-Beauchant M, Michel H, et coll. Hepatitis associated with amoxicillin/clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut* 1992;33:368-71.
7. Quattropani C, Schneider M, Helbling A, Zimmermann A, Krähenbühl S. Cholangiopathy after short-term administration of piperacillin and imipenem/cilastatin. *Liver* 2001;21:213-6.
8. Schreiber C, May B. Cholestasis in imipenem/cilastatin treatment. *Z Gastroenterol* 1993;31(suppl 2):76-7.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
10. Hellinger WC, Brewer NS. Carbapenems and monobactams: imipenem, meropenem, and aztreonam. *Mayo Clin Proc* 1999;74 :420-34.
11. Russmann S, Lauterburg BH. Lésions hépatiques toxiques médicamenteuses. *Forum Med Suisse* 2002;44:1044-50.
12. Richardet JP, Mallal A, Zafrani ES, Blazquez M, Bognel JC, Campillo B. Prolonged cholestasis with ductopenia after administration of amoxicillin/clavulanic acid. *Dig Dis Sci* 1999;44:1997-2000.
13. Peroux JL, Peroux E, Jais F, Philit F, Chichmanian RM. Hépatotoxicité de l'Augmentin : responsabilité de l'acide clavulanique? A propos d'un cas. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;15:102-3.
14. Ryan J, Dudley FJ. Cholestasis with ticarcillin-potassium clavulanate. (lettre). *Med J Aust* 1992;156:291.
15. Gould IM, Ansary A, Harvey G, Douglas JG, Smith CC, Reid TM. Piperacillin/tazobactam in the treatment of serious acute soft tissue infection. *Drugs Exp Clin Res* 1991;17:187-90.
16. Kuye O, Teal J, DeVries VG, Morrow CA, Tally FP. Safety profile of piperacillin/tazobactam in phase I and III clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(suppl A):113-24.

## Standardisation de la collecte de renseignements sur les erreurs de médicaments

Denis Lebel, Gilliane Beaudet, Jocelyne Pépin, France Boucher

### Introduction

Le Comité sur les lignes directrices et standards a été créé à l'automne 2004 dans le but d'établir une méthode pour aider l'Association des pharmaciens des établissements de santé (A.P.E.S.) à prendre position sur des sujets bien précis. Une méthode a été établie permettant d'en arriver rapidement à la rédaction d'un guide de pratique. Finalement, pour tester la méthode proposée, un « Guide de pratique pour la collecte de renseignements sur les erreurs de médicaments en pharmacie » a été rédigé.

Au cours des dernières années, la collecte de renseignements sur les erreurs, en particulier sur les erreurs relatives aux médicaments, est devenue un thème d'actualité. D'un côté, ceux qui s'intéressent à la prévention ont besoin de ces données, car on sait très peu de choses sur l'ampleur du problème. Quelle est la fréquence des erreurs ? Quels sont les facteurs qui contribuent à leur apparition ou à leur prévention ? D'un autre côté, l'attention croissante accordée au thème des erreurs médicales a encouragé plusieurs entrepreneurs à tenter de vendre des solutions pour diminuer les erreurs. Bien que plusieurs de ces solutions puissent sembler logiques et efficaces, il est souvent difficile de vérifier l'efficacité de tels systèmes. Même si la diminution du nombre d'erreurs est un indicateur souhaité, celui-ci est presque impossible à utiliser à cause de la faible déclaration des erreurs mais aussi d'un manque d'uniformité dans l'utilisation de la taxonomie.

### Méthode de travail du Comité sur les lignes directrices et standards

Afin de mieux saisir la démarche du Comité, nous devons bien comprendre les définitions qui ont été retenues des termes « standard », « ligne directrice » et « guide de pratique ». Les définitions sont inspirées de celles utilisées par d'autres organismes, notamment la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH) et l'*American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP).

Un **standard** est un énoncé général entériné par le conseil d'administration de l'A.P.E.S. qui décrit le niveau de pratique souhaité et réalisable par l'ensemble des pharmaciens en établissements de santé, sans égard à leur situation géographique, à leur spécialité, à leur expérience ou à leur champ de pratique.

Une **ligne directrice** est un énoncé découlant d'un standard, qui cible un aspect spécifique de la pratique et identifie les résultats attendus au regard de cet aspect, alors qu'un guide de pratique est un document qui comporte des recommandations visant à faciliter la mise en place des mesures découlant d'une ligne directrice. Le

**Guide de pratique** est fondé sur la documentation scientifique, le jugement professionnel et l'opinion d'experts, et il vise à influencer directement la pratique. Il comporte une description détaillée des recommandations pertinentes faites au sujet d'un service, d'un programme ou d'un aspect spécifique de la pratique. Ses recommandations peuvent cibler les pharmaciens, les fournisseurs de services ou tout autre acteur ayant un rôle à jouer dans l'offre de soins et services pharmaceutiques en établissement de santé.

Le Comité sur les lignes directrices et standards s'est alors doté d'une démarche de rédaction pour son premier guide de pratique. Cette démarche structurée en huit étapes est présentée au tableau I. Celles-ci vont de l'identification d'un besoin de standardisation à la diffusion d'un guide de pratique. On a estimé à cinq le nombre de journées de travail nécessaires à la rédaction d'un guide de pratique.

### Discussion

La rédaction de la première ligne directrice s'est déroulée selon les plans préalablement tracés. Le besoin de standardisation a été identifié par le conseil d'administration de l'A.P.E.S. Les ouvrages importants des différentes associations ont été rapidement identifiés, et une attention particulière a été accordée au fait d'éviter le piège de prendre un problème trop vaste. L'objectif ciblé était la standardisation de la documentation portant sur les erreurs de médicaments. Cet objectif avait l'avantage de toucher de près les pharmaciens. Le Comité sur les lignes directrices étant composé de pharmaciens intéressés par la prévention des erreurs de médicaments, la rédaction des différents documents préalables à la consultation des experts et des membres de l'A.P.E.S. s'est faite rapidement. Un résumé des éléments clés de ce travail est présenté dans l'encadré.

---

**Denis Lebel**, B.Pharm, M.Sc, FCSHP, est adjoint aux soins pharmaceutiques, enseignement et recherche au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

**Gilliane Beaudet**, B.Pharm, DPH, est pharmacienne à la Cité de la santé de Laval

**Jocelyne Pépin**, B.Pharm, M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital général juif

**France Boucher**, B.Pharm, M.Sc., est pharmacienne et directrice générale adjointe à l'Association des pharmaciens des établissements de santé

Les auteurs sont membres du Comité sur les lignes directrices et standards de l'A.P.E.S.

