

***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

Pharmactuel : direction indexation

Julie Méthot

Je profite de la nouvelle année pour offrir mes vœux à tous les lecteurs du *Pharmactuel*. Que 2008 voie l'accomplissement de vos projets les plus chers.

C'est avec enthousiasme que j'ai accepté le mandat de rédactrice en chef du *Pharmactuel*. Je tiens à souligner le travail accompli par Louise Mallet au cours des deux dernières années à ce poste. Son mandat terminé en décembre dernier, elle a accepté de demeurer au sein du comité de rédaction à titre de responsable du plan d'indexation Medline du *Pharmactuel*. Le *Pharmactuel* jouit déjà d'une tribune grâce à son indexation dans l'*International Pharmaceutical Abstract* (IPA). L'objectif pour les prochaines années est d'obtenir une indexation Medline. L'expertise et le dévouement de Louise seront mis à contribution afin de faire cheminer le *Pharmactuel* vers cet objectif audacieux mais combien stimulant. Le plan d'indexation compte plusieurs étapes. L'une des premières consiste à respecter les recommandations faites aux auteurs. La mise en place d'un processus de révision par les pairs est également en cours. Les membres du comité de rédaction font un travail précieux à ce sujet.

J'aimerais également souligner le travail accompli par France Boulet au sein du comité de rédaction au cours des sept dernières années. Sa participation a été grandement appréciée de tous.

Le comité de rédaction se compose de : Louise Mallet, rédactrice adjointe, Chantale Beaulne et Annie Lavoie (*Cas clinique en direct de l'unité*), Jean-François Bussières (*Gestion*), Anita Ang (* valuation critique de la documentation scientifique*), Thuy-Anh Nguyen et Marie-Josée Boily (*Pharmacothérapie*), Christian Coursol et Julie Méthot (*Recherche*), Marie-Claude Poulin (*Risques, qualité, sécurité*), Than-Thao Ngo (*Votre expérience avec*). Le comité de rédaction accueille également deux étudiants : St fanie Savaria (Université Laval) et Maxime Thibault (Université de Montréal). Deux membres de l'A.P.E.S. font aussi partie de l'équipe : Anne Bouchard et Colette Khoury, qui coordonnent la production de la revue et des suppléments. Récemment, Roxane Therrien s'est également jointe au comité de rédaction à titre de représentante du conseil d'administration de l'A.P.E.S. Elle agira également titre de responsable de la chronique *Au centre de l'information*.

L'éditorial est maintenant sous la responsabilité du comité de rédaction, une autre étape nécessaire au processus d'indexation. La satisfaction de nos lecteurs est un de nos souhaits les plus chers. Le sondage de satisfaction des membres de l'A.P.E.S. concernant le *Pharmactuel* a per-

mis de faire ressortir l'intérêt de nos lecteurs à approfondir des sujets d'actualité de pharmacothérapie clinique. C'est avec cette vision que le *Pharmactuel* publiera un à deux suppléments par année. Un supplément regroupe une série d'articles traitant d'un thème **clinique** d'actualité, publié séparément des numéros habituels du *Pharmactuel*. Un supplément dédié au thème de la gériatrie sera publié au cours de l'année 2008. Compte tenu de la demande pour ce type de publication, nous prévoyons publier deux suppléments par année d s 2009 et, par le fait même, diminuer le nombre de numéros habituels du *Pharmactuel*   quatre par année.

Avec l'arrivée de la nouvelle année, le *Pharmactuel* démarre une autre chronique intitulée : « Risques, qualité, sécurité ». Décrire un problème, une expérience, une approche, une thématique ou une solution d'intérêt pour le pharmacien  ouvrant au sein d'un établissement de santé du Québec, et ce, en rapport avec la gestion des risques et de la qualité définie dans cette nouvelle chronique.   cet effet, nous encourageons la collaboration entre les comités de gestion des risques des divers établissements. Cette nouvelle chronique arrive à point nommé pour faire suite à la vague de mises en garde déclenchée dern irement concernant la gestion des opiacés. Ces remous nous ont rappelé notre responsabilité, en tant que pharmaciens, de veiller à la bonne utilisation des médicaments. N'attendons pas que des erreurs se produisent avant d'assurer une utilisation rationnelle des médicaments dont nous connaissons le potentiel élevé de risques.

Le nouvel an est également l'heure des bilans. L'analyse du sondage est dans l'ensemble positif au regard du *Pharmactuel*. On y mentionne, entre autres, que le degré de satisfaction des lecteurs membres de l'A.P.E.S. se situe à huit sur dix pour les publications lues. Le comité de rédaction en profite pour remercier tous les auteurs qui sont des acteurs essentiels au succès du *Pharmactuel*. Votre participation est précieuse et contribue à faire du *Pharmactuel* une revue de qualité. Pourquoi ne pas inclure la rédaction d'un article dans le *Pharmactuel*   votre liste de résolutions du nouvel an ? Vos articles sont les bienvenus. Au plaisir de vous lire !

Julie Méthot, M.Sc., Ph.D., est pharmacienne à l'Hôpital Laval et rédactrice en chef du *Pharmactuel*

L'utilisation du citalopram pour traiter l'agitation et les symptômes psychotiques chez les patients souffrant de démence

Mylène Malenfant, Simon Tremblay, Danielle Laurin, Jean Lefebvre

Titre de l'article : *A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioural and psychotic symptoms associated with dementia.*

Auteurs : Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, Huber KA.

Commanditaires : Aucun

Cadre de l'étude : L'étude s'est déroulée dans un seul centre hospitalier, *University of Pittsburg Medical Center*, où le recrutement a été effectué entre février 2000 et juin 2005.

Objectif de l'étude : Comparer les effets du citalopram, un antidépresseur de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), et de la rispéridone, un antipsychotique atypique, dans le traitement des symptômes psychotiques et de l'agitation associés à la démence.

Devis : Essai clinique, à répartition aléatoire, contrôlé, mené en double aveugle.

Patients : Un total de 103 patients ont été répartis aléatoirement dans l'un ou l'autre des groupes à l'étude. Ces patients souffraient de démence de type Alzheimer, à corps de Lewy, mixte ou non spécifiée et présentaient des troubles de comportement modérés à graves. Les chercheurs ont tenté d'exclure les patients présentant une dépression associée à leur démence. Ainsi, les patients ayant présenté un épisode dépressif majeur dans les six derniers mois ou des symptômes dépressifs cliniques lors du recrutement en étaient exclus. Ont également été exclus les patients présentant un diagnostic de schizophrénie, de désordre schizo-affectif, psychotique ou bipolaire, un retard mental, un déficit cognitif secondaire à un traumatisme crânien ou un délirium induit par une substance, l'abus d'alcool ou de drogues, une dépendance ou la maladie de Parkinson. D'autre part, une maladie physique instable, une créatinine = 177 $\mu\text{mol/l}$, une enzyme hépatique (AST) ou une bilirubine supérieure à deux fois les limites normales, des causes de démence potentiellement réversibles, un traitement avec un neuroleptique dépôt dans les deux mois précédant le recrutement ou avec de la fluoxétine dans les quatre semaines précédant le recrutement menaient aussi à l'exclusion. Cet échantillon de 103 patients devait suffire à détecter une différence de 15 % entre les deux traitements, avec une puissance de 80 % et un alpha de 0,05.

Interventions : L'étude a duré douze semaines. Les patients étaient randomisés dans deux groupes et recevaient soit de la rispéridone ($n = 50$), soit du citalopram ($n = 53$). La dose initiale quotidienne de rispéridone était de 0,5 mg et elle était titrée à 1 mg après trois jours. Au besoin, elle pouvait être augmentée de 0,5 mg chaque deux semaines jusqu'à la dose quotidienne maximale de 2 mg. La dose initiale quotidienne de citalopram était de 10 mg et elle était titrée à 20 mg après trois jours. Au besoin, elle pouvait être augmentée de 10 mg chaque deux semaines jusqu'à la dose quotidienne maximale de 40 mg. Les patients étaient examinés au recrutement, au moment de la répartition aléatoire, après trois jours, sept jours, chaque semaine pendant cinq semaines et toutes les deux semaines par la suite. Les interventions étaient évaluées au moyen d'échelles analogues validées (NBRS : *Neurobehavioral Rating Scale* et UKU : *Udvalg for Kliniske Undersogelser*). Les inhibiteurs de la cholinestérase, la mémantine et le lorazépam étaient les seuls traitements concomitants permis pendant l'étude. Tous les autres médicaments psychotropes devaient être discontinués avant la répartition aléatoire des participants.

Points évalués : L'objectif primaire de cette étude était de comparer l'effet du citalopram et de la rispéridone dans le traitement des symptômes psychotiques et de l'agitation associés à la démence. L'objectif secondaire visait à comparer les deux traitements quant à la survenue d'effets indésirables. L'hypothèse des auteurs postulait que la rispéridone serait plus efficace pour le traitement des psychoses, tandis que le citalopram le serait davantage pour l'agitation, en provoquant moins d'effets secondaires que la rispéridone.

Mylène Malenfant, B. Pharm., est étudiante à la maîtrise en pharmacie d'hôpital à l'Université Laval

Simon Tremblay, B. Pharm., M.Sc., est pharmacien au pavillon CHUL du Centre hospitalier universitaire de Québec

Danielle Laurin, Ph.D., est professeur à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval

Jean Lefebvre, B. Pharm., M.Sc., est professeur à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval et pharmacien au Centre de recherche du CHUL du Centre hospitalier universitaire de Québec

Principaux résultats : L'analyse des données a été effectuée avec l'intention de traiter. Les caractéristiques des participants au début de l'étude n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes, sauf en ce qui concerne le sexe ($p = 0,003$) et le résultat total sur l'échelle NBRs ($p = 0,044$). Le taux d'abandon a été par contre élevé (56,3 %), mais les patients ont abandonné sensiblement au même moment dans les deux groupes ($p = 0,36$), soit dans les six premières semaines de traitement. Les doses moyennes de citalopram utilisées étaient de 29,4 mg/jour, tandis qu'elles étaient de 1,25 mg/jour avec la rispéridone. Les scores sur l'échelle NBRs ont diminué par rapport à l'état basal de 12,5 % avec le citalopram ($p = 0,05$) contre 8,2 % avec la rispéridone ($p = 0,30$) pour le traitement des symptômes d'agitation. Pour les symptômes psychotiques, ces diminutions ont été de 32,3 % ($p < 0,004$)

pour le citalopram, contre 35,2 % ($p < 0,004$) pour la rispéridone. La différence entre les deux traitements n'était pas significative : agitation ($p = 0,57$) et symptômes psychotiques ($p = 0,79$). Une différence significative entre les deux groupes a été détectée en ce qui a trait à l'incidence des effets secondaires selon les scores de l'échelle UKU, lesquels ont augmenté de 19,2 % avec la rispéridone, mais diminué de 3,6 % avec le citalopram.

Conclusion des auteurs

Il n'y a aucune différence statistique entre l'efficacité de la rispéridone et du citalopram pour traiter les symptômes psychotiques et les symptômes d'agitation des patients souffrant de démence. Par contre, la rispéridone provoque davantage d'effets secondaires. Les auteurs insistent pour qu'une telle étude puisse être répétée avec un groupe placebo.

Tableau I : Principaux résultats en rapport avec les objectifs primaires et secondaires

Objectifs mesurés	Rispéridone Changement absolu (IC 95 %) [Changement relatif]	Citalopram Changement absolu (IC 95 %) [Changement relatif]	Différence entre les changements relatifs	valeur-p
Agitation (score NBRs)	- 0,73 (-2,145, 0,676) [- 8,2 %]	- 1,26 (- 2,527, - 0,001) [- 12,5 %]	4,3 %	0,57
Psychose (score NBRs)	- 2,16 (- 3,560, - 0,751) [- 35,2 %]	- 1,90 (- 3,165, - 0,639) [- 32,3 %]	- 2,9 %	0,79
Effets secondaires (score UKU)	2,33 (0,588, 4,065) [19,2 %]	- 0,49 (- 1,816, 0,835) [- 3,6 %]	22,8 %	< 0,011

NBRs : Neurobehavioral Rating Scale ; UKU : Udvalg for Kliniske Undersogelser

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables ?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement ?	OUI, les patients ont été répartis au hasard dans les groupes citalopram et rispéridone, dans un rapport 1 : 1
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 ?	NON, 43,7 % des patients ont complété l'étude de 12 semaines : 47,2 % dans le groupe citalopram et 40 % dans le groupe rispéridone. Cependant, le moment de l'abandon, toutes raisons confondues, ne différait pas de façon statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,36$). Même si le taux d'abandon est similaire à celui observé dans d'autres études menées auprès de populations comparables, il n'est pas impossible que le fort taux d'abandon ait aussi affecté la distribution des facteurs confondants dans les deux groupes et l'efficacité des traitements.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?	OUI. Il n'y a pas eu de changements dans les groupes durant l'étude.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ?	OUI, le pharmacien de recherche était la seule personne à connaître le groupe de répartition aléatoire des patients. De plus, la présentation des deux traitements à l'étude avait le même aspect.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?	NON, l'échantillon comprenait davantage de femmes dans le groupe rispéridone ($p = 0,003$) et le résultat de base sur l'échelle NBRs était plus élevé dans le groupe citalopram ($p = 0,044$). L'analyse statistique a tenu compte de ces différences ; les améliorations des résultats selon les échelles NBRs et UKU ont été exprimées en valeurs absolues et en proportions (%).
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ?	OUI, l'utilisation d'inhibiteurs de la cholinestérase, de mémantine et de lorazépam était autorisée. Aucun patient n'a reçu de mémantine, et la répartition entre les deux groupes était comparable pour les autres traitements concomitants.