**Tableau I : Étapes de rédaction d'un guide de pratique**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>ÉTAPE RÉALISÉE PRÉALABLEMENT À LA PREMIÈRE RÉUNION</b></p> <p><b>1. Identification d'un besoin de standardisation</b></p> <p>Le besoin de standardisation est identifié par les membres. Ceux-ci peuvent influencer le développement des guides de pratique de différentes façons. Les membres de l'A.P.E.S. peuvent s'adresser directement au Comité. Parallèlement, le Comité sera à l'écoute des besoins exprimés dans d'autres forums, comme dans ceux des exercices de planification stratégique ou dans d'autres activités de l'APES.</p> <p><b>2. Identification des standards et des lignes directrices</b></p> <p>Une fois le besoin de standardisation identifié, le Comité s'assurera que ce besoin est légitime et qu'il s'appuie sur des standards ou des lignes directrices d'organismes reconnus. Ces organismes peuvent être gouvernementaux, professionnels, indépendants ou sans but lucratif.</p> <p><b>PREMIÈRE RÉUNION</b></p> <p><b>3. Identification des objectifs</b></p> <p>Pour chaque besoin de standardisation exprimé, et après avoir identifié les normes et lignes directrices applicables, le Comité identifie des objectifs qui permettront de répondre, du moins partiellement, au besoin de standardisation. Le Comité sélectionnera ensuite un objectif qu'il considère réalisable à l'intérieur même des sphères d'influence des pharmaciens d'établissement. La réalisation de cet objectif permettra la rédaction d'un guide de pratique.</p> <p>Le Comité ne souhaite pas pour le moment prendre position sur des sujets controversés. Nous souhaitons concentrer nos énergies sur des objectifs circonscrits, réalisables à court terme et dont la mise en place dépend entièrement des pharmaciens.</p> <p><b>4. Travail préparatoire du Comité</b></p> <p>Une fois que le thème du Guide de pratique est choisi, le Comité identifie les « certitudes » et les « interrogations ». Les certitudes représentent des éléments qui devraient faire partie du Guide de pratique. Ces éléments s'appuient sur des données probantes. Les interrogations sont des points pour lesquels le Comité souhaite connaître l'opinion d'experts.</p> <p><b>DEUXIÈME RÉUNION</b></p> <p><b>5. Sollicitation d'opinions d'experts</b></p> <p>Le Comité identifie les principaux experts qui devraient être invités à commenter le Guide de pratique en cours de rédaction. Afin de n'oublier personne, le Comité s'efforcera d'identifier tous les intervenants concernés dans les sphères suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Législatives et normatives (OPQ, MSSS, conseiller juridique...);</li><li>• Professionnelles (pharmaciens, comités et groupes de travail, autres professionnels...);</li><li>• Éducationnelles (facultés de pharmacies, écoles d'assistants techniques...);</li><li>• Organisationnelles et communautaires (AHQ, ACMDP, SCPH, AQATP, associations de patients...);</li><li>• Fournisseurs.</li></ul> <p>La sollicitation se fait par écrit, et une réunion complémentaire pourrait permettre des présentations orales d'experts.</p> <p><b>TROISIÈME RÉUNION</b></p> <p><b>6. Rédaction d'un guide de pratique</b></p> <p>Une version de travail du Guide de pratique est rédigée. Étant donné que le Guide de pratique est fondé sur un objectif circonscrit, il devrait comporter de deux à cinq pages. Des annexes techniques peuvent toutefois y être ajoutées.</p> <p><b>QUATRIÈME RÉUNION</b></p> <p><b>7. Consultation auprès des membres de l'A.P.E.S.</b></p> <p>Les membres de l'A.P.E.S. seront ensuite consultés. Ils seront avisés par l'info-A.P.E.S. et par courrier électronique que le Guide de pratique est accessible sur le site de l'A.P.E.S. et qu'ils peuvent le télécharger pour le lire et le commenter avant son approbation par le CA de l'A.P.E.S. et sa publication dans le Pharmactuel.</p> <p><b>CINQUIÈME RÉUNION</b></p> <p><b>8. Approbation et diffusion</b></p> <p>La version finale, comportant les modifications proposées par les membres, si elles sont applicables, sera soumise au conseil d'administration pour l'approbation finale. Une fois approuvé, le Guide de pratique devrait être publié dans le Pharmactuel afin qu'il soit officialisé.</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Nous avons pris contact avec plusieurs fournisseurs lors du congrès de l'A.P.E.S. en 2004 afin de les inviter à participer à cette démarche, et tous ont donné leur accord. L'identification d'experts et d'organismes quant à elle nous a conduits au groupe Vigilance. C'est un comité d'experts et de citoyens mis sur pied pour veiller à la sécurité des soins dans le réseau de la santé et des services sociaux. Notre groupe avait l'impression que le soutien du groupe Vigilance apporté à notre projet serait un gage de succès. Une rencontre prévue à l'automne 2004, puis reportée en février 2005, a confirmé cette impression. Le groupe Vigilance nous a encouragés à leur soumettre nos travaux de façon plus officielle, sous forme de rapport. En effet, ce groupe avait déjà recommandé la constitution d'un registre national des incidents et accidents, et le début des travaux était imminent. Notre travail devait alors s'intégrer dans cet ensemble plus grand.

Cette bonne nouvelle allait toutefois mener à l'abandon de la publication du premier guide de pratique et à la collaboration de l'un des membres du Comité sur les lignes directrices et standards à un comité qui a démarré ses travaux en décembre 2005. Le Comité des utilisateurs du système d'information sur la sécurité des soins et des services (SISSS) était composé de membres provenant des différentes missions du système de santé, entre autres des centres hospitaliers (CH), des centres de santé et de services sociaux (CSSS), des centres de recherches pour le développement international (CRDI). La principale tâche du Comité consistait à proposer une taxonomie commune de la description des incidents et accidents. Cette taxonomie serait ensuite intégrée à un cadre normatif qui permettrait aux fournisseurs informatiques de développer des logiciels conformes, pouvant contribuer au registre national.

**Tableau II : Éléments retenus pour faire partie du Guide de pratique pour la collecte de renseignements sur les erreurs de médicaments en pharmacie et les recommandations du Comité SISSS**

### 1. Utilisation de la taxonomie de NCCMERP

- Afin de normaliser le vocabulaire utilisé pour la description des erreurs, le Comité a choisi de proposer une des taxonomies les plus utilisées dans les publications. Toutes les taxonomies peuvent faire l'objet d'améliorations. Toutefois, le Comité a choisi d'appliquer une seule dans son intégralité pour faciliter l'échange entre les différents sites.
- Dans son milieu, l'usager peut y ajouter des détails, mais ces ajouts doivent tous être liés à un élément existant de la taxonomie. Bien que la taxonomie soit bien détaillée, le manque de définition précise des termes peut parfois porter à confusion.
- **Décision du Comité SISSS** : la taxonomie du NCCMERP sert de base à la plupart des éléments d'information contenus dans la banque de données. Dans les sections qui permettent de décrire et d'analyser les incidents/accidents, le vocabulaire retenu inclut tous les éléments du NCCMERP. Il est intéressant de noter que la taxonomie du NCCMERP a aussi été adaptée pour décrire les causes d'erreurs de tests de laboratoire, de diète et même de soins.

### 2. Utilisation de l'échelle de gravité du NCCMERP

- Dans le but de répondre au besoin de classifier les événements selon leur gravité, nous proposons l'utilisation de l'échelle de gravité du NCCMERP. Cette échelle comporte huit (8) niveaux correspondant aux lettres de A à I.
- Décision du Comité SISSS : cette échelle de gravité a aussi été retenue.
  - 1. Absence d'erreur**  
A : Situation à risque
  - 2. Erreur sans conséquence**  
B : L'erreur n'a pas atteint le patient.  
C : L'erreur a atteint le patient, mais n'a pas eu de conséquence.  
C1 : Le patient a reçu un médicament qu'il n'aurait pas dû recevoir.  
C2 : Le patient n'a pas reçu un médicament qu'il aurait dû recevoir.  
D : L'erreur a atteint le patient et nécessite un monitoring pour confirmer qu'il n'y a pas eu de conséquence.
  - 3. Erreur entraînant une conséquence**  
E : L'erreur a atteint le patient, elle entraîne une conséquence ou y contribue, ce qui nécessite une intervention.  
F : L'erreur a atteint le patient, elle entraîne une conséquence ou y contribue, ce qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation.  
G : L'erreur a atteint le patient et entraîne une conséquence permanente.  
H : L'erreur a atteint le patient et nécessite des mesures de réanimation.
  - 4. Erreur entraînant la mort**  
I : L'erreur a atteint le patient et entraîne son décès ou y contribue.

### 3. Utilisation des 54 étapes du circuit du médicament

- L'annexe 1 du rapport sur les systèmes automatisés et robotisés utilisés pour la distribution des médicaments dans les établissements de santé présente un vocabulaire qui permet de décrire toutes les étapes liées au circuit du médicament, allant de sa sélection au formulaire local jusqu'à son administration au patient.
- Nous croyons que le vocabulaire utilisé dans cette annexe permet de normaliser la façon d'identifier les étapes en cause dans la détermination de l'origine d'une erreur relative à un médicament.
- Décision du Comité SISSS : l'utilisation des 54 étapes du circuit du médicament pour décrire les étapes ayant mené à une erreur de médicament est retenue.

### 4. Proposer une structure de banque de données qui pourrait être incluse dans les appels d'offres pour des systèmes informatisés de gestion en pharmacie afin de normaliser les données et le vocabulaire

- Cette proposition était basée sur le fait qu'un registre national basé sur le formulaire AH-223 serait très incomplet pour l'analyse des erreurs liées aux médicaments.
- Le Comité SISSS a choisi de faire siennes les recommandations de notre comité, ce qui signifie que le registre national présentera cette même qualité d'information. La Sogique développera un cadre normatif qui permettra, à qui le souhaite, de développer un logiciel pouvant alimenter le registre national.

SISSS : Système d'information sur la sécurité des soins et des services

NCCMERP : National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Preventing

Cette tâche, très complexe, a été réalisée sur une période de près d'un an avec des rencontres de travail presque hebdomadaires du Comité ou de groupes de travail. Dans le cadre des activités du Comité, nous avons proposé une refonte du formulaire de déclaration des incidents et accidents (AH-223) afin de mieux répondre aux besoins des différents professionnels de la santé. Les changements proposés permettront désormais de fournir une information complète sur les erreurs de médicaments. De plus, le formulaire de déclaration ne comportera désormais plus d'éléments d'analyse. Ces derniers feront maintenant par-

tie d'un formulaire complémentaire. Un troisième formulaire permettra de donner des renseignements sur le processus de divulgation de l'erreur au patient ou à la famille. Enfin, différentes versions du formulaire de déclaration ont été préparées selon la mission des établissements. Les incidents et accidents qui surviennent dans un centre jeunesse sont en effet très différents de ceux qui surviennent dans un centre hospitalier.

Dans le cadre de ces activités, toutes les recommandations que le Comité sur les lignes directrices et standards

avaient faites ont été retenues (Tableau II). En ce sens, il s'agit d'un succès, et cela, même si la démarche ne se solde pas par la publication d'un guide de pratique.

Où se situent les résultats concrets de tous ces efforts ? Au moment où vous lirez ces lignes, les nouveaux formulaires de déclaration des effets indésirables seront probablement dans vos hôpitaux. Jusqu'à quel point ressembleront-ils à ceux que nous avons proposés ? Ceux qui les mettront en place seront-ils tentés d'y ajouter des éléments, comme la déclaration des infections nosocomiales et des événements liés à l'utilisation des produits sanguins ? Respecteront-ils les différentes versions des formulaires que nous avons proposées pour les adapter aux diverses missions ? Nous découvrirons les réponses à ces questions en même temps que vous !

Il est aussi prévu que le registre national des incidents et accidents soit mis en place au cours de 2007. Une question importante demeure néanmoins en suspens. Quelle est l'intention du Ministère quant à l'utilisation du registre ? Celui-ci sera-t-il utilisé à des fins de recherche et de prévention ou sera-t-il utilisé pour présenter au public un indicateur imparfait de la qualité des soins offerts dans nos différents établissements ? Nous avons à plusieurs reprises recommandé, comme tous les spécialistes en gestion des risques, que les données ne soient jamais utilisées comme indicateurs, étant donné la proportion importante des incidents et accidents non déclarés. Tout le monde sait bien que la meilleure façon de réduire le nombre d'erreurs, c'est de cesser de les déclarer ! Qu'advient-il de cette recommandation ? Cela aussi, nous le découvrirons en même temps que vous.