Grille d'évaluation critique (suite)

Quels sont les résultats ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?	Les scores de l'échelle NBRS ont diminué par rapport à l'état basal de 12,5 % avec le citalopram ($p = 0,05$) contre 8,2 % avec la rispéridone ($p = 0,30$) pour le traitement des symptômes d'agitation. Pour les symptômes psychotiques, ces diminutions ont été de 32,3 % ($p < 0,004$) pour le citalopram, contre 35,2 % ($p < 0,004$) pour la rispéridone. La différence entre les deux traitements n'était pas significative : agitation ($p = 0,57$) et symptômes psychotiques ($p = 0,79$). Une différence significative entre les deux groupes a été détectée en ce qui a trait à l'incidence des effets secondaires selon les scores de l'échelle UKU. Les résultats sont supérieurs de 19,2 % avec la rispéridone, mais sont inférieurs de 3,6 % avec le citalopram.
Quelle est la précision de l'effet évalué ?	Un intervalle de confiance de 95 % a été fixé.
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. Parce que l'hypothèse de base postulait que la voie sérotoninergique jouait un rôle dans l'agitation et les symptômes psychotiques, les auteurs ont voulu évaluer le citalopram sur des patients qui ne présentaient pas de symptômes de dépression. Or, une part importante des patients souffrant de démence souffre également de dépression. Il est donc difficile d'appliquer ces résultats à une population standard de patients déments.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ?	OUI. Cette étude est une des rares comparaisons faites entre un ISRS et un antipsychotique dans le but d'évaluer précisément une diminution de l'agitation et des symptômes psychotiques associés à la démence. À efficacité égale, le citalopram est associé à moins d'effets secondaires que la rispéridone. Cette étude mérite d'être reproduite afin de confirmer les avantages cliniques obtenus.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ?	OUI. Dans la mesure où l'absence de différence observée dans l'efficacité des deux traitements n'est pas, en fait, le résultat d'une absence d'efficacité des traitements tout court. Cette éventualité est peu probable compte tenu des données individuelles disponibles sur le citalopram et la rispéridone, mais elle existe néanmoins. Pour s'assurer que les avantages associés aux deux traitements sont bien réels et équivalents, il aurait fallu inclure un groupe placebo. Les études antérieures ont en effet démontré un taux d'efficacité élevé associé au placebo pour cette catégorie de patients.

Discussion

Peu de traitements médicamenteux sont disponibles pour traiter les patients présentant des symptômes d'agitation et de psychose secondaires à une démence. Les antipsychotiques, conventionnels ou atypiques, sont des agents dont on a souvent recours tôt en thérapie malgré une efficacité partielle et des effets indésirables non négligeables chez les patients âgés¹. L'hypothèse voulant que la sérotonine jouerait un rôle dans les épisodes aigus de démence suggère que les antidépresseurs de la classe des ISRS seraient une alternative de traitement efficace chez ces patients^{2,3}. Les données produites sur l'utilisation des ISRS dans cette indication ont jusqu'ici été incertaines, car elles reposaient surtout sur des études de faible envergure qui incluaient des patients dont l'atteinte était de légère à modérée^{2,4}. Il y a donc nécessité d'aborder la question au moyen d'études plus rigoureuses⁵.

Le présent article présente une étude contrôlée, avec répartition aléatoire des patients entre les traitements. Elle vise à comparer le citalopram, un antidépresseur de la famille des ISRS, à la rispéridone, un antipsychotique atypique, dans le traitement des symptômes psychotiques et de l'agitation associés à la démence. Les auteurs ont voulu tester l'hypothèse voulant que l'efficacité du citalopram était supérieure dans les cas d'agitation et que la rispéridone était meilleure pour contrer les symptômes

psychotiques. Les résultats de l'étude montrent une diminution statistiquement significative de l'agitation (mais néanmoins limite, $p = 0,05$) avec l'administration de citalopram et non significative ($p = 0,30$) avec l'usage de rispéridone. Pour les symptômes psychotiques, les deux traitements produisent des améliorations substantielles selon les échelles utilisées ($p < 0,004$). Cependant, la différence des changements notés entre les deux traitements à l'étude ne diffère en aucun cas et se situe loin des changements de 15 % prévus au départ. Par contre, le citalopram a été beaucoup mieux toléré que la rispéridone durant les douze semaines de traitement. Cette étude, qui est une des rares comparaisons faites entre un ISRS et un antipsychotique dans le traitement de l'agitation et des symptômes psychotiques associés à la démence, milite en faveur du citalopram en tant que solution de remplacement efficace de la rispéridone. La validité de ces résultats est par contre limitée par une méthodologie d'étude imparfaite.

La faille principale de la présente étude est l'absence d'un groupe placebo. L'inclusion d'un groupe placebo dans l'étude aurait permis de mieux évaluer l'effet absolu des traitements sur les symptômes d'agitation et de psychose et de valider le taux élevé d'abandon des patients observé dans les deux groupes de traitement. Même si le taux d'abandon est comparable à celui observé dans d'autres études menées auprès de populations comparables³, un

doute subsiste à l'effet que l'absence de différence observée entre les traitements soit en fait le résultat d'une absence d'efficacité des traitements selon les paramètres à l'étude. En effet, les études antérieures ont démontré des taux d'efficacité élevés associés au placebo dans cette catégorie de patients¹. Par ailleurs, il n'est pas impossible que le fort taux d'abandon ait aussi affecté la distribution des facteurs confondants dans les deux groupes et l'efficacité des traitements. Apparemment, les auteurs de la présente étude ont été incapables d'inclure un groupe placebo pour des considérations d'ordre éthique. Ils suggèrent que les prochaines études menées sur le sujet puissent inclure un tel groupe.

Les doses utilisées dans l'étude peuvent également faire l'objet de discussion. En pratique, les doses habituelles de rispéridone en gériatrie se situent aux environs de 1 mg, tandis que la dose moyenne utilisée dans l'étude était de 1,25 mg. La différence n'est pas très importante, mais elle peut expliquer l'importance des effets secondaires survenus dans ce groupe. La prévalence d'effets extrapyramidaux est aussi surprenante, puisqu'il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes dans ce domaine, alors que l'on s'attendrait à ce que la rispéridone en cause plus que le citalopram. Notons également que les doses de citalopram moyennes de 29,4 mg par jour étaient également élevées par rapport à la pratique clinique.

Comme l'hypothèse de base présumait que la voie sérotoninergique jouait un rôle dans l'agitation et les symptômes psychotiques, les auteurs ont voulu évaluer le citalopram sur des patients qui ne présentaient pas de symptômes de dépression, puisque la contribution de cette voie physiologique avait déjà clairement été établie. La dépression est une co-morbidité fréquente chez les patients déments ; de 15 à 63 % des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer présenteraient des symptômes dépressifs⁴. Ces symptômes peuvent interférer avec ceux d'ordre cognitif et neuropsychiatrique et demeurent difficiles à reconnaître chez les patients déments en l'absence d'outils diagnostiques précis pour la dépister⁶. Dans la présente étude, il est impossible de savoir jusqu'à quel point

les chercheurs ont réussi à exclure les patients dépressifs de leur population et comment les résultats présentés ici ont pu être influencés par ce biais de sélection.

En somme, cette étude ne permet pas de conclure à la supériorité du citalopram par rapport à la rispéridone ou inversement dans le traitement de l'agitation et des symptômes psychotiques, malgré une meilleure tolérance des patients au citalopram. Elle ne permet pas non plus d'extrapoler les résultats aux ISRS en général, d'autres études cliniques randomisées étant nécessaires à cette fin. À ce stade de la recherche, aucune médication utilisée pour traiter les symptômes neuropsychiatriques non cognitifs ne semble avoir d'effet important. Le citalopram demeure donc l'une des options possibles, mais cette étude ne lui permet pas de se hisser parmi les choix de traitement de ces symptômes à privilégier.

Pour toute correspondance :

Jean Lefebvre, pharmacien

Faculté de pharmacie, Université Laval

Unité de recherche en hypertension artérielle, CHUQ

2705, boul. Laurier, S120a

Québec (Québec) G1V 4G2

Téléphone : 418 525-4444, poste 48118

Télécopieur : 418 654-2759

Courriel : Jean.Lefebvre@pha.ulaval.ca

Références

1. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS et coll. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *New Eng J Med* 2006;355:1525-38.
2. Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, Blank K, Doraiswamy MP, Kalunian DA et coll. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:561-72.
3. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, Mazumdar S, Bharucha A et coll. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002;159:460-5.
4. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*.2005;293:596-608.
5. Olin JT, Katz IR, Meyers BS, Schneider LS, Lebowitz BD. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:129-41. Erratum in: *Am J Geriatr Psychiatry*.2002;10:264.
6. Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, Lanctôt KL. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2007;52:248-55.

Comparaison de l'effet du sucralfate et de la lanoline versus un placebo dans la prévention des douleurs et gerçures aux mamelons au moment de l'allaitement maternel

Louise Beaulac-Baillargeon, Magali Fournier, Marie-Claude Racine, Éric Proulx

Résumé :

Objectifs : Comparer l'effet du sucralfate et de la lanoline au Glaxal Base^{MD} sur le développement des gerçures et sur la douleur aux mamelons au moment de l'allaitement maternel.

Méthode : Étude prospective à double insu avec répartition aléatoire de 153 femmes allaitantes. Les mères ont été réparties en trois groupes : sucralfate, lanoline ou groupe contrôle (glaxal base^{MD}), les produits devant être appliqués après chaque séance d'allaitement. Les participantes devaient répondre à un questionnaire mesurant la douleur sur une échelle de zéro à cinq et noter la présence ou non de gerçures les jours un, quatre et neuf post-partum.

Résultats : Les résultats ont été recueillis auprès de 123 jeunes mères. L'âge, la scolarité, la prise de lait maternisé en cours d'allaitement de même que la prise d'analgésique ne se distinguent pas de manière significative dans les trois groupes à l'étude. Les résultats démontrent une augmentation de la douleur le jour quatre et une diminution de celle-ci le jour neuf. Les résultats démontrent une différence significative en faveur du sucralfate pour la réduction de la douleur le jour neuf. Le jour quatre, une patiente sur deux présente des gerçures. Les résultats quant à la réduction des gerçures ne sont pas significatifs. Aucun effet secondaire dû au sucralfate n'a été rapporté.

Conclusion : L'application de sucralfate sur le mamelon pendant l'allaitement est un traitement qui diminue la douleur aux seins, qui est plus facile d'utilisation et qui est mieux tolérée que l'utilisation habituelle de lanoline purifiée. Le sucralfate est plus efficace que la base de crème inerte servant de placebo.

Mots-clés : Allaitement, douleurs, gerçures, mamelons, traitement, sucralfate, lanoline.

Les crevasses aux mamelons sont un problème précoce en post-partum^{1,2}. La crevasse ou gerçure est provoquée par une rupture de la barrière cutanée provenant d'un traumatisme externe combiné à une hydratation insuffisante de la couche cornée de l'épiderme. La douleur provoquée a un effet sur le déroulement de l'allaitement et de la nutrition du nourrisson. En effet, 90 % des femmes éprouvent une sensibilité aux mamelons au moment de l'allaitement et 25 % de ces femmes éprouvent une douleur intense qui peut s'accompagner d'une surinfection bactérienne ou fongique^{1,3}. En raison de ces difficultés, certaines mères auront

tendance à sevrer leur enfant plus tôt que prévu^{1,3,4}. Malgré le nombre limité d'études mesurant l'efficacité des traitements, il est important d'offrir une solution aux mères qui éprouvent des douleurs afin de les encourager à persévérer dans l'allaitement.

L'application d'un émollient permet à l'épiderme de retrouver son degré normal d'hygrométrie, empêche l'évaporation cutanée et facilite la cicatrisation^{1-2,5}. Il semble donc possible que l'efficacité attribuée aux différentes préparations à base de crème ou d'onguent soit davantage causée par le véhicule que par le principe actif. On pense que l'application d'un corps gras, de quelque nature que ce soit, pourrait favoriser la prévention ou le traitement des gerçures, mais peu d'études sont disponibles pour prouver cette théorie.

On favorise l'utilisation de lanoline purifiée, qui est une sécrétion cireuse extraite de la glande sébacée du mouton. La lanoline est absorbée par les couches supérieures de l'épiderme. Elle absorbe spontanément l'eau présente, formant ainsi des réservoirs de gouttelettes de mêmes dimensions, ce qui adoucit et hydrate la peau. De plus, elle prévient la macération grâce à l'émulsion sur la surface de la peau, permettant l'évaporation de l'eau^{1,3}. La lanoline naturelle peut être toxique pour le nourrisson, parce qu'elle contient des pesticides. Elle peut en outre provoquer des réactions d'hypersensibilité chez certains individus. Pour cette raison, depuis mai 1992, une norme USP permet une limite totale de 3 ppm de pesticides pour la lanoline purifiée alors que cette norme est établie à 40 ppm pour la lanoline ordinaire. La limite des alcools libres est établie à 6 %, mais certains manufacturiers fabriquent un produit qui en contient moins de 3 %^{1,5-7}.

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

Magali Fournier, B. Pharm., M.Sc., était étudiante à la maîtrise en pharmacie d'hôpital au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), pavillon St-François d'Assise au moment de la réalisation du projet

Marie-Claude Racine, B. Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), pavillon St-François d'Assise

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

Plusieurs études ont comparé la lanoline à d'autres traitements⁸⁻¹⁰. Une douzaine d'études expérimentales ont comparé la lanoline modifiée, les compresses d'eau tiède, la goutte de lait, les sacs de thé, l'hydrogel, la chlorhexidine, le positionnement et l'attachement du nourrisson au sein. Aucune différence statistiquement significative n'a pu être établie entre les traitements étudiés^{6,8-10}. Toutefois, une étude d'une durée de dix jours a démontré la supériorité de la lanoline et de l'utilisation de tétérèlles dans le traitement des mamelons douloureux de 42 mères allaitantes¹¹.