## Conclusion

La rédaction du Guide de pratique de notre comité n'a pu être menée à terme dans le cadre de notre projet. Cependant, la méthode de rédaction a pu être expérimentée. La consultation d'organismes externes a permis l'intégration de nos recommandations dans un travail à plus large échelle, ce qui est en soi très satisfaisant. Toutefois, nous aurions vraiment souhaité pouvoir appliquer la méthode complète et publier notre premier guide de pratique. La consultation auprès des membres et des fournisseurs nous tenait à cœur et a dû être escamotée dans ce contexte. De plus, la diffusion de nos travaux a été considérablement retardée, car la rédaction s'est terminée au printemps 2005. Un autre élément préoccupant est l'incertitude quant au contenu final du formulaire et du logiciel. En effet, une fois les recommandations de notre comité faites, il n'y a pas moyen de garantir ce qu'il en adviendra. En attendant, si au moment de lire ces lignes, le registre national n'est pas encore constitué, vous pouvez toujours utiliser la taxonomie du Conseil de coordination national pour la déclaration et la prévention des erreurs liées au médicament (NCCMERP), son échelle de gravité et les 54 étapes du circuit du médicament pour répertorier vos erreurs médicamenteuses.

## Remerciements

Les auteurs remercient Martin Franco, pharmacien à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et Marie-Claude Poulin, pharmacienne à la Direction de la gestion de l'information et de la qualité-performance au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Pour toute correspondance :

Denis Lebel

Département de pharmacie

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4931

Télécopieur : 514 345-4820

Courriel : denis.lebel.hsj@ssss.gouv.qc.ca

## Abstract

The committee on standards and guidelines was created in fall 2004 with the purpose of establishing a method to help the Association des pharmaciens des établissements de santé (APES) to take a stance on specific topics. One method was implemented and a practical user guide was quickly prepared. Finally, a « Guide de pratique pour la collecte de renseignements sur les erreurs de médicaments en pharmacie » was prepared to test the proposed method.

In the last few years, the collection of information on errors and specifically on medication errors has become a current event. On one side, those interested in preventing errors need the data because little is known with respect to the actual scope of the problem. What is the frequency of errors? What are the factors that contribute to their occurrence or their prevention? Conversely, the increasing attention paid to the medical errors theme has encouraged many entrepreneurs to develop for-profit error-reducing systems. Although these solutions can seem logical and efficient, it is often difficult to verify the efficacy of such systems. Despite having a reduced number of errors as the desired indicator, it is almost impossible to use because of the low rate of error reporting but also because of the lack of uniformity in the use of the error classification scheme.

## Références

1. Groupe Vigilance. Groupe Vigilance sur la santé et la sécurité des soins. [cité le 20 décembre 2006]; <http://www.msss.gouv.qc.ca/ministere/vigilance/index.php> (site visité le 16 décembre 2006).
2. NCC MERP. Taxonomy of Medication Errors. [cité le 20 décembre 2006]; <http://www.nccmerp.org/pdf/taxo1999-05-14.pdf> (site visité le 16 décembre 2006).
3. Les systèmes automatisés et robotisés utilisés pour la distribution des médicaments dans les établissements de santé au Québec. Rapport et recommandations du groupe de travail. Direction générale de la planification stratégique, de l'évaluation et de la gestion de l'information, Direction générale du personnel réseau et ministériel. Avril 2005. [cité le 20 décembre 2006]; <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documenta-tion/2005/05-719-01> (site visité le 16 décembre 2006).

## Résumés et communications scientifiques écrites : la pointe de l'iceberg

*Sonia Prot-Labarthe, Jean-François Bussières, Denis Lebel*

### Résumé

**Objectif :** Cet article vise à décrire la démarche entreprise par l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique du Département de pharmacie pour encourager la rédaction et la soumission de résumés à des congrès pharmaceutiques et pour situer cette démarche dans la vie universitaire d'un centre tertiaire.

**Mise en contexte :** De nombreux facteurs découragent les pharmaciens qui désirent rédiger et soumettre des communications écrites courtes, comme des résumés de 200 à 300 mots, dans le cadre d'un congrès scientifique. Afin de soutenir les pharmaciens de notre département, nous avons mis en place, depuis 2002, une unité de recherche en pratique pharmaceutique pour favoriser la coordination des activités de recherche évaluative et clinique, la rédaction et la soumission de communications écrites courtes ou longues. La gestion des projets se fait par l'intranet.

**Conclusion :** Cet article décrit la démarche de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique du Département de pharmacie du CHU Sainte-Justine visant à encourager la rédaction et la soumission de résumés à des congrès pharmaceutiques. Cette démarche comprend la production d'un tableau de bord des activités d'enseignement, la gestion des projets de recherche par l'entremise d'un intranet et la rédaction de politiques et procédures afin de faciliter la production de matériel et une veille électronique des événements scientifiques.

**Mots clés :** résumé, congrès, formation continue

### Introduction

Dans le rapport canadien sur la pharmacie hospitalière de 2003-2004, on rapporte que le nombre moyen de communications scientifiques écrites par les pharmaciens et révisées par les pairs était de 2,6 par département de pharmacie pour l'exercice financier de 2003-2004, ce nombre étant plus élevé dans les établissements à vocation d'en-

seignement (6,1) que dans les établissements sans vocation d'enseignement (0,5)<sup>1</sup>. Au Québec, on a recensé manuellement plus de 420 résumés (aussi appelés *abstracts*) acceptés et publiés dans le *Pharmactuel* de janvier 1993 à décembre 2005, qui ont de plus fait l'objet de la présentation d'une affiche (aussi appelés *posters*) au congrès annuel des pharmaciens d'établissements de santé du Québec. Au CHU Sainte-Justine, les pharmaciens qui participent à des activités de formation continue à l'extérieur du Québec sont invités à rédiger un résumé et à le soumettre au congrès ciblé<sup>2</sup>. De plus, au retour de l'activité, chaque pharmacien doit établir un bilan à usage interne de la formation continue aux fins de remboursement et de mise à jour de son dossier professionnel. La présentation d'un résumé par le pharmacien qui participe à un congrès est encouragée dans le cadre de la démarche visant à compléter le bilan de formation. L'objectif de cet article consiste à décrire la démarche entreprise par l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique du Département de pharmacie visant à encourager la rédaction et la soumission de résumés à des congrès pharmaceutiques et à situer cette démarche dans la vie universitaire d'un centre tertiaire.

### Description de la problématique

De nombreux facteurs découragent les pharmaciens qui désirent rédiger et soumettre des communications écrites

*Sonia Prot-Labarthe, D. Pharm., est assistante de recherche au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine*

*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 Centre hospitalier universitaire 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, enseignement et recherche au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine*



**MERCK FROSST**

Découvrir toujours plus  
Vivre toujours mieux.

Merck Frosst est fière d'accorder son soutien à la publication des *Chronique de Gestion* de PHARMACTUEL.

**Tableau I : Tableau de bord des activités d'enseignement au CHU Sainte-Justine**

| PARAMÈTRES                                                                               | 1996-1997 | 1997-1998 | 1998-1999 | 1999-2000 | 2000-2001 | 2001-2002 | 2002-2003 | 2003-2004 | 2004-2005 | 2005-2006 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Étudiants – assistance technique (nombre de jours-présence)                              | ND        | ND        | ND        | 80        | 45        | 60        | 75        | 90        | 160       | 735       |
| Étudiants stages - Ordre des pharmaciens du Québec (nombre de jours-présence)            | ND        | ND        | ND        | 60        | 120       | 120       | 105       | 90        | 90        | 60        |
| Étudiants B. Pharm. (nombre de jours-présence)                                           | 280       | 420       | 480       | 420       | 315       | 280       | 350       | 350       | 420       | 455       |
| Étudiants M.Sc. (nombre de jours-présence)                                               | 260       | 336       | 680       | 750       | 505       | 740       | 860       | 700       | 700       | 900       |
| Étudiants – projet carrière Été (nombre de jours-présence)                               | 0         | 0         | 27        | 175       | 357       | 144       | 210       | 200       | 200       | 200       |
| Étudiants étrangers (nombre de jours-présence)                                           | 0         | 80        | 0         | 45        | 25        | 120       | 480       | 420       | 590       | 910       |
| Nombre de publications                                                                   | ND        | 28        | 29        | 29        | 27        | 26        | 17        | 38        | 59        | 59        |
| Nombre de résumés (abstracts)                                                            | ND        | ND        | ND        | ND        | ND        | 6         | 13        | 17        | 17        | 17        |
| Nombre d'heures d'enseignement magistral donné à l'Université de Montréal                | ND        | ND        | ND        | 321       | >300      | 357       | 387       | 379       | 437       | 464       |
| Nombre de conférences externes                                                           | ND        | ND        | ND        | 15        | 11        | ND        | 7         | 23        | 46        | 45        |
| Journée de pharmacothérapie (Nombre de participants)                                     | 80        | 170       | 270       | 300       | ~150      | 175       | 160       | 200       | 200       | ~180      |
| Réunions scientifiques internes organisées par le Département de pharmacie (1 h/réunion) | ND        | ND        | ND        | ND        | ND        | 40        | 29        | 28        | 51        | 41        |

ND : non disponible

courtes, comme les résumés de 200 à 300 mots, dans le cadre d'un congrès scientifique. Parmi les facteurs expliquant la faible quantité de publications, on note la surcharge de travail, la difficulté de rédiger dans une autre langue que le français, l'absence de soutien administratif pour la collecte et l'analyse de données, l'accès limité à des données originales dans la pratique du pharmacien, les délais et les coûts liés à la confection et l'impression de l'affiche, la méconnaissance des outils informatiques et des échéanciers pour la soumission de résumés. L'identification de ces facteurs est tirée de l'expérience pratique. On croit à tort que seuls les résultats issus de la recherche clinique peuvent intéresser les associations pharmaceutiques. Il ne faut pas négliger les études observationnelles et descriptives, qui permettent, notamment, de présenter un profil de la pratique pharmaceutique dans son milieu, un profil de la clientèle traitée, un mode de fonctionnement, d'enseignement ou d'intervention. Dans la documentation, on recense d'autres facteurs complémentaires qui contribuent à décourager la soumission de résumés et surtout leur publication sous forme d'articles, notamment le fait que les résultats obtenus sont négatifs ou statistiquement non significatifs, que la taille de l'échantillon est insuffisante et que le recrutement est encore en cours, que des résultats similaires ont déjà été publiés, etc.<sup>3</sup>

Bien que la qualité des résumés soit variable et qu'il ne faille pas considérer ces résumés comme des données

probantes, il faut encourager la rédaction et la soumission de résumés comme témoignages de la pratique pharmaceutique. Environ la moitié des résumés soumis et acceptés ne font pas l'objet d'une publication sous forme d'articles courts ou longs, compte tenu que le processus d'évaluation et de sélection des résumés est généralement moins sévère que le processus pour les articles, que les auteurs ne terminent pas la rédaction d'un article ou que l'article soumis est refusé par un ou plusieurs comités éditoriaux de périodiques<sup>4</sup>. L'amélioration de la qualité des périodiques scientifiques a entraîné l'obligation de soumettre des résumés structurés (objectif, méthode, résultat, conclusion) comportant de quatre (4) à dix (10) sous-titres selon le cas<sup>5,6</sup>. Des évaluations longitudinales de la qualité des résumés soumis et acceptés pour être publiés démontrent une amélioration de la qualité au fil des deux dernières décennies<sup>5</sup>.

### Résolution de la problématique

Le Département de pharmacie du CHU Sainte-Justine met à jour un tableau de bord de ses activités. Il met notamment en perspective les activités d'enseignement, y compris les communications écrites. Depuis 1996, on note une progression de ces activités, qui n'est pas étrangère aux outils de soutien mis en place progressivement. Nul doute que la participation active des étudiants de 1<sup>er</sup> et de 2<sup>e</sup> cycle et des étudiants étrangers a contribué largement à cette productivité. Le tableau I présente un extrait du

tableau de bord du Département au 31 mars 2006, illustrant les activités d'enseignement.

Afin de soutenir les pharmaciens de notre département, nous avons mis en place, depuis 2002, une unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) pour la coordination des activités de recherche évaluative et clinique, la rédaction et la soumission de communications écrites courtes (résumés, et affiches si les résumés soumis sont acceptés) ou longues (articles). La gestion des projets se fait par l'intranet. Chaque fiche de projet comporte un titre, les noms des collaborateurs, le degré de priorité, la mention de l'équipe, les échéanciers, l'acronyme du projet et un hyperlien vers un répertoire structuré de la documentation. Chaque projet comporte une structure uniforme de répertoires, soit documentation, méthode, données, communication, présentation, rencontre, résumé, affiche, article et autres. De plus, la fiche intranet pointe vers un accès au journal de bord électronique, qui permet la facturation du temps réel passé par tous les collaborateurs au projet. Le journal de bord permet de consigner les principales dates, notamment : date de début, date de collecte, la date et le lieu de soumission du résumé, la date et le lieu de présentation de l'affiche, la date et le lieu de soumission de l'article, la date et le lieu du refus faisant suite à la soumission, la date et le lieu de publication, etc. Le libre accès à l'ensemble des projets, de la documentation et des succès ou refus est donné à tous les membres du Département de pharmacie, ce qui donne aux pharmaciens et aux étudiants de nombreux exemples susceptibles de soutenir leurs propres initiatives. Le 30 novembre 2006, on comptait une cinquantaine de projets en cours. De plus, nous archivons une version électronique de tous les résumés, affiches (format .jpg ou .pdf) et articles publiés dans l'intranet, qu'on peut consulter par auteur et par équipe de soins.