L'utilisation d'une préparation de sucralfate et de Glaxal Base^{MD} dans le traitement des gerçures aux mamelons repose sur des données empiriques. Une étude de cas du département de chirurgie pédiatrique de l'Hôpital pour enfants d'Halifax, comprenant quinze patients a été publiée. Cette étude rapporte que, parmi ces patients qui présentaient une ulcération de la peau au niveau périnéal ou à un site de stomie, l'utilisation d'une préparation topique de sucralfate sous forme de poudre ou de crème (sucralfate 4 % dans une base eucérin-glycérine-eau) a permis à treize d'entre eux de bénéficier d'une guérison complète des ulcérations de la peau et deux autres ont connu une guérison partielle. Le sucralfate était appliqué toutes les quatre à six heures au site de stomie ou à chaque changement de couches, et aucun effet secondaire n'a été noté. Plusieurs traitements avaient été préalablement utilisés sans résultat pour ces patients¹². Le sucralfate a aussi été étudié comme rince-bouche dans le traitement des stomatites¹³. Il produit une barrière adhésive et cytoprotectrice. Cet effet cytoprotecteur pourrait avoir une action bénéfique sur la prévention des douleurs épidermiques et des gerçures aux mamelons. Bien qu'aucune donnée sur son innocuité pour le nourrisson ne soit disponible, le sucralfate est peu nocif s'il est ingéré par l'enfant, puisqu'il n'est pratiquement pas absorbé, son absorption étant inférieure à 5 %¹⁴. L'effet secondaire pouvant survenir est la constipation. La préparation de sucralfate/glaxal base^{MD} est fréquemment utilisée à l'Hôpital Saint-François d'Assise (CHUQ, Qc, CA), il est donc justifié d'évaluer son efficacité. Notre hypothèse découle de ces prémisses : la préparation de sucralfate est supérieure au Glaxal Base^{MD} et à la lanoline. La présente étude a pour objectif de comparer une préparation contenant 1 g de sucralfate/Sulcrate^{MD} dans 15 g de Glaxal Base^{MD} au Glaxal Base^{MD} seul ainsi qu'à la lanoline purifiée sur le développement des gerçures et de la douleur aux mamelons au moment de l'allaitement maternel dans les neuf jours suivant l'accouchement.

Méthodologie

Cette étude est de type prospectif, à double insu, avec répartition aléatoire. La population à l'étude est constituée des mères allaitantes ayant accouché à l'Hôpital Saint-François d'Assise (CHUQ, HSFA, Québec) entre le 3 janvier et le 15 mai 2000. La population à l'étude a été recrutée après consultation de la liste des mères ayant fait le choix d'allaiter. Les patientes étaient sollicitées à leur chevet à

l'hôpital dans les 24 heures suivant l'accouchement par la responsable du projet. Le formulaire de consentement a été signé par chacune d'elles avant l'inclusion dans l'étude. Cette étude a reçu l'approbation du comité d'éthique du centre hospitalier.

Pour faire partie de l'étude, les femmes devaient être primipares, avoir donné naissance à un seul bébé, avoir eu un accouchement sans complications, à terme (> 37 semaines d'âge gestationnel). Elles devaient avoir reçu des instructions sur la technique d'allaitement et le positionnement du bébé de la part de l'infirmière à l'hôpital. Les critères d'exclusion retenus étaient l'allergie connue à la lanoline, la présence d'eczéma ou de dermatite, de mastite, d'infection locale (bactérienne ou fongique) aux mamelons ou la présence d'abcès.

L'étude a été réalisée à double insu. Les sujets inclus étaient répartis aléatoirement par blocs de quatre, cinq ou six par ordinateur dans l'un des trois groupes suivants : le premier groupe recevait la préparation comprenant 1 g de sucralfate dans une base de crème glaxal (15 g). Le deuxième groupe recevait une préparation commerciale de lanoline purifiée (Lansinoh^{MD}), le groupe contrôle recevait la crème glaxal, qui est une base inerte.

La crème devait être appliquée sur les deux mamelons à la fin de chaque session d'allaitement. Il était suggéré d'appliquer une goutte de lait et de laisser sécher les mamelons à l'air libre avant l'application de la crème afin que le gras du lait n'interfère pas de manière différente dans les groupes. De plus, les patientes ne devaient utiliser aucun autre traitement topique pour les gerçures pendant la durée de l'étude. Le sucralfate étant un produit disponible sur ordonnance, l'autorisation des prescripteurs a été obtenue avant le début de l'étude.

Paramètres mesurés

Les paramètres mesurés étaient la douleur, le degré de rougeur des seins et la présence de crevasses. La douleur a été évaluée à l'aide d'une « Échelle visuelle analogue » (ÉVA), couramment utilisée à l'Hôpital St-François d'Assise, mesurant l'intensité de la douleur de zéro à cinq (0 = aucune douleur et 5 = douleur insupportable). Les dommages aux tissus étaient évalués à l'examen des seins les jours un, quatre et neuf. En présence de rougeur, une cote variant de zéro à trois, selon le degré de rougeur, était appliquée : mamelons de couleur normale = 0, mamelons légèrement rouges = 1, moyennement rouges = 2, et entièrement rouges = 3. La présence ou non de lésions cutanées sous forme de fissures était aussi notée.

Données sociodémographiques

La collecte des données était effectuée au moment d'une entrevue systématique faite à l'aide d'un questionnaire présentant des critères stricts non équivoques. La première entrevue a été réalisée à l'hôpital le jour un, tandis que les

entrevues des jours quatre et neuf du traitement ont été effectuées par téléphone par la responsable du projet.

Les données recueillies comportaient les données socioéconomiques, les données sur l'allaitement, sur l'acceptabilité du produit ainsi que sur l'état des mamelons. L'âge, le niveau de scolarité, le nombre de séances d'allaitement par jour, la durée de l'allaitement et la durée de la tétée, la fidélité et la fréquence d'utilisation du traitement ont été colligés. Les difficultés rencontrées au moment de l'allaitement et l'opinion des femmes sur l'odeur, la facilité d'application, les avantages et les inconvénients des produits étaient aussi notés de même que les raisons invoquées en cas d'échec de l'allaitement. La moyenne de la durée de la tétée au total et par sein a été mesurée par les femmes et inscrite dans leur journal.

Analyses statistiques

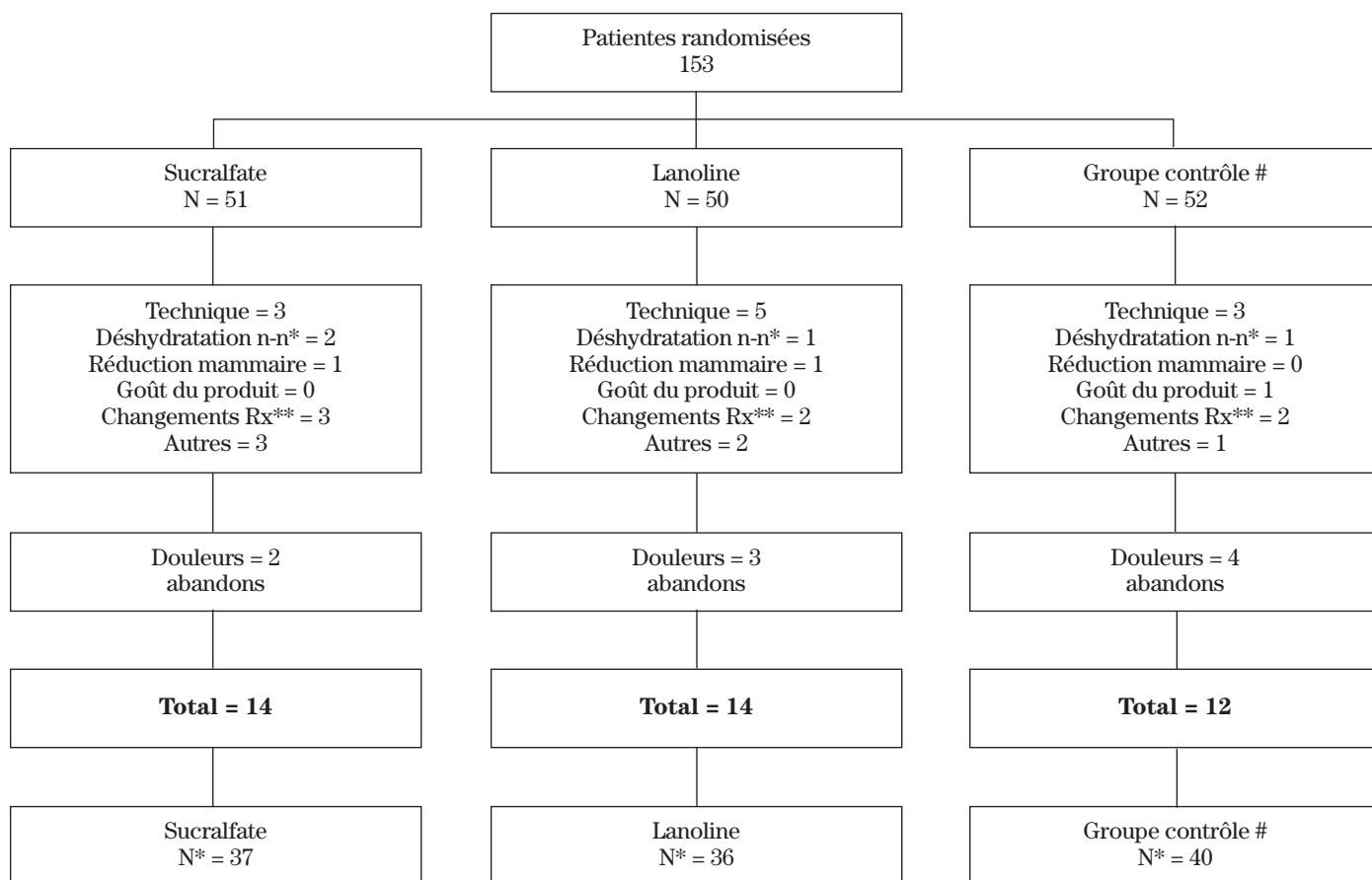
Une partie des résultats de l'étude est présentée sous forme d'analyse descriptive. Les traitements au sucralfate et à la lanoline sont comparés au groupe contrôle (Glaxal Base^{MD}). Les données discontinues sont présentées sous forme de fréquences et comparées par le test du chi-carré.

Les variables dépendantes sont traitées par analyse de variance en fonction des groupes de traitement. Une analyse multivariée a été utilisée pour évaluer le risque de douleur ou de gerçures avec l'un ou l'autre des traitements (sucralfate ou lanoline) par rapport au groupe contrôle (Glaxal base^{MD}). L'analyse des données de 122 patientes a été effectuée selon le modèle en intention de traiter. L'équilibre de la répartition du nombre d'abandons dans les trois groupes aléatoires a été évalué selon la méthode de Kaplan-Meier. Un nombre de trente patientes par groupe était nécessaire afin d'avoir une puissance statistique de 80 % et une erreur alpha de 0,05 pour une différence de 0,5 avec l'échelle de douleur ÉVA. L'étude a duré neuf jours.

Résultats

Les données démographiques des 153 patientes sont présentées au tableau I. Les trois groupes traités sont statistiquement comparables quant à l'âge, à la scolarité et au tabagisme. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée. La durée de participation à l'étude est de $7,72 \pm 0,35$ jours pour le groupe sucralfate, $8,02 \pm 0,28$ jours pour le groupe lanoline et $8,12 \pm 0,25$ jours pour le groupe contrôle (Glaxal).

Figure 1 : Distribution du nombre de patientes par groupe en fonction des abandons



Légende : #Groupe contrôle ; crème glaxal seule, * n-n : nouveau-né ; **Rx : médicament propre au groupe de randomisation, N* = nombre de patientes étudiées par groupe

Tableau I : Données démographiques de la population à l'étude

		Sucralfate n/51 (%)	Lanoline n/50 (%)	Contrôle n/45 (%)	P
Âge	≤ 25 ans	18 (35)	25 (50)	19 (42)	0,46
	26-30 ans	23 (45)	17 (34)	34 (33)	
	> 30 ans	10 (20)	8 (16)	11 (25)	
Scolarité	Secondaire	16 (31)	17 (34)	26 (33)	0,65
	Collégial	19 (37)	17 (34)	47 (46)	
	Université	16 (31)	16 (32)	37 (21)	
Tabagisme		5 (10)	10 (20)	8 (17)	0,34

Le taux d'abandon global de l'étude est de 27 %. Les raisons d'abandon compilées sont des problèmes de succion d'origine anatomique ou autres, la déshydratation du bébé, des réductions mammaires conduisant à une insuffisance de lait et autres raisons plus personnelles (patiente mal à l'aise avec l'allaitement ou n'aimant pas le contact avec le bébé) ou un mauvais positionnement du bébé au moment de l'allaitement. Quelques femmes ont été incitées à procéder à un changement de traitement. Les raisons invoquées sont le goût de la crème (le bébé grimace lorsqu'il prend le sein), une méconnaissance de l'indication du sucralfate ou la peur d'effets indésirables sur le bébé. Deux patientes du groupe contrôle (Glaxal Base^{MD}) n'ont pas donné le bon numéro de téléphone. Elles ont donc été considérées comme étant perdues de vue. (Figure 1) Une analyse de Kaplan-Meier a été utilisée pour évaluer statistiquement la différence éventuelle de la répartition des abandons relativement à leur appartenance au groupe d'aléation de départ. Elle a conclu à une distribution équivalente non significative pour les abandons ($p = 0,81$). Ceci a permis de conserver dans l'analyse les abandons pour cause de douleur ($N = 8$) en leur appliquant « le pire scénario », c.-à-d. une cote de 5/5 sur l'échelle de douleur ÉVA. L'analyse a par la suite été effectuée sur 122 femmes et les autres données ont été présentées comme telles.