Certains établissements de santé sont dotés d'un service interne d'édition scientifique, s'occupant également de la mise en page et de l'impression des affiches. Il est toujours possible de recourir à leurs services, en tenant compte des délais minimums de réalisation et d'impression. Cependant, dans une perspective d'enseignement, il est souhaitable que les étudiants mènent à terme leur démarche scientifique en rédigeant et en concevant leurs affiches. De plus, cette autonomie peut accroître la maîtrise des délais et l'uniformisation de la mise en page des affiches issues d'un même service. C'est pourquoi, outre l'usage de l'intranet, nous nous sommes initiés à la maîtrise d'un logiciel de gestion graphique (Microsoft Publisher®, 2002 – Seattle, OR) afin d'être en mesure de concevoir graphiquement une affiche. Bien que les graphistes utilisent des logiciels plus puissants (p.ex. Quark express®), Publisher est moins coûteux, plus accessible aux profanes et donne des résultats acceptables. Nous devons néanmoins éviter le monopole de la connaissance et nous assurer que le personnel de soutien du Département de pharmacie (p.ex. secrétariat) maîtrise

le logiciel tout autant que les étudiants, assistants de recherches, résidents et pharmaciens.

Afin de faciliter la réalisation d'une affiche à la suite de l'acceptation d'un résumé, nous avons rédigé des politiques et procédures accessibles à la section « membre » du Pharmactuel. Le tableau II présente une démarche de veille électronique pour la soumission de résumés devant être affichés à des congrès de pratique pharmaceutique en établissement de santé.

De plus, on retient de ces politiques et procédures quelques astuces pour la réalisation de l'affiche.

1. Il est important de se renseigner sur la largeur du rouleau d'impression de l'éditeur pour rentabiliser la mise en page et éviter la perte de papier, surtout si l'on imprime plusieurs affiches chaque année.
2. Il faut respecter les règles du Département de communication de l'hôpital pour l'utilisation du logo et de certains éléments de signature visuelle. Pour ce faire, il est souhaitable d'utiliser des logos officiels en haute définition ou des images de type vectoriel (.eps ou .wmf) si elles sont disponibles.
3. La taille minimale suggérée pour les caractères est de 30 à 36 points pour permettre une bonne lisibilité de l'affiche. On privilégie les tableaux et les figures pour la présentation des résultats.
4. Le fichier final expédié par courrier électronique à l'imprimeur devrait être converti en format .tif avec une résolution de 150 dpi. Cette résolution est la meilleure possible si on tient compte des limites de la version actuelle de Publisher. Idéalement, un format .tif de 300 dpi serait préférable. La conversion en .tif permet de créer un fichier d'image qui ne peut être modifié à l'écran par l'imprimeur et qui n'altère pas la qualité de l'image.

Nous avons remplacé la sollicitation à la carte des imprimeurs par un bon de commande ouvert, issu d'un appel d'offre verbal auprès de trois fournisseurs. Une entente prévisible, des délais et tarifs connus peuvent accélérer le traitement de la demande d'impression. Ainsi, une affiche d'environ un (1) mètre sur deux (2), imprimée en quatre (4) couleurs peut coûter entre 100 et 150 \$ la pièce, livraison incluse.

Enfin, il est important d'assurer une veille électronique des congrès, des dates de tombée pour la soumission des résumés et des dates de tenue des séances d'affichage. La collaboration du personnel de soutien peut aider une équipe de pharmaciens à ne pas manquer ces belles occasions de favoriser le rayonnement de nos établissements et les échanges de connaissances.

## Conclusion

Cet article décrit la démarche entreprise par l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique du Département

**Tableau II : Veille suggérée pour la soumission de résumés à afficher lors des congrès de pratique pharmaceutique en établissements de santé**

| Sociétés savantes<br>Pays<br>URL                                                           | Congrès                                        | Mois cible de tenue du congrès | Mois cible de soumission des abrégés | Indexation des résumés                                  | Contenu du résumé             | Format de l'affiche |       |          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|-------|----------|
|                                                                                            |                                                |                                |                                      |                                                         |                               | H (m)               | L (m) | Format   |
| FIP                                                                                        | Annual congress                                | Septembre                      | Avril                                | Site Internet                                           | 1700 caractères               | 2                   | 0,85  | ND       |
|                                                                                            | Pharmaceutical Sciences World Congress         | Avril                          | Décembre                             |                                                         |                               |                     |       |          |
| ASHP<br>ÉUA<br><a href="http://www.ashp.org">www.ashp.org</a>                              | Midyear                                        | Décembre                       | Juin*                                | International<br>Pharmaceutica<br>l Abstracts           | 400 mots<br>O-M-R-C           | 1,06                | 2,29  | Paysage  |
|                                                                                            | Summer meeting                                 | Juin                           | Janvier                              |                                                         |                               |                     |       |          |
| ACCP<br>ÉUA<br><a href="http://www.accp.com">www.accp.com</a>                              | Spring Practice and Research Forum             | Avril                          | Novembre*                            | Pharmacothera<br>py                                     | 300 mots<br>O-M-R-C           | ND                  | ND    | ND       |
|                                                                                            | ACCP Annual Meeting                            | Octobre                        | ND                                   |                                                         |                               |                     |       |          |
| PPAG<br>ÉUA<br><a href="http://www.ppag.org">www.ppag.org</a>                              | Pediatric Pharmacy Conference & Annual Meeting | Septembre                      | Mai                                  | Journal of<br>Pediatric<br>Pharmacy and<br>Therapeutics | 400 mots<br>I-M-R-C           | ND                  | ND    | ND       |
|                                                                                            |                                                |                                |                                      |                                                         |                               |                     |       |          |
| ESCP<br>Europe<br><a href="http://www.escpweb.org/site/cms/">www.escpweb.org/site/cms/</a> | Annual European Symposium                      | Octobre                        | Juillet                              | Pharmacy<br>World Science                               | 350 mots<br>O-M-C-V-<br>R-C-B | 2                   | 1     | Portrait |
|                                                                                            | Spring Conference                              | Mai                            | Janvier                              |                                                         |                               |                     |       |          |
| CSHP<br>Canada<br><a href="http://www.csHP.ca">www.csHP.ca</a>                             | Professional Practice Conference               | Janvier                        | Octobre                              | Canadian<br>Journal of<br>Hospital<br>Pharmacists       | 300 mots<br>I-O-M-R-C         | 1,11                | 2,29  | Paysage  |
|                                                                                            | Annual General Meeting                         | Août                           | ND                                   |                                                         |                               |                     |       |          |
| A.P.E.S.<br>Québec<br><a href="http://www.ape.squebec.org">http://www.ape.squebec.org</a>  | Congrès annuel                                 | Mars                           | Janvier                              | Pharmactuel                                             | 250 mots<br>O-M-R-C           | 1,22                | 2,44  | Paysage  |

\*Le délai pour la soumission de résumés provenant de travaux d'étudiants ou de résidents peut être différent.

I=Introduction, O=Objectif, M=Méthode, C=Contexte, V=Variables principales, R=Résultats, C=Conclusion, B=Références bibliographiques  
 Acronymes des organismes :  
 PPAG : Pediatric Pharmacy Advocacy Group  
 ESCP: European Society of Clinical Pharmacy  
 CSHP : Canadian Society of Hospital Pharmacists  
 A.P.E.S. : Association des pharmaciens d'établissements de santé du Québec  
 ND = information non disponible

L = largeur  
 H = hauteur

de pharmacie du CHU Sainte-Justine pour encourager la rédaction et la soumission de résumés à des congrès pharmaceutiques. Cette démarche comprend la production d'un tableau de bord des activités d'enseignement, la gestion des projets de recherche par l'entremise d'un intranet et la rédaction de politiques et procédures afin de faciliter la production de matériel et une veille électronique des événements scientifiques.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières

Chef du Département de pharmacie

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

## Remerciements

Soulignons la contribution de Laurence Spiesser et de Bénédicte Coureau, assistantes de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique à la mise en place de la gestion structurée des projets au moyen de l'intranet.

## Abstract

**Objective:** The purpose of this article is to describe the approach used by the Pharmacy department's Pharmacy Practice Research Unit to foster the writing-up and submission of abstracts to pharmacy conferences and, to promote use of this approach within a tertiary care university hospital.

**Context:** Many factors, including abstracts that are required to be only 200-300 words, actively discourage pharmacists that want to write and submit short communications to scientific conferences. In order to support the pharmacists of our department, we have established, since 2002, a research unit in pharmacy practice to foster clinical and qualitative research initiatives, the writing-up and submission of written long or short communications. Projects are managed via the internet.

**Conclusion:** This article describes the approach that was undertaken by the Pharmacy Practice Research Unit of the Pharmacy department of the CHU Sainte-Justine to encourage the writing-up and submission of abstracts to pharmacy conferences. The use of a journal to record teaching activities was introduced, the management of research projects via the use of an intranet was undertaken, and policies and procedures were developed to facilitate the production of documents and online surveillance of scientific events.

**Key Words:** abstract, conference, continuing education.

## Références

1. McKerrow R, Bussières J, Johnson N, MacGregor P, Hall K, Lefebvre P, et coll. Rapport annuel 2003-2004: Sondage sur les pharmacies hospitalières canadiennes. Prestation sécuritaire de soins et utilisation des médicaments. [cité le 2005-01-31]; [http://www.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/2004\\_Report/f59.pdf](http://www.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/2004_Report/f59.pdf) (site visité le 24 janvier 2007).
2. Bussières J, Lebel D. Pour une formation basée sur des preuves. *Pharmactuel* 2002;35:175-9.
3. Callahan ML, Wears RL, Weber EJ, Barton C, Young G. Positive-outcome bias and other limitations in the outcome of research abstracts submitted to a scientific meeting. *JAMA* 1998;280:254-7.
4. Miguel-Dasit A, Marti-Bonmati L, Sanfeliu P, Aleixandre R. Scientific papers presented at the European Congress of Radiology 2000: publication rates and characteristics during the period 2000-2004. *Eur Radiol* 2006;16:445-50.
5. Wong HL, Truong D, Mahamed A, Davidian C, Rana Z, Einarson TR. Quality of structured abstracts of original research articles in the British Medical Journal, the Canadian Medical Association Journal and the Journal of the American Medical Association: a 10-year follow-up study. *Curr Med Res Opin* 2005;21:467-73.
6. Taddio A, Pain T, Fassos FF, Boon H, Ilersich AL, Einarson TR. Quality of nonstructured and structured abstracts of original research articles in the British Medical Journal, the Canadian Medical Association Journal and the Journal of the American Medical Association. *CMAJ* 1994;150:1611-5.

## Les complications néonatales liées aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine

Brigitte Martin

### Présentation d'un cas

Le pédiatre de votre hôpital vous demande le suivi recommandé pour un nouveau-né dont la mère a reçu du citalopram, pendant toute la grossesse, pour soigner un trouble anxieux. Doit-on mettre l'enfant sous observation ? Un moniteur d'apnée est-il nécessaire ?

### Introduction

La paroxétine mise à part, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), y compris le citalopram, ne comportent pas de risques tératogènes selon les données actuelles<sup>1</sup>. Cependant, au cours des dernières années, Santé Canada a émis des avis informant la population des complications potentielles pour les nouveau-nés exposés aux ISRS à la fin de la grossesse<sup>2,3</sup>. Ces avis ont semé le doute quant à la conduite à tenir à l'approche de l'accouchement pour les femmes sous traitement durant la grossesse et, parallèlement, au suivi à effectuer chez les nouveau-nés exposés.

Cet article vise à faire le point sur les complications néonatales liées aux ISRS, à mettre en perspective les risques néonataux et à émettre des recommandations pour le suivi des enfants.

### Incidence des complications

Plusieurs études de cohorte ont été menées pour préciser le risque de complications néonatales dues à la prise d'ISRS. En 2005, une méta-analyse a recensé neuf études portant sur plus de 1000 nouveau-nés ayant été exposés au médicament à la fin de la grossesse<sup>4</sup>. Malgré l'hétérogénéité des devis de recherche, les chercheurs ont dégagé un risque de complications néonatales augmenté de trois fois (risque relatif (RR) 3,0 [IC95 % 2,0-4,4]) et un risque d'admission en soins spécialisés augmenté de près de trois fois (RR 2,6 [IC95 % 1,4-4,7]). En termes absolus, on estime que 20 à 30 % des nouveau-nés exposés au médicament vont présenter des signes de nature et de gravité variées<sup>5</sup>.