Les facteurs susceptibles d'influencer l'allaitement sont rapportés au tableau II. Des préparations lactées commerciales ont été utilisées au moins une fois en 24 heures par 9 % des femmes au cours du premier jour de l'allaitement. Ce pourcentage atteint 43,45 % le jour quatre dans le grou-

pe contrôle comparativement à 35 et 38 % dans les autres groupes, sans toutefois être statistiquement significatif. La consommation des analgésiques (acétaminophène, AINS et codéine) n'est pas statistiquement différente entre les groupes de traitements malgré un pourcentage plus élevé le jour quatre dans le groupe Glaxal. La majorité des femmes qui ont utilisé des analgésiques ont pris des AINS, de l'acétaminophène ou de la codéine le jour un soit, 87 % dans le groupe Sulcrate^{MD}, 97 % dans le groupe Lanoline et 78,73 % dans le groupe Glaxal (Tableau II). Certaines femmes, peu nombreuses, ont toutefois pris ces analgésiques entre trois et six fois par 24 heures alors que la majorité ne prenait qu'un ou deux comprimés. De 75 à 86 % des femmes ont appliqué le traitement après chaque allaitement le jour neuf, alors que 97 % des patientes du groupe Sulcrate^{MD}, 91 % du groupe lanoline et 95 % du groupe contrôle le faisaient le jour quatre. La prescription de la goutte de lait a été suivie par 60 à 75 % les femmes.

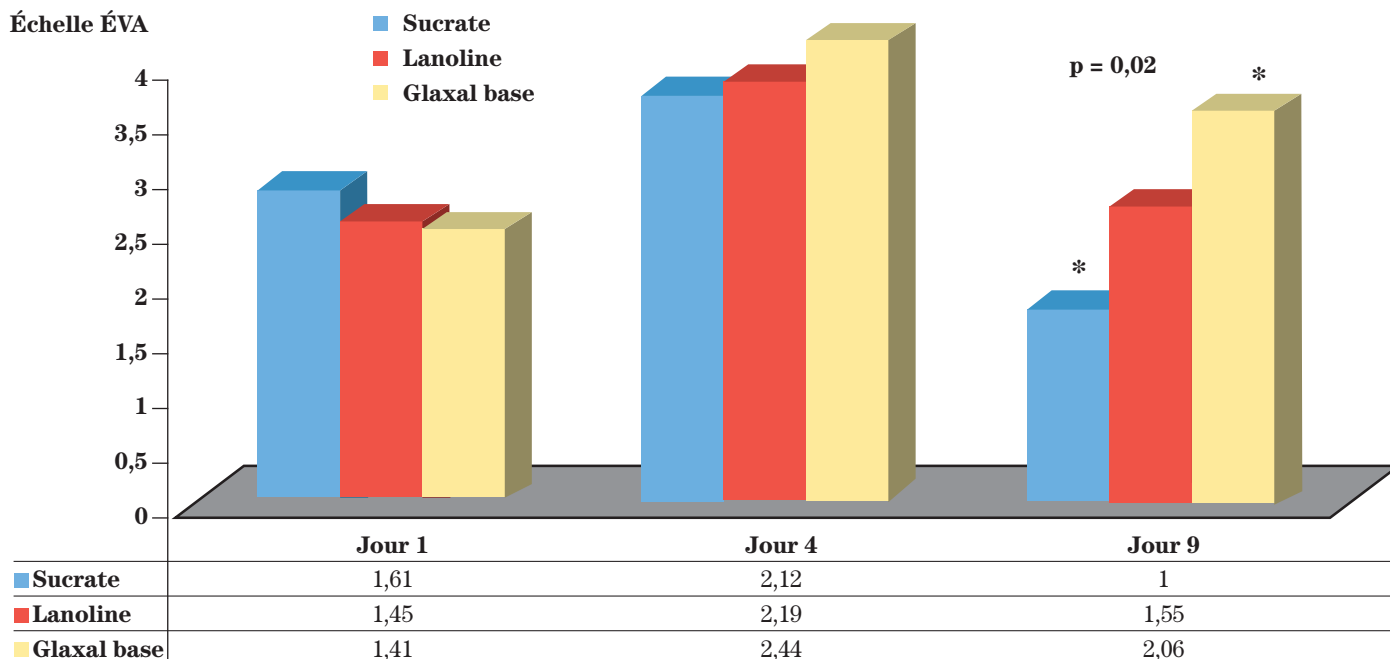
Le degré d'acceptabilité de la crème a été vérifié auprès des patientes. La plupart d'entre elles ont trouvé comme avantages communs le soulagement de la douleur, un apaisement et un effet rafraîchissant avec les trois crèmes. De plus, elles ont constaté une facilité d'application du sucralfate et du Glaxal Base^{MD}. La plupart des patientes ont trouvé la lanoline difficile à appliquer. De plus, elle était collante et tachait les sous-vêtements.

La durée de la tétée n'a pas varié en fonction du jour de l'étude. Elle était en moyenne de 30 minutes (IC95 % : 26,65-

Tableau II : Facteurs susceptibles d'influencer l'allaitement

Facteurs	JOUR 4				JOUR 9			
	Sucralfate n/42 (%)	Lanoline n/42 (%)	Glaxal Base n/47 (%)	P	Sucralfate n/37 (%)	Lanoline n/36 (%)	Glaxal Base n/40 (%)	P
Laits maternisés	16 (38,10)	15 (35,71)	20 (43,48)	0,84	10 (32,74)	10 (31,86)	15 (35,40)	0,80
Médicaments contre la douleur	21 (50)	18 (42,86)	30 (63,83)	0,27	10 (27,04)	11 (30,56)	12 (30,77)	0,99
Application du traitement : 100 % + 50 % <	32+10 (97,68)	29+9 (96,48)	33+12 (95,74)	0,49	21+11 (86,49)	18+9 (75)	22+12 (85)	0,82
Application de la goutte de lait	26 (63,41)	29 (69,05)	29 (61,70)	0,48	28 (75,68)	26 (72,22)	24 (63,16)	
Durée de tétée est < 30 minutes	27 (53)	22 (44)	20 (40)	0,20	24 (49)	19 (38)	20 (42)	0,79

Figure 2 : Comparaison de la douleur aux jours 1, 4 et 9



34,5) dans le groupe Sulcrate, de 32,44 (IC95% : 28,6-36) dans le groupe Lanoline et de 33,54 (IC95 % : 30,25- 36,87) dans le groupe Glaxal Base^{MD} (n.s.). Seule la durée des tétées du sein droit était statistiquement différente entre les groupes : $14,7 \pm 8$ min pour le groupe sucralfate, $17,8 \pm 1,23$ min pour celui de la lanoline et $19,22 \pm 1,25$ min pour celui qui utilisait la base ($p < 0,05$). Le nombre moyen de séances d'allaitement par 24 heures était d'environ 7,5 (IC 95 % : 2 à 8) le jour quatre et est resté stable et non significatif jusqu'au jour neuf dans les trois groupes.

La figure 2 présente les valeurs moyennes de la douleur sur l'échelle ÉVA, de un à cinq les jours quatre et neuf en fonction des traitements. Indépendamment des traitements utilisés, la douleur est plus forte le jour quatre par rapport au jour un, quelle que soit la substance utilisée ($p = 0,01$) et dans tous les cas, elle est moindre le jour neuf que le jour quatre pour chacun des groupes. Les comparaisons présentées à la figure 2 montrent que le jour quatre, les traitements au sucralfate ou à la lanoline n'ont pas diminué de façon significative l'intensité de la douleur par rapport au groupe contrôle. Toutefois, le jour neuf, une différence significative en faveur du sucralfate a été observée entre les substances. Notre étude démontre une diminution significative de la douleur dans le groupe sucralfate ($p = 0,02$) par rapport aux données récoltées dans le groupe.

Les gerçures, égratignures ou coupures sont présentes chez plusieurs patientes le jour quatre : 65,9, 47,7 et 57,1 % dans les groupes sucralfate, lanoline et Glaxal respectivement. Elles diminuent de 40 % le jour neuf par rapport au jour quatre dans les groupes Sulcrate^{MD} mais seulement de 22,4 % et de 16,2 % dans le groupe lanoline et dans le

groupe contrôle. Ceci ne se traduit pas par une différence statistiquement significative. La diminution du risque relatif d'avoir des gerçures à la suite d'un traitement avec le sucralfate ($rr = 0,46$ (0,17 - 1,21)) ou la lanoline (0,49 (0,19 - 1,29)) en comparaison du groupe contrôle (glaxal base) est non significative même pour le sucralfate. On a présumé que les huit abandons pour cause de douleurs étaient dus aux gerçures.

Discussion

Ainsi, même en conservant dans notre étude les patientes qui ont abandonné l'étude en raison de la douleur, la comparaison des traitements sur la douleur le jour neuf démontre que les patientes du groupe sucralfate ont eu moins de douleurs que celles des deux autres groupes. Le sucralfate est en effet statistiquement supérieur au produit utilisé par le groupe contrôle, mais non statistiquement différent de celui de la lanoline. Même si la plupart des femmes rapportaient un soulagement de la douleur, un apaisement et un effet rafraîchissant pour les trois crèmes, on peut penser que l'effet cytoprotecteur du sucralfate ajoute à l'effet basal, puisque le Sulcrate^{MD} est statistiquement plus efficace que la base. Le faible nombre de patientes ne permet cependant pas de préciser si la lanoline est équivalente au Sulcrate^{MD} et supérieure au placebo.

En ce qui concerne la présence de gerçures, elles sont présentes chez un grand nombre de patientes le jour quatre puis diminuent le jour neuf. L'analyse des risques relatifs nous permet de constater une tendance favorable mais non significative en faveur du sucralfate ($p = 0,11$). Un échantillon de patientes mieux ciblées quant aux critères

d'exclusion et éventuellement un plus grand nombre de patientes pourraient nous permettre de vérifier si l'application de sucralfate peut effectivement diminuer l'incidence de gerçures.

Tel que le décrivent plusieurs études, il existe en effet un pic de douleur les premiers jours de l'allaitement^{9,10,16}. Cette douleur s'explique par le fait que les tissus ne sont pas habitués au traumatisme causé par la succion du bébé. De plus, un mauvais positionnement du bébé entraîne fort probablement un bris des tissus, et la douleur se présentera sous la forme d'irritation et de gerçures. Il est donc important d'enseigner aux nouvelles mères le bon positionnement de l'enfant au sein^{9,10,16}.

La majorité des abandons dans les premiers jours du post-partum auraient dû, en fait, faire partie des critères d'exclusion. Par exemple, les mères ayant des réductions mammaires et celles présentant des gerçures en commençant l'étude en auraient dû être exclues. Il se peut qu'en raison des abandons, certaines différences significatives aient été moindres. La répartition au hasard a permis toutefois de conserver des groupes comparables, puisqu'il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les groupes quant aux variables indépendantes collectées dans l'étude. Les nouvelles mamans étant fortement encouragées à allaiter par le personnel médical, plusieurs mères, qui n'étaient pas convaincues des bienfaits de l'allaitement, ont abandonné dans les premiers jours post-partum. Le manque d'appui offert aux mères peut avoir contribué au nombre élevé d'abandons. De fait, celles qui expérimentent des difficultés avec la technique d'allaitement, des problèmes de succion du bébé et une grande insécurité quant à la quantité de lait ingéré par le nourrisson se découragent dans les premiers jours d'allaitement. En outre, l'information véhiculée sur la supériorité de l'usage de la lanoline dans les cas de gerçures et de douleur a pu inciter certaines à abandonner l'étude ou à changer de traitement.

En conclusion, malgré le fait que deux études ne rapportent aucun bienfait après l'application de crèmes sur la prévalence de la douleur et des gerçures^{15,17}, notre étude démontre un avantage thérapeutique à l'utilisation de sucralfate dans une base dermatologique inerte. De plus, cette option est plus agréable d'application que la lanoline pour diminuer la douleur dans les premiers jours d'allaitement.

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

Abstract

Objectives: To compare sucralfate, lanoline and Glaxal Base® for the prevention or treatment of nipple pain and crackles during breastfeeding.

Methodology: A prospective, double-blind, randomized controlled trial evaluating a sample of 153 lactating mothers. Participants were randomized to either Sucralfate in Glaxal Base®, modified lanolin or Glaxal Base® dressing groups. During the 9 study days, participants identified pain intensity using a numeric pain intensity scale (0 to 5). Self-reported skin assessments of the bilateral breasts, nipples, and areolae were also collected on day 1, 4, and 9. Results: Results are presented from data about 123 patients. Age, degree, use of maternised milk during breastfeeding as well of analgesics did not differed significantly in the 3 study groups. The results show that nipple pain tends to peak at Day 4, with decreased pain sensation by day 9. At day 4, each from every two patients shows crackles. A statistically significant reduction of pain was noticed in the Sucralfate group versus Lanolin and Control Groups was observed. Crackles were reduced but the difference is statistically non-significant.

Conclusion: Sucralfate dressing provided more effective pain management for nipple soreness, is easier to use and better tolerated than the common intervention of lanolin ointment and more efficient than no treatment.

Keywords: Sulcralfate, lanolin, breastfeeding, nipple pain, crackles

Références

1. ACOG Committee Opinion No 361: Breastfeeding: maternal and infant aspects. *Obstet Gynecol* 2007;109 (2 Pt 1):479-80.
2. Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding, a guide for the medical profession. 6^e éd. Mosby: St. Louis, MO. 1999: p.259-63;966.
3. Riordan J, Auerbach K. Breastfeeding and human lactation. Éditeurs: Jones and Bartlett Publishers 1999.p.874;315-21.
4. Brent N, Rudy S, Redd B, Rudy T, Roth L. Sore nipples in breastfeeding women: a clinical trial of wound dressings vs conventional care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:077-82.
5. Mohrbacher N, Stock J. The breastfeeding answer book. La Leche League International Schaumburg, IL. 1997:388-411.
6. Clark EW. Lanolin: Dermatological safety and benefits. *SOFW* 1992;3:123-24.
7. Wren AF. Moistness: the secret of healing sore and cracked nipples. The Medela messenger (Rental roundup) 1998. <http://www.breastfeeding.org/articles/moistness.html> (site visité le 11 mai 2007).
8. Laverne N. Does application of tea bags to sore nipples while breastfeeding provide effective relief? *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1997;53-8.
9. Morland-Schultz, Hill PD. Prevention and therapy for nipple pain: A systematic review. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*.2004;34:428-37.
10. Pugh L, Buchko B, Bishop B, Cochran J, Smith L, Lerew D. A comparison of topical agents to relieve nipple pain and enhance breastfeeding. *Birth* 23;1996:88-92.
11. Spangler A, Hildebrandt E. The effect of modified lanolin on nipple pain/damage during the first ten days of breastfeeding. *Int J Childbirth Ed* 1993;8:15-8.
12. Hayashi AH, Lau HYC, Gillis DA. Topical Sucralfate : effective therapy for the management of resistant peristomal and perineal excoriation. *J Pediatr Surg* 1991;26:1279-81.
13. Gagné G. Le Sucralfate en rince-bouche dans le traitement de la stomatite. *Le pharmacien* 1991:18-20.
14. Hale TW. Sucralfate. Dans : Medications and mothers'milk. 12th ed. Pharmasoft Medical Publishing. 2006:819.
15. Hewat RJ, Ellis DJ. A comparison of the effectiveness of two methods of nipple care. *Birth* 1987;14:41-5.
16. Centuori S, Burmaz T, Ronfani L, Fragiaco M, Quintero S, Pavan C et coll. Nipple care, sore nipples, and breastfeeding: a randomized trial. *J Hum Lact* 1999;5:125-30.

Le traitement du cancer colorectal métastatique - partie 2

Audrey Bernier, Mélanie Simard

Résumé

Objectif : Discuter des principales études et des choix de traitement du cancer colorectal métastatique, plus particulièrement des études traitant de la place de la capécitabine et des thérapies ciblées.

Source des données et sélection des études : Une revue de la littérature médicale a été effectuée par la consultation de PubMed et celle du site Internet de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). Les études cliniques, les revues systématiques et les méta-analyses portant sur le traitement du cancer colorectal métastatique ont été revues. Des références tertiaires ont également été consultées.

Analyse des données : Le cancer colorectal métastatique est l'un des cancers les plus fréquents et mortels. La capécitabine, un prodrogue du 5-fluorouracile, constitue une solution de remplacement intéressante à la chimiothérapie intraveineuse, plus particulièrement pour les patients plus frêles. En monothérapie, la molécule est au moins équivalente à la combinaison de 5-fluorouracil et d'acide folinique, et lorsqu'elle est combinée à l'oxaliplatine, elle procure des résultats comparables au régime de type FOLFOX. Le bévécizumab, le cétuximab ainsi que le panitumumab sont des thérapies ciblées actives, dont la place est en évolution dans le traitement du cancer colorectal.

Conclusion : La capécitabine a fait ses preuves en monothérapie ainsi qu'en combinaison avec une molécule clé dans le traitement du cancer colorectal métastatique, soit l'oxaliplatine. L'avenir du traitement du cancer colorectal métastatique se trouve certainement dans l'ajout de traitements ciblés aux chimiothérapies conventionnelles.

Mots-clés : cancer colorectal métastatique, capécitabine, bévécizumab, cétuximab, panitumumab

Introduction

Depuis plusieurs années, le cancer colorectal constitue l'un des cancers les plus fréquents, donc les plus traités dans les cliniques de chimiothérapie. Des traitements de plus en plus efficaces du cancer colorectal métastatique sont maintenant disponibles. Les traitements à base de 5-fluorouracil (5-FU) et d'acide folinique (LV) caractérisaient les premières combinaisons de traitements efficaces du

cancer colorectal métastatique. Ces agents sont toujours utilisés, mais en association avec d'autres molécules plus efficaces. L'arrivée de l'irinotécan et de l'oxaliplatine au cours des années quatre-vingt-dix a été considérée comme une grande percée dans le traitement de cette maladie. La capécitabine apporte également une valeur ajoutée à l'arsenal thérapeutique, puisqu'elle permet le traitement de certains patients hors du système hospitalier, diminuant ainsi le nombre de déplacements. Elle est à l'étude en combinaison avec l'irinotécan et l'oxaliplatine, où elle remplace le 5-FU en perfusion et le LV. Plus récemment encore, des thérapies ciblées ont fait leur apparition, résultats d'une quête de thérapie toujours plus efficace et moins toxique. La venue de ces thérapies marque non seulement une nouvelle ère dans le domaine de l'oncologie, mais également une grande problématique de pharmacéconomie dans un monde où les médicaments sont de plus en plus coûteux et les ressources financières limitées. L'article qui suit se veut un résumé des principales études portant sur les molécules actuellement utilisées dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Ceci constitue la deuxième et dernière portion de cet article relevant les différentes études ayant façonné le traitement du cancer colorectal métastatique d'hier à aujourd'hui. Cette deuxième partie traite particulièrement de la capécitabine, du bévécizumab, du cétuximab et du panitumumab.

Modalités thérapeutiques

Les lignes qui suivent traitent des différentes modalités thérapeutiques et sont résumées sous forme de tableaux. Le tableau I présente les résultats des principales études comparatives alors que le tableau II présente les différents régimes de chimiothérapie dont il est question tout au cours de l'article. Le tableau III présente les résultats des principales études non comparatives relatifs à la capécitabine utilisée en combinaison.

Audrey Bernier, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier de Granby du CSSS de la Haute-Yamaska

Mélanie Simard, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôtel-Dieu de Québec du Centre hospitalier universitaire de Québec

Tableau I : Résultats des principales études évaluant les régimes de chimiothérapie et thérapies ciblées utilisés dans le traitement du cancer colorectal métastatique

Médicaments utilisés et références	n	Régimes	Taux de réponse (%)	Survie médiane sans progression (mois)	Survie globale médiane (mois)
Capécitabine					
Hoff et coll. ³ 1 ^e ligne	605	A : Capécitabine 2500 mg/m ² PO 14/21 j B : 5-FU/LV (Mayo) toutes les 4 semaines	A : 26 % B : 12 %	A : 4,3 mois B : 4,7 mois (p=NS)	A : 12,5 mois B : 13,3 mois (p=NS)
Van Custem et coll. ⁴ 1 ^e ligne	602	A : Capécitabine 2500 mg/m ² PO 14/21 j B : 5-FU/LV (Mayo) toutes les 4 semaines	A : 18,9 % B : 15 % (p=NS)	A : 5,2 mois B : 4,7 mois (p=NS)	A : 13,2 mois B : 12,1 mois (p=NS)
Bévacizumab					
Hurwitz ^{22,23} 1 ^e ligne	900	A : 5FU/LV (Roswell Park) + bev B : IFL + bev C : IFL	A : 40 % * B : 44,8 % C : 34,8 %	A : 8,8 mois* B : 10,6 mois C : 6,2 mois	A : 18,3 mois * B : 20,3 mois C : 15,6 mois
Kabbinavar ²⁴ 1 ^e ligne	104	A : 5FU/LV (Roswell Park) B : 5FU/LV (Roswell Park) + bev C : 5FU/LV (Roswell Park) + bev ^{hd}	A : 17 % B : 40 % (p=0,029) C : 24 % (p=NS)	A : 5,2 mois B : 9 mois (p=0,005) C : 7,2 mois (p=NS)	A : 13,8 mois B : 21,5 mois C : 16,1 mois (p=NS)
Kabbinavar ²⁵ 1 ^e ligne	209	A : 5FU/LV (Roswell Park) B : 5FU/LV (Roswell Park) + bev	A : 15,2 % B : 26 % (p=NS)	A : 5,5 mois B : 9,2 mois	A : 12,9 mois B : 16,6 mois (p=NS)
Cétuximab					
Cunningham ³⁰ Pts réfractaires à l'irinotécan	329	A : Irinotécan + kétuximab B : Cétuximab seul	A : 29,1 % B : 10,8 % (p=NS)	A : 4,1 mois B : 1,5 mois	A : 8,6 mois B : 6,9 mois (p=NS)
Saltz ³¹ Pts réfractaires à l'irinotécan	57	Cétuximab en monothérapie	8,8 %	1,4 mois	6,4 mois

Note : Tous les résultats présentés sont statistiquement significatifs, sauf ceux spécifiés.

* Ces résultats sont ceux publiés en 2005, ils avaient comme bras comparateur le régime IFL seul et ne sont pas statistiquement significatifs.

Légende : 5-fluorouracil ; LV : acide folinique ; bev : bévacizumab 5 mg/kg toutes les deux semaines ; bev^{hd} : bévacizumab 10 mg/kg toutes les deux semaines ; IFL : irinotécan/5FU/LV ; NS : statistiquement non significatif ; N/A : non disponible.

La capécitabine

La capécitabine, un prodrogue du 5-FU, est une molécule qui a été développée dans le but d'améliorer la tolérance tout en augmentant les concentrations de 5-FU sur la tumeur¹. La capécitabine est administrée par voie orale et présente une biodisponibilité de 100 %^{1,2}. Au Canada, la capécitabine est indiquée dans le traitement du cancer colorectal métastatique ainsi que dans le traitement du cancer du sein métastatique². Un avis de conformité conditionnel a été délivré par Santé Canada pour l'utilisation de la capécitabine en traitement adjuvant du cancer du colon de stade III². Les doses recommandées sont de 1250 mg/m² par voie orale deux fois par jour pendant quatorze jours suivies de sept jours de repos^{1,2}. La molécule est éliminée par voie rénale et une diminution de la dose de 25 % est recommandée pour les patients qui présentent une clairance à la créatinine entre 30 et 50 ml/min¹. La capécitabine est contre-indiquée pour les patients présentant une clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min^{1,2}. La nourriture augmente la biodisponibilité de la capécitabine, il est donc recommandé d'administrer cette dernière trente minutes après les repas¹. Il est important de mentionner que la capécitabine inhibe l'enzyme 2C9 du cytochrome

P450, engendrant ainsi des interactions médicamenteuses significatives, notamment avec la warfarine^{1,2}. L'administration concomitante des deux molécules augmente le risque de saignements^{1,2}. Les principales toxicités de la capécitabine sont l'érythrodysesthésie palmo-plantaire, la diarrhée ainsi que la fatigue².

La capécitabine est transformée en 5-FU en trois étapes, qui sont présentées à la figure 1¹. L'étape ultime implique l'enzyme thymidine phosphorylase, enzyme qui est présente en plus grande quantité au foie et dans certains tissus tumoraux que dans les tissus normaux, minimisant ainsi la toxicité de la molécule tout en maximisant son efficacité¹.

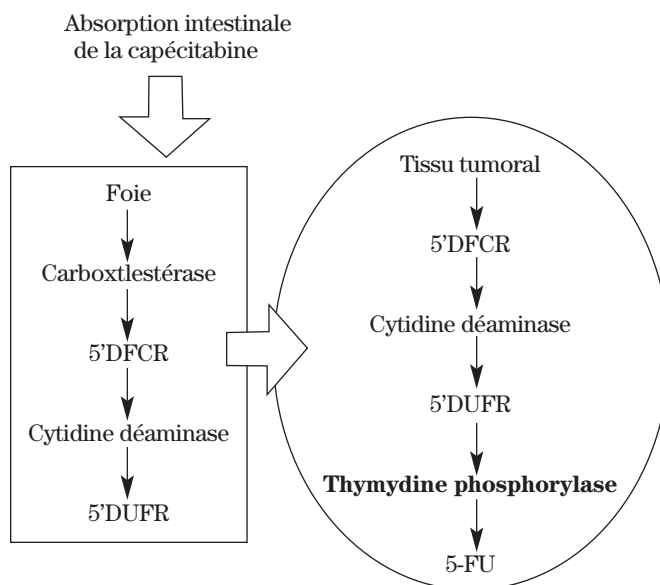
La capécitabine a été comparée à la combinaison de 5-FU et LV dans deux études à répartition aléatoire de phase III en première ligne du traitement du cancer colorectal métastatique^{3,4}. Plusieurs études non comparatives de phase II ont évalué la capécitabine en combinaison avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan. Finalement, la capécitabine a été comparée à un traitement standard de première ligne du cancer colorectal métastatique, soit le régime FOLFOX dans le cadre d'une étude de phase III, dont les résultats ont été présentés au congrès annuel de l'*European Society*

Tableau II : Protocoles de chimiothérapie d'importance dans le traitement du cancer colorectal métastatique

Protocoles	Régimes posologiques	Fréquence
5FU + LV		
Mayo ⁴¹	LV 20 mg/m ² IV bolus j 1 à 5 5-FU 425 mg/m ² IV bolus j 1 à 5	ttes les 4- 5 semaines
Roswell Park ⁴²	LV 500 mg/m ² IV en 2 h 5-FU 500 mg/m ² IV bolus au milieu de la perfusion de LV	6 semaines sur 8
Capécitabine		
Seule ²	1250 mg/m ² PO BID 14 jours sur 21	ttes les 3 semaines
Irinotécan		
IFL ⁴³	Irinotécan 125 mg/m ² IV en 1½ h j 1-8-15-22 LV 20 mg/m ² IV bolus j 1-8-15-22 5-FU 500 mg/m ² IV bolus j 1-8-15-22	ttes les 6 semaines
FOLFIRI ⁴⁵	Irinotécan 180 mg/m ² IV en 1½ h j 1 LV 400 mg/m ² IV en 2 h j 1 5-FU 400 mg/m ² IV bolus j 1 5-FU 2,4 g/m ² PIV en 46 h à partir du j 1 (augmenter à 3 g/m ² après 2 cycles si bien toléré)	ttes les 2 semaines
Oxaliplatine		
FOLFOX-4 ⁴⁵	Oxaliplatine 85 mg/m ² IV en 2 h j 1 LV 200 mg/m ² IV en 2 h j 1-2 5-FU 400 mg/m ² IV bolus j 1-2 5-FU 600 mg/m ² PIV en 22 h j 1-2	ttes les 2 semaines
FOLFOX-6 ⁴⁶	Oxaliplatine 100 mg/m ² IV en 2 h j 1 LV 400 mg/m ² IV en 2 h j 1 5-FU 400 mg/m ² IV bolus j 1 5-FU 2,4 g/m ² PIV en 46 h à partir du J 1 (augmenter à 3 g/m ² après 2 cycles si bien toléré)	ttes les 2 semaines
b-FOL ²⁹	Oxaliplatine 85 mg/m ² IV en 2 h j 1 et 15 LV 20 mg/m ² IV bolus j 1, 8, 15 5-FU 500 mg/m ² IV bolus j 1, 8, 15	ttes les 4 semaines
XELOX ²⁹	Oxaliplatine 130 mg/m ² IV en 2 h j 1 Capecitabine 1000 mg/m ² PO BID 14 j sur 21	ttes les 3 semaines

Légende : j = jour

Figure 1 : Biotransformation de la capécitabine



Étude de Hoff et coll.³

Cette étude de phase III comptait 605 patients répartis aléatoirement pour recevoir l'un des deux régimes suivants en première ligne de traitement pour leur cancer colorectal métastatique : (1) capécitabine à raison de 1250 mg/m² par voie orale deux fois par jour, quatorze jours sur vingt et un ou (2) 5-FU/LV administrés selon le protocole Mayo, toutes les quatre semaines. Les objectifs de l'étude visaient à comparer l'efficacité des deux régimes ainsi que le taux de réponse et le degré de tolérance des participants. Le taux de réponse des patients recevant le régime comprenant la capécitabine a été supérieur à ceux recevant le protocole Mayo selon les investigateurs : 24,8 % versus 15,5 %, $p = 0,0001$ ainsi que selon le comité de révision indépendant : 26 % versus 12 %, $p = 0,005$. Le laps de temps médian avant la progression de la maladie était de 4,3 mois et de 4,7 mois pour les régimes de capécitabine et de 5-FU/LV respectivement ($p = \text{NS}$). Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée sur le plan de la survie médiane pour les deux groupes (12,5 versus 13,3 mois respectivement). La capécitabine était moins toxique que le régime de 5-FU/LV. Le détail des résultats de cette étude est présenté au tableau I.

Étude de Van Custem et coll.⁴

Cette étude de phase III avait pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de première ligne composé de capécitabine orale à raison de 1250 mg/m² deux fois par jour, quatorze jours sur vingt et un par rapport à un régime de 5-FU/LV administrés selon le protocole Mayo, toutes les quatre semaines. Les médicaments étaient administrés jusqu'à ce que la maladie progresse ou jusqu'à ce qu'une toxicité inacceptable se manifeste. L'objectif principal visait à démontrer que la capécitabine

for Medical Oncology (ESMO) à l'automne 2006 ainsi qu'au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) au printemps 2007. Cependant, puisqu'un amendement est venu modifier les objectifs de l'étude et que le bévacizumab y a été ajouté, cette étude est présentée dans la portion de cet article traitant plus particulièrement du bévacizumab.

entraînait un taux de réponse au moins équivalent à celui du régime Mayo. Six cent deux (602) patients présentant des caractéristiques démographiques semblables ont été répartis aléatoirement (301 patients dans chaque groupe). Le taux de réponse global évalué par les investigateurs de l'étude a été de 26,6 % [21,7 - 32,0 %] IC 95 % pour la capécitabine par rapport à 17,9 % [13,8-22,8 %] IC 95 % pour le régime Mayo. Un comité de révision indépendant n'a pas obtenu le même taux de réponse avec un taux de 18,9 % [14,7-23,8 %] IC 95 % pour la capécitabine par rapport à 15 % [11,1 - 19,5 %] IC 95 % pour le régime Mayo. Les deux évaluations démontrent tout de même une équivalence entre les deux régimes.

La durée médiane de la réponse était de 7,2 mois pour la capécitabine et de 9,4 mois dans le groupe recevant la combinaison de 5-FU/LV ($p = 0,17$). Le laps de temps médian qui précédait la progression de la maladie pour les patients recevant la capécitabine était de 5,2 mois et pour le groupe recevant le régime Mayo, de 4,7 mois, sans différence statistiquement significative ($p = 0,65$). La survie globale médiane était de 13,2 mois pour le groupe capécitabine par rapport à 12,1 mois pour le groupe 5-FU/LV ($p = 0,33$).

Sur le plan de l'innocuité, la capécitabine a entraîné une plus faible incidence de stomatite et d'alopécie ($p < 0,00001$), mais plus d'érythrodysesthésie palmoplantaire ($p < 0,0001$) par rapport au groupe recevant le 5-FU/LV. Le détail des résultats de cette étude est présenté au tableau I.

Capécitabine en combinaison

Plusieurs études de phase II ont évalué l'utilisation de la capécitabine en combinaison avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan. Puisque ce sont des études non comparatives de première ligne du traitement du cancer colorectal métastatique, le détail de ces études est présenté au tableau III⁵⁻¹³. Une étude non publiée, mais présentée au congrès annuel de l'ASCO en 2006, a comparé l'utilisation, en première ligne de traitement, d'un régime combiné de capécitabine à raison de 1000 mg/m² PO BID des jours un à quatorze administré avec de l'irinotécan à raison de 250 mg/m² par voie intraveineuse le jour un (CAPIRI), au régime FOLFIRI¹⁴. Cette étude prévoyait également la répartition aléatoire des patients des deux groupes afin d'administrer du célecoxib à une proportion de patients. L'étude a été interrompue prématurément pour des rai-

Tableau III : Études portant sur la capécitabine en combinaison

Références	Médicaments utilisés	n	Taux de réponse global %	Temps median avant la progression (mois)	Survie médiane (mois)
Cassidy et coll. ⁵	Capécitabine 2000 mg/m ² /jour (j 1-14) Oxaliplatine 130 mg/m ² IV jour 1	96	55	7,7	19,5
Zeuli et coll. ⁶	Capécitabine 2500 mg/m ² /jour (j 1-14) Oxaliplatine 120 mg/m ² IV jour 1	43	44	-	20
Borner et coll. ⁷	Capécitabine 2500 mg/m ² /jour (j 1-14) Oxaliplatine 130 mg/m ² IV jour 1	43	49	5,9	17,1
Shields et coll. ⁸	Capécitabine 1500 mg/m ² /jour (j 1-14) Oxaliplatine 130 mg/m ² IV jour 1	35	37,1	-	Non atteint
Bajetta et coll. ⁹	Capécitabine 2500 mg/m ² /jour (j 2-15) Irinotécan 300 mg/m ² IV jour 1	68	47	8,3	-
Bajetta et coll. ⁹	Capécitabine 2500 mg/m ² /jour (j 2-15) Irinotécan 150 mg/m ² IV jours 1 et 8	66	44	7,6	-
Patt et coll. ¹⁰	Capécitabine 2000 mg/m ² /jour (j 2-15) Irinotécan 250 mg/m ² IV jour 1	52	46	7,1	15,8
Cartwright et coll. ¹¹	Capécitabine 2000 mg/m ² /jour (j 2-15) Irinotécan 240 mg/m ² IV jour 1	49	45	5,7	13,4
Kim et coll. ¹²	Capécitabine 2000 mg/m ² /jour (j 2-15) Irinotécan 100 mg/m ² IV jours 1 et 8	43	46,6	Non atteint	Non atteint
Borner et coll. ¹³	Capécitabine 2000 mg/m ² /jour (j 1-14 et 22-35) Irinotécan 70 mg/m ² IV jours 1, 8, 15, 22, 29 <i>versus</i> Capécitabine 2000 mg/m ² /jour (j 1-14 et 22-35) Irinotécan 300/240 mg/m ² * IV jours 1 et 22	38 37	18 % (p=NS) 35 % (p=NS)	6,9 (p=NS) 9,2 (p=NS)	17,4 (p=NS) 24,7 (p=NS)

* La dose d'irinotécan a été diminuée de 300 mg/m² à 240 mg/m² pour des raisons de toxicités rapportées dans l'étude de Bajetta et coll. après la répartition aléatoire de 18 patients.

NS : non significatif

sons de décès. La conclusion des investigateurs était à l'effet que le régime CAPIRI ne s'est pas montré inférieur par rapport au régime FOLFIRI¹⁴. Toujours selon les investigateurs, le célecoxib pourrait réduire la réponse tumorale à la chimiothérapie¹⁴. Notons également que les toxicités, particulièrement la diarrhée, étaient plus fréquentes dans le groupe CAPIRI¹⁴.

Les thérapies ciblées

Le bévaccizumab

Le facteur de croissance vasculaire endothélial (*vascular endothelial growth factor*, *VEGF*) est un facteur angiogénique puissant et très spécifique¹⁵. Ce facteur est un joueur clé dans la régulation de l'angiogénèse normale et pathologique¹⁵. Le *VEGF* est, en fait, une glycoprotéine produite par les cellules normales et également par les cellules tumorales de toutes sortes mais de manière dérégulée¹⁵. Ce facteur, lors de sa liaison à son récepteur (*VEGFR*), active une cascade biologique responsable de la migration et de la prolifération des cellules endothéliales, de l'induction de protéinases qui entraînent un remodelage de la matrice extracellulaire, de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et enfin du maintien des vaisseaux sanguins nouvellement formés qui permettent à la tumeur de croître¹⁵. Une corrélation a été observée entre l'expression du *VEGF* et l'agressivité de la maladie chez les patients atteints de cancer colorectal¹⁵. Il y a plus de vingt ans, les recherches ont démontré que les masses tumorales ne pouvaient croître plus de 1 à 2 mm sans vascularisation¹⁶. L'angiogénèse est donc essentielle à la croissance tumorale, elle permet l'absorption de nutriments par la tumeur et son oxygénation¹⁶. Ces nouveaux vaisseaux permettent par ailleurs la création de métastases, les cellules tumorales ayant alors un accès direct à la circulation systémique¹⁶.

Plusieurs stratégies ayant comme cible le *VEGF* ont été développées, mais les anticorps monoclonaux sont les plus étudiés¹⁶. Le bévaccizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui est dirigé contre le *VEGF*^{15,17}. Sa liaison au *VEGF* empêche la liaison de ce dernier avec son récepteur et, par le fait même, inhibe la cascade biologique qui en découle^{15,17}. La tumeur, non vascularisée, ne peut croître davantage. Les doses recommandées dans le traitement du cancer colorectal métastatique sont de 5 mg/kg IV toutes les deux semaines ou de 7,5 mg/kg IV toutes les trois semaines, bien que certaines études utilisent 10 mg/kg toutes les deux semaines^{16,18}. Les effets indésirables à craindre sont les réactions liées à la perfusion, l'hypertension artérielle, les thromboses ainsi que les saignements¹⁶. Le bévaccizumab a reçu l'approbation de Santé Canada en septembre 2005¹⁹. Notons cependant qu'au moment d'écrire ces lignes, le bévaccizumab est inscrit sur la liste de médicaments des établissements de la Régie de l'assurance maladie du Québec depuis octobre 2007²⁰, mais que l'organisme anglais chargé d'évaluer la pertinence de différentes

modalités thérapeutiques (*National Institute for Clinical Excellence*, NICE) recommande de ne pas utiliser le bévaccizumab, faute de bienfaits suffisants par rapport à son coût²¹. Plusieurs études ont évalué l'utilisation du bévaccizumab en première et deuxième ligne de traitement en combinaison ou non avec de la chimiothérapie.

Étude de Hurwitz et coll.²²

Cette étude est la première et la seule étude publiée de phase III, qui a évalué l'efficacité et l'innocuité du bévaccizumab en première ligne du traitement du cancer colorectal métastatique en combinaison avec la chimiothérapie. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie globale alors que les objectifs secondaires de l'étude étaient d'évaluer la survie sans progression, le taux de réponse, la durée de la réponse, l'innocuité ainsi que la qualité de vie des patients. Les 900 patients inclus dans l'étude pouvaient avoir reçu une chimiothérapie adjuvante pour leur cancer dans la mesure où plus de douze mois s'étaient écoulés depuis ce traitement et le début de l'étude. Les patients étaient répartis aléatoirement dans l'un des trois groupes suivants : (1) 5-FU/LV (régime Roswell-Park) et bévaccizumab (n = 402) ou (2) irinotécan, 5-FU/LV et bévaccizumab (IFL-b) (n = 110) ou (3) irinotécan, 5-FU/LV (IFL) (n = 411) en groupe comparateur. Le bras sans irinotécan a été inclus au départ, puisqu'aucune autre étude n'avait étudié la combinaison du bévaccizumab avec l'irinotécan. Ce bras sans irinotécan a été plus tard fermé précocement au moment de la présentation des données préliminaires démontrant l'innocuité de l'association bévaccizumab/irinotécan. Le bévaccizumab était administré à raison de 5 mg/kg toutes les deux semaines. Les résultats des patients ayant reçu ce bras ont été publiés après ceux de l'étude principale, et les résultats sont présentés dans le tableau I²³. Les patients étaient traités jusqu'au moment où la maladie se mettait à progresser, jusqu'à l'apparition de toxicités inacceptables ou pendant 96 semaines. Les patients dont la maladie progressait pendant le traitement pouvaient ensuite recevoir une chimiothérapie de deuxième ligne et, s'ils recevaient du bévaccizumab au départ, ils pouvaient en recevoir en deuxième ligne. L'ajout du bévaccizumab à la combinaison de type IFL a permis d'obtenir un gain d'environ cinq mois de survie globale par rapport à l'IFL seul (20,3 mois versus 15,6 mois, p < 0,001). L'ajout du bévaccizumab a également permis d'améliorer le taux de réponse, d'allonger la durée de la réponse et du laps de temps précédant la progression de la maladie. Le taux de réponse global pour le groupe placebo a été de 34,8 % par rapport à 44,8 % pour le groupe traité avec le bévaccizumab (p = 0,0036). Sur le plan de la durée de la réponse, celle du groupe recevant le placebo a été de 7,1 mois par rapport à 10,4 mois pour le groupe recevant le bévaccizumab (p = 0,00014). Les avantages étaient indépendants de l'administration ou non d'une deuxième ligne, puisque pour les patients ayant reçu une deuxième ligne de traitement comprenant de l'oxaliplatine, la survie globale était de l'ordre de 25,1 mois pour le groupe avec

bévacizumab par rapport à 22,2 mois pour le groupe sans bévacizumab. Les effets indésirables étaient comparables à ceux remarqués dans d'autres études : saignements, thromboses, protéinurie et hypertension. Il est cependant important de noter que 1,5 % des patients du groupe bévacizumab ont subi des effets indésirables gastro-intestinaux, notamment des perforations du tractus gastro-intestinal. Le détail des résultats de l'étude principale des groupes comprenant l'irinotécan est présenté au tableau I.

Étude de Kabbinavar et coll. (2003)²⁴

Une première étude de phase II a été réalisée par Kabbinavar et ses collaborateurs sur des patients atteints de cancer colorectal métastatique, n'ayant pas reçu de traitement pour leur cancer métastatique, bien qu'un traitement adjuvant antérieur était permis dans la mesure où il aurait été administré plus de douze mois avant la participation à l'étude. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le délai qui s'était écoulé avant la progression de la maladie ainsi que le taux de réponse au traitement. Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'évaluer la survie globale et la durée de la réponse. Les 104 patients inclus dans l'étude ont été répartis aléatoirement dans trois bras, deux comprenant du bévacizumab et un bras comparateur avec chimiothérapie seule. La chimiothérapie était la même pour les trois groupes : 5-FU/LV administrés selon le régime de Roswell Park (six semaines sur huit). Un groupe (n = 36) n'avait que de la chimiothérapie traditionnelle, un groupe recevait la chimiothérapie avec du bévacizumab à raison de 5 mg/kg toutes les deux semaines (n = 35) et enfin, un groupe recevait la chimiothérapie avec du bévacizumab à 10 mg/kg toutes les deux semaines (n = 33). La chimiothérapie était administrée jusqu'au moment où la maladie progressait ou jusqu'à la fin de six cycles de traitement. Les patients dont la maladie progressait pouvaient ensuite recevoir une monothérapie de bévacizumab à raison de 10 mg/kg toutes les deux semaines. Les patients appartenant au groupe bévacizumab et dont la maladie avait répondu complètement ou partiellement, ou dont la maladie s'était stabilisée pendant l'étude, étaient admis à poursuivre le traitement au bévacizumab en monothérapie si leur maladie avait progressé dans les six mois suivant leur dernière dose de bévacizumab reçue dans le cadre de l'étude.

Le laps de temps précédant la progression de la maladie était de 5,2 mois dans le groupe de chimiothérapie seule, de 9 mois dans le groupe avec bévacizumab à raison de 5 mg/kg (p = 0,005) et de 7,2 mois dans le groupe recevant du bévacizumab à raison de 10 mg/kg (p = 0,217 par rapport au groupe témoin). Pour ce qui est du taux de réponse, il était de 17 % pour le groupe témoin, de 40 % pour le groupe comprenant du bévacizumab à raison de 5 mg/kg (p = 0,029) et de 24 % pour le groupe avec bévacizumab à raison de 10 mg/kg (p = 0,434). Une analyse combinant les résultats relatifs aux deux bras recevant du bévacizumab

a démontré un laps de temps précédant la progression de la maladie de 7,4 mois (p = 0,013) et un taux de réponse de 32 % (p = 0,086). La survie médiane des trois groupes était la suivante : 13,8 mois, 21,5 mois, et 16,1 mois pour les groupes de chimiothérapie seule, pour la combinaison chimiothérapie et bévacizumab à dose standard et pour la combinaison chimiothérapie et bévacizumab à haute dose. Les principaux effets indésirables étaient de la diarrhée et de l'hypertension. Le détail des résultats de cette étude est présenté au tableau I.

Étude de Kabbinavar et coll. (2005)²⁵

Une deuxième étude de phase II de Kabbinavar, publiée en 2005, a étudié la combinaison de 5-FU/LV avec ou sans bévacizumab à raison de 5 mg/kg toutes les deux semaines. Tout comme dans l'étude du même auteur publiée en 2003, les patients ciblés pour cette étude randomisée et à double insu, étaient atteints d'un cancer colorectal métastatique, n'avaient jamais été traités dans un contexte métastatique et, dans ce cas-ci, n'étaient pas admissibles à recevoir un traitement à base d'irinotécan. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter au moins une des caractéristiques suivantes : statut de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de un ou deux, être âgé d'au moins 65 ans, avoir un taux d'albumine sérique inférieur ou égal à 35 g/l ou avoir eu de la radiothérapie pelvienne ou abdominale dans le passé. La chimiothérapie était encore une fois administrée selon le protocole de Roswell-Park pendant un maximum de 96 semaines ou jusqu'à ce que la maladie se mette à progresser. Cette fois-ci, l'objectif principal de l'étude était la mesure de la survie globale alors que les objectifs secondaires concernaient la survie sans progression de la maladie, le taux de réponse aux traitements, la durée de la réponse ainsi que la qualité de vie du patient. L'innocuité a également été évaluée.

La survie globale médiane a été de 16,6 mois pour le groupe recevant du bévacizumab et de 12,9 mois pour le groupe ne recevant que de la chimiothérapie (HR = 0,79, p = 0,16). L'ajout de bévacizumab a entraîné une amélioration de la survie sans progression de la maladie (9,2 mois versus 5,5 mois respectivement pour le groupe bévacizumab par rapport au groupe sans cette thérapie ciblée, (p = 0,0002)). Le taux de réponse était également meilleur pour le groupe recevant le bévacizumab (26 % versus 15,2 %, p = 0,055) ainsi que la durée de la réponse (9,2 versus 6,8 mois, p = 0,088). L'ajout de bévacizumab n'a pas eu d'effet néfaste sur la qualité de vie des patients. L'incidence d'effets indésirables de grade trois ou quatre était de 16 % plus élevée dans le groupe recevant le bévacizumab, la diarrhée étant un effet indésirable rapporté fréquemment dans les deux groupes. Fait intéressant à noter, les événements thrombotiques n'étaient pas plus fréquents dans le groupe bévacizumab. Le détail des résultats de cette étude est présenté au tableau I.

Cette étude de phase III non publiée a été présentée au congrès annuel de l'ESMO en 2006 ainsi qu'à la rencontre annuelle de l'ASCO de 2007. Cette étude multicentrique, randomisée et ouverte avait comme objectif de départ la démonstration de la non-infériorité du régime XELOX, comprenant de la capécitabine à raison de 2000 mg/m² par jour en deux prises, quatorze jours sur vingt et un et de l'oxaliplatine 130 mg/m² par voie intraveineuse au jour un de chaque cycle de vingt et un jours par rapport au régime FOLFOX-4. L'étude avait recruté 634 patients lorsque des données positives concernant le bévaccizumab ont été disponibles en 2003. Un amendement majeur a alors été adopté afin de modifier les protocoles à l'étude pour y inclure cette nouvelle thérapie ciblée. L'étude avait donc quatre bras soit : (1) XELOX + placebo, (2) XELOX + bévaccizumab 7,5 mg/kg intraveineux toutes les trois semaines, (3) FOLFOX-4 + placebo et (4) FOLFOX-4 + bévaccizumab 5 mg/kg intraveineux toutes les deux semaines. Ouverte au départ, l'étude est devenue partiellement à double aveugle, du moins pour la portion concernant le bévaccizumab. Un objectif a également été ajouté au moment de l'addition du bévaccizumab, soit celui d'évaluer si l'adjonction du bévaccizumab à la chimiothérapie contribuait à améliorer les résultats présentés par les patients à l'étude quant à la survie globale, aux taux de réponse globaux, au laps de temps avant la réponse, à la durée de la réponse ainsi qu'au profil d'innocuité. Les résultats préliminaires de cette étude démontrent que le régime XELOX est au moins aussi efficace que le régime FOLFOX-4 et que sur le plan de la survie sans progression, le bévaccizumab entraîne une amélioration significative par rapport aux régimes de chimiothérapie administrés seuls (9,4 mois par rapport à 8 mois) ($p = 0,0023$). Les données concernant la survie ne sont pas disponibles dans le résumé d'étude. À titre informatif, XELOX et FOLFOX-6 ont été comparés en première ligne de traitement dans une étude de phase III non publiée et présentée au congrès annuel de l'ASCO en 2007. Les résultats de cette étude démontrent que les deux régimes sont équivalents, ce qui confirme les résultats de l'étude de Cassidy²⁷.

Étude de Giantonio (2005)²⁸

Cette étude non publiée mais présentée dans le cadre du congrès annuel de l'ASCO en 2005 visait une population de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique déjà traité avec une fluoropyrimidine ainsi que de l'irinotécan. Cependant, les patients ne devaient pas avoir été exposés à l'oxaliplatine ni au bévaccizumab dans le passé. Les patients étaient répartis aléatoirement dans trois groupes de traitement : (1) FOLFOX-4 et bévaccizumab à raison de 10 mg/kg IV toutes les deux semaines ($n = 289$), (2) FOLFOX-4 seul ($n = 290$) et (3) bévaccizumab seul à la même dose que celle reçue par le groupe combinaison FOLFOX-4 et bévaccizumab ($n = 243$). Une bonne proportion de patients répartis aléatoirement avait reçu une chimiothé-

rapie antérieure visant à traiter le cancer colorectal métastatique. La survie globale médiane des trois groupes a été de 12,9 mois, 10,8 mois et 10,2 mois respectivement. Seule la différence entre les régimes FOLFOX-4 + bévaccizumab et FOLFOX-4 seul était significative statistiquement ($p = 0,0018$). Quant aux taux de réponse, les résultats étaient les suivants : 21,8 %, 9,2 % et 3 % respectivement pour les trois groupes. Encore une fois, la différence entre le groupe FOLFOX-4 + bévaccizumab et FOLFOX-4 seul était significative statistiquement ($p < 0,0001$). Les toxicités inhérentes au bévaccizumab, qui étaient statistiquement plus élevées dans le groupe combiné, étaient les suivantes : hypertension et saignements. Les deux groupes ont présenté des neuropathies de grade trois et quatre. À la lumière de cette étude, on a conclu que le bévaccizumab seul est inefficace pour cette population de patients déjà traitée.

Étude TREE1-2²⁹

L'étude TREE s'est réalisée en deux temps. TREE-1 a réparti aléatoirement des patients atteints de cancer colorectal métastatique à trois régimes de première ligne de traitement : FOLFOX, bFOL et XELOX. TREE-2, pour sa part, a traité la même population de patients avec les mêmes régimes, mais en y ajoutant du bévaccizumab à raison de 5 mg/kg toutes les deux semaines ou 7,5 mg/kg toutes les trois semaines selon le régime de chimiothérapie reçu par les patients. Les résultats obtenus par les patients de TREE-1 ($n = 147$) ont été comparés à ceux de TREE-2 ($n = 213$) même s'il s'agissait de deux études distinctes. Les objectifs secondaires visaient à comparer l'efficacité, la tolérabilité ainsi que l'innocuité des régimes thérapeutiques. L'objectif principal de l'étude étant de comparer la sécurité des deux régimes, il a été démontré que l'ajout de bévaccizumab entraînait plus d'hypertension, de retard dans la guérison de plaies et de perforations intestinales, peu importe le régime de chimiothérapie appliqué. Le taux de réponse pour l'intention de traiter était le suivant (TREE-1 versus TREE-2) : FOLFOX : 41 % versus 52 %, bFOL : 20 % versus 39 % et XELOX : 27 % versus 46 %. Le laps de temps médian précédant la progression de la maladie avait également été amélioré par l'ajout de bévaccizumab. Les données concernant le degré de signification statistique n'étaient pas disponibles.

Le cétuximab

Le récepteur du facteur de croissance épidermoïde (Epidermal Growth Factor Receptor, HER-1, Erb1 ou EGFR) est une protéine transmembranaire qui fait partie de la famille des récepteurs associés aux tyrosines kinases et qui est présente sur plusieurs types de cellules tumorales, dont les cellules du cancer colorectal¹⁵. L'activation de ce récepteur par un ligand entraîne sa dimérisation, qui active ensuite les voies responsables de la prolifération et de la survie cellulaire¹⁵. Les cellules du cancer colorectal surexpriment ce récepteur dans 60 à 82 % des cas^{30,31}. Il y a deux façons différentes d'inhiber ce récepteur : soit par un

blocage direct du récepteur par un anticorps dirigé contre le récepteur, soit par une inhibition de la tyrosine kinase à laquelle est associé le récepteur en question. Dans le cas qui nous intéresse aujourd'hui, nous discuterons de l'inhibition du récepteur médiée par l'administration d'un anticorps dirigé contre le récepteur, ce qui empêchera ses ligands naturels de l'activer.

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique qui se lie à l'EGFR avec une grande affinité et bloque la phosphorylation du récepteur^{15,32}. Le cétuximab, un anticorps de type IgG1, a été homologué en septembre 2005 par Santé Canada dans le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR en combinaison avec une chimiothérapie à base d'irinotécan pour les patients résistants à l'irinotécan et en monothérapie pour les patients intolérants à l'irinotécan¹⁹. Il est intéressant de noter que, au moment d'écrire ces lignes, malgré l'obtention d'un avis de conformité, le cétuximab n'est pas actuellement commercialisé par la compagnie¹⁹. Tout comme pour le bévacizumab, l'organisme anglais NICE ne recommande pas l'utilisation du cétuximab pour les mêmes raisons que celles évoquées pour la non-utilisation du bévacizumab²¹. Les doses utilisées dans le traitement du cancer colorectal métastatique sont de 400 mg/m² en dose de charge puis 250 de mg/m² IV hebdomadairement³².

Il existe actuellement deux études publiées portant sur l'utilisation du cétuximab dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Trois études d'intérêt ont également été présentées au congrès annuel de l'ASCO en 2005, 2006 et 2007.

Étude BOND I (Bowel Oncology with Cetuximab Antibody trial)³²

Cunningham et coll. ont publié les résultats d'une étude multicentrique de phase II, ouverte et aléatoire, qui comparait une monothérapie de cétuximab à une combinaison de cétuximab et d'irinotécan sur 329 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et réfractaires à l'irinotécan. Les patients devaient également présenter l'EGFR sur leur tumeur ou une métastase pour être admissibles à l'étude. Les patients étaient considérés comme étant réfractaires à l'irinotécan lorsqu'ils avaient été traités pendant au moins six semaines avant leur inclusion dans l'étude à l'aide d'un régime reconnu à base d'irinotécan et qu'une progression de la maladie avait été dûment constatée pendant la période de traitement ou pendant les trois mois suivant la fin du traitement. Le cétuximab était administré à raison d'une dose de départ de 400 mg/m² qui était suivie d'une dose hebdomadaire de 250 mg/m². Dans le groupe qui recevait également de l'irinotécan, ce dernier était administré selon le plus récent régime posologique reçu avant leur inclusion dans l'étude. Les patients devaient être traités jusqu'à ce que la maladie se mette à progresser ou que des effets toxiques inacceptables apparaissent. L'objectif principal de l'étude visait le taux de

réponse aux traitements alors que les objectifs secondaires comportaient le laps de temps précédant la progression de la maladie, la durée de la réponse aux traitements, la survie globale ainsi que l'incidence d'effets indésirables. La répartition aléatoire des patients était de 2 : 1 en faveur du groupe combiné. Les patients participant à l'étude étaient lourdement traités avec 42,9 % des patients ayant été exposés à plus de deux lignes de traitement antérieures pour leur cancer et plus de 60 % des patients participant à l'étude ayant été exposés à l'oxaliplatine. Le taux de réponse du groupe combiné a été de 29,1 % par rapport à 10,8 % pour le groupe monothérapie sans que les résultats soient significatifs d'un point de vue statistique. Le laps de temps médian précédant la progression de la maladie était de 4,1 mois pour le groupe combiné et de 1,5 mois pour le groupe monothérapie ($p < 0,001$). Les résultats portant sur la survie globale n'étaient pas significatifs statistiquement, mais illustraient une tendance en faveur du groupe combiné (8,6 mois par rapport à 6,9 mois). Les résultats de cette étude sont présentés au tableau I. Fait intéressant à noter, 56 patients du groupe monothérapie au cétuximab ont également reçu de l'irinotécan pour cause de progression de la maladie, comme le permettait d'ailleurs le protocole de l'étude. Les patients recevant la combinaison ont été plus nombreux à présenter des toxicités par rapport au groupe subissant une monothérapie. Les principales toxicités étant de la diarrhée (21,2 % versus 1,7 %, $p < 0,001$), de l'asthénie (13,7 % versus 10,4 %, $p = \text{NS}$), de la neutropénie (9,4 % versus 0 %, $p < 0,001$), des éruptions cutanées (9,4 % versus 5,2 %, $p = \text{NS}$) et des nausées et vomissements (7,1 % versus 4,3 %, $p = \text{NS}$). Dans cette étude, les analyses de régression n'ont pas démontré de corrélation entre le niveau d'expression de l'EGFR et la réponse clinique. Il est également intéressant de noter qu'une analyse de sous-groupes a illustré que la survie médiane des patients ayant présenté une éruption cutanée était supérieure à celle des patients n'ayant pas présenté une telle réaction. Cette étude a permis au cétuximab d'acquiescer des avis de conformité aux États-Unis et au Canada, malgré une méthodologie douteuse, puisqu'il n'y avait pas de groupe comparateur avec uniquement une chimiothérapie à base d'irinotécan et que les résultats de survie n'étaient pas significatifs sur le plan statistique.

Étude sans répartition aléatoire de Saltz³³

Saltz et coll. ont publié une étude ouverte, multicentrique et de phase II en 2004, qui visait à évaluer l'activité du cétuximab en monothérapie dans le traitement de patients atteints de cancer colorectal métastatique réfractaire à l'irinotécan et dont la tumeur exprimait l'EGFR. Les 57 patients inclus dans l'étude recevaient du cétuximab à raison de 400 mg/m² comme dose initiale, puis des doses hebdomadaires de 250 mg/m². L'objectif principal de l'étude était le taux de réponse alors que les objectifs secondaires de l'étude visaient à évaluer la durée de la

réponse, le laps de temps précédant la progression de la maladie, la survie ainsi que la toxicité. Le taux de réponse obtenu par des évaluateurs indépendants était de 8,8 %, le délai précédant la progression de la maladie, de 1,4 mois et la durée médiane de la réponse aux traitements, de 4,2 mois. La survie médiane était de 6,4 mois. Une corrélation entre la présence de réaction cutanée et la survie médiane a également été mise en évidence, tout comme dans l'étude de Cunningham et coll³⁰. Les résultats de cette étude sont présentés au tableau I.

Étude BOND-II³⁴

Les résultats préliminaires de l'étude BOND II, une étude de phase II, présentés à l'ASCO en 2005, portent sur la combinaison de deux traitements ciblés, soit le cétuximab ainsi que le bévécizumab à l'irinotécan. Cette étude est la première à évaluer une telle combinaison qui, à première vue, semble logique, mais onéreuse. Deux groupes de patients réfractaires au traitement ont été répartis aléatoirement pour recevoir une combinaison de cétuximab/ bévécizumab (n = 35) ou la même combinaison jumelée à l'irinotécan (n = 40). Les patients recevant la triple thérapie ont obtenu un taux de réponse partiel de 35 % par rapport à 23 % pour le groupe ne recevant que les thérapies ciblées. Le laps de temps avant la progression de la maladie a été de 5,8 mois pour le groupe triple thérapie par rapport à 4 mois pour le groupe ne recevant que les thérapies ciblées. Il est donc intéressant de noter que les thérapies ciblées administrées sans chimiothérapie obtiennent tout de même des résultats favorables malgré l'absence d'agents de chimiothérapie conventionnels. Les données concernant le degré de signification statistique ne sont pas disponibles.

Étude EXPLORE³⁵

Peu d'études ont évalué l'administration de cétuximab avec des régimes comprenant de l'oxaliplatine. L'étude EXPLORE, une étude de phase III présentée au congrès de l'ASCO en 2005, a évalué la combinaison FOLFOX-4/cétuximab (n = 43) au FOLFOX-4 seul (n = 47) dans une population de patients ayant reçu de l'irinotécan en première ligne de traitement. Les doses de cétuximab étaient habituelles. L'étude a été interrompue prématurément à la suite de difficultés de recrutement. Les données ne sont pas statistiquement significatives, mais elles démontrent une activité du cétuximab en combinaison au FOLFOX-4.

Études de Venook³⁶ et Van Custem³⁷

Des données préliminaires présentées au congrès annuel de l'ASCO en 2006 sont favorables à la combinaison de régimes de type FOLFOX ou FOLFIRI avec le cétuximab à doses standards en première ligne de traitement³⁶. Les taux de réponses actuels respectifs étaient de 55 % (FOLFOX-C) et de 42 % (FOLFIRI-C) pour les régimes comprenant le cétuximab par rapport à 34 % (FOLFOX) et 32 % (FOLFIRI) pour les régimes de chimiothérapie traditionnels. Les

données concernant la survie sans progression de la maladie, la durée de la réponse aux traitements et la survie globale n'étant que préliminaires, un suivi supplémentaire est donc requis. Les données de taux de réponse globale combinant les deux groupes de patients recevant le cétuximab sont de 49 % comparativement à 33 % (p = 0,014) pour les régimes de chimiothérapie traditionnelle. Une seconde étude de combinaison du cétuximab au régime FOLFIRI a été présentée au congrès annuel de l'ASCO de 2007³⁷. Le cétuximab était utilisé à dose standard, et le régime FOLFIRI également. Comparée au régime de chimiothérapie standard, la combinaison a amélioré le taux de réponse (46,9 % par rapport à 38,7 %, p = 0,005) ainsi que la survie sans progression médiane de la maladie (8,9 mois par rapport à 8 mois, p = 0,036).

Le panitumumab

Le panitumumab est un anticorps monoclonal complètement humain dirigé contre l'EGFR³⁸. Un résumé d'étude présenté au congrès annuel de 2006 de l'American Association for Cancer Research a comparé l'administration de panitumumab à raison de 6 mg/kg intraveineux toutes les deux semaines en association aux soins de réconfort maximaux par rapport aux soins de réconfort maximaux seuls³⁹. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la molécule. Les patients devaient avoir reçu tous les traitements possibles pour leur maladie ; 100 % des patients avaient été exposés à deux lignes de traitement et 37 %, à trois lignes de traitement. L'étude comportait 463 patients répartis comme suit : 231 patients dans le groupe panitumumab et 232 dans le groupe de soins de réconfort seul. La survie sans progression de la maladie était améliorée dans le groupe expérimental de manière statistiquement significative. Les toxicités principales de la molécule sont d'ordre cutané avec 90 % des patients sous traitement qui en ont présenté contre seulement 9 % des patients ne recevant que les soins de réconfort maximaux. De tels résultats obtenus en troisième et quatrième ligne font du panitumumab une molécule prometteuse qui mérite d'être étudiée davantage. Pour l'instant, la molécule n'est pas approuvée au Canada, mais elle est disponible aux États-Unis depuis l'automne 2006 pour des patients atteints de cancer colorectal métastatique pour qui la seule option thérapeutique est les soins de réconfort⁴⁰.

Conclusion

Le cancer colorectal métastatique est une maladie pour laquelle les progrès thérapeutiques réalisés au cours des cinquante dernières années sont phénoménaux. Il y a plus de cinquante ans, la survie globale d'un patient atteint de cette maladie était de quatre mois alors qu'elle est maintenant de plus de vingt-deux mois. Ce gain en survie se traduit cependant par une augmentation importante des coûts associés au traitement de ce cancer. Le dilemme auquel la population et les professionnels de la santé feront face au

cours des prochaines années sera certainement de déterminer si les bienfaits valent les coûts engendrés par les nouvelles thérapies.

Pour toute correspondance :

Mélanie Simard

Pharmacienne

Hôtel-Dieu de Québec du Centre hospitalier universitaire de Québec

11, Côte du Palais

Québec (Québec) G1R 2J6

Téléphone : 418 525-4444, poste 15026

Courriel : melanie.simard@chuq.qc.ca

Abstract

Objectives: Discuss the key clinical studies that modulated current treatments of metastatic colorectal cancer and the ensuing treatment protocols, particularly those pertaining to the use of capecitabine and targeted therapies.

Data sources: The scientific literature was reviewed through a PubMed search as well as a search on the website of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Clinical studies, meta-analyses and systematic reviews of the literature concerning the treatment of metastatic colorectal cancer were examined and relevant data were included. Tertiary references were also consulted.

Data analysis: Colorectal cancer is a prevalent and deadly disease. Capecitabine, a prodrug of 5-fluorouracil, is an interesting alternative to intravenous chemotherapy, especially for the elderly. When used alone, capecitabine is at least as effective as the combination of 5-fluorouracil and folinic acid, and when combined with oxaliplatin, it is as good as the FOLFOX regimen. Targeted therapies such as bevacizumab, cetuximab and panitumumab enhance the clinical response obtained with traditional chemotherapy regimens.

Conclusion: Capecitabine monotherapy is an appropriate alternative to the combination of 5-fluorouracil and folinic acid, and the combination of capecitabine and oxaliplatin is also a valid alternative to the FOLFOX regimen. The future of metastatic colorectal cancer certainly lies in the use of targeted therapies in combination with conventional chemotherapy agents.

Key words: metastatic colorectal cancer, capecitabine, bevacizumab, cetuximab, panitumumab.

Références

1. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther* 2005;27:23-44.
2. Association des pharmaciens du Canada. Monographie du XelodaMD (capecitabine). Dans : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada. 2006:2731-9.
3. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M et coll. Comparison of oral capecitabine versus intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin (Mayo Clinic regimen) as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer : results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-92.
4. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M et coll. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-106.
5. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T et coll. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) : active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2084-91.
6. Zeuli M, Nardoni C, Pino MS, Gamucci T, Gabriele A, Ferraresi V et coll. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1378-82.
7. Borner MM, Dietrich R, Morant R, Honegger H, Wernli M, et coll. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first and second line of advanced or metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1759-66.
8. Shields AF, Zalupski MM, Marshall JL, Meropol NJ. Treatment of advanced colorectal carcinoma with oxaliplatin and capecitabine: a phase II trial. *Cancer* 2004;100:531-7.
9. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Mariani L, Cassata A, Artale S, Frustaci S et coll. Randomized, multicenter phase II trial of two different schedules of irinotecan combined with oxaliplatin as first-line treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004;100:279-87.
10. Patt YZ, Lin E, Liebman J, Miller W, Lee F, Keiser W et coll. Capecitabine plus irinotecan: a highly active first-line treatment for metastatic colorectal cancer (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:228.
11. Cartwright TH, Encarnacion C, Vukeljia, Boehm K, Asmar L. A phase II open-label study of capecitabine in combination with irinotecan as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:271.
12. Kim TW, Kang WK, Park JO, Chang HM, Zang DY, Ryoo BY et coll. A phase II study of irinotecan plus capecitabine as first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:1278.
13. Borner MM, Bernhard J, Dietrich D, Popescu R, Wernli M, Saletti P et coll. A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality of life and toxicity. *Ann Oncol* 2005;16:282-8.
14. De Grève J, Koehne C, Hartmann J, Lang I, Vergauwe P, Becker K et coll. Capecitabine plus irinotecan versus 5-FU/FA/irinotecan ± celecoxib in first line treatment of metastatic