### Présentation des signes néonataux

Les symptômes respiratoires et centraux sont prédominants, avec un risque relatif de difficultés respiratoires de 2,3 (IC95 % 1,6-3,2) et un risque relatif de convulsions de 4,1 (IC95 % 1,5-11,0)<sup>4</sup>. Une étude rétrospective récente décrit également surtout des signes respiratoires (tachypnée, tirage), centraux (trémulations, irritabilité, hyper ou hypotonie) et parfois digestifs. Bien qu'elles aient été

observées quelques fois dans ces études, les apnées ne font pas partie des signes spécifiques associés aux ISRS.

Fait important, les signes observés sont peu graves et passagers pour la grande majorité des enfants exposés<sup>4</sup>. Dans l'étude citée plus haut, les signes survenaient dès la première journée chez tous les enfants mais persistaient rarement, 75 % des enfants nés à terme ne présentaient plus de signes après trois jours<sup>6</sup>.

Il est plus rare de constater l'existence de signes graves. Une étude de cas-témoins a montré une association entre l'exposition à un ISRS après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse et l'hypertension pulmonaire néonatale (rapport de cote (RC) 6,1 [IC95 % 2,2-16,8])<sup>5</sup>. Cette relation n'est basée que sur un petit nombre d'enfants. Le risque absolu d'hypertension pulmonaire demeure faible et touche moins de 1 % des enfants exposés au médicament.

Dans les études suffisamment détaillées de la méta-analyse de 2005, un seul enfant a été intubé sur les 313 enfants exposés au médicament, ce qui confirme la probable faiblesse du risque de complications respiratoires graves<sup>4</sup>.

### Facteurs de risque et étiologie

Les facteurs de risque pour les complications néonatales sont encore mal définis. Le devis des études ne permet pas de dissocier l'effet des médicaments des effets de la condition psychiatrique maternelle. On a parfois laissé entendre que la polythérapie maternelle était mise en cause : dans une étude, les enfants exposés à la fois à la paroxétine et à une benzodiazépine présentaient plus de complications néonatales que ceux exposés à la paroxétine seule<sup>7</sup>. À ce jour, l'hypothèse d'une relation dose-réponse, bien qu'elle soit plausible, n'a pas été confirmée. La paroxétine a souvent été incriminée : son affinité pour les récepteurs muscariniques pourrait, entre autres, contribuer aux complications observées<sup>4</sup>. Des complications ont cependant été rapportées en présence de tous les ISRS. Finalement, la prématurité pourrait être un facteur aggravant : dans une série, tous les prématurés ont

---

**Brigitte Martin**, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne et responsable du Centre IMAGE – Info-médicaments en allaitement et grossesse au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

présenté des signes qui pourraient être liés à l'exposition anténatale à un ISRS<sup>6</sup>. L'immaturité des systèmes respiratoire et central pourrait prédisposer ces enfants aux complications.

L'étiologie des complications est sujet à controverse. Les premiers observateurs avaient suggéré l'idée d'un syndrome de retrait comparable à celui des adultes cessant abruptement leur antidépresseur. Cependant, la survenue précoce des complications après la naissance, la durée limitée des signes et les données pharmacocinétiques laissent davantage penser à une toxicité sérotoninergique<sup>4,8</sup>. Cette hypothèse, sans faire l'objet d'un consensus, est maintenant admise par la communauté scientifique. On devrait donc utiliser de préférence les termes « complications » ou « signes » néonataux liés aux antidépresseurs plutôt que les expressions « retrait » ou « sevrage » néonatal, qui ne traduisent probablement pas la réalité observée.

## Traitement

Pour le moment, on recommande seulement les approches non pharmacologiques (emmaillotement, petits boires hypercaloriques, environnement calme). Les traitements symptomatiques appropriés doivent être envisagés dans les cas plus rares de complications graves. Les outils habituels de suivi, comme l'échelle de Finnegan, conçue pour le sevrage néonatal aux opiacés, s'avèrent peu utiles pour les complications liées aux ISRS<sup>9</sup>.

## Conclusion et réponse au cas

Les complications néonatales liées aux ISRS se présentent chez 20 à 30 % des enfants. Elles débutent dans les premières heures de vie, et sont généralement peu graves et passagères. La surveillance usuelle des nouveau-nés est suffisante, et le monitoring des apnées n'est pas nécessaire selon les données actuelles. Les complications plus graves touchent moins de 1 % des enfants exposés au médicament. Les études actuelles ne justifient probablement pas l'arrêt du traitement antidépresseur chez une femme dont l'état de santé psychiatrique nécessite un traitement pharmacologique.

Pour toute correspondance :

Brigitte Martin

Pharmacienne

Responsable du Centre IMAGE – Info-médicaments en allaitement et grossesse

CHU Sainte-Justine

3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4972

Courriel : [brigitte\\_martin@ssss.gouv.qc.ca](mailto:brigitte_martin@ssss.gouv.qc.ca)

## Références

1. Kalra S, Born L, Sarkar M, Einarson A. The safety of antidepressant use in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:273-84.
2. Santé Canada. Avis au sujet d'effets indésirables possibles des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine et autres antidépresseurs sur le nouveau-né, [En ligne]. [http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2004/2004\\_44\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2004/2004_44_f.html) (site visité le 3 octobre 2006).
3. Santé Canada. Lien entre les nouveaux antidépresseurs et un trouble pulmonaire grave chez le nouveau-né, [En ligne]. [http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006\\_11\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_11_f.html) (Page consultée le 3 octobre 2006).
4. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, et coll. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 2005;293:2372-83.
5. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et coll. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579-87.
6. Ferreira E, Carceller AM, Agoué C, Martin B, St-André M, Francoeur D, et coll. Effects of SSRIs and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. *Pediatrics* 2007;119:52-9.
7. Oberlander TF, Misri S, Fitzgerald CE, Kostaras X, Rurak D, Riggs W. Pharmacologic factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry* 2004;65:230-7.
8. Isbister GK, Dawson A, Whyte IM, Prior FH, Clancy C, Smith AJ. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome or actually serotonin syndrome? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F147-8.
9. Boucher N, Bairam A, Beaulac-Baillargeon L. Evaluation of clinical presentation in neonates exposed to antidepressants in late pregnancy [résumé]. *Birth Def Res part A* 2006;76:322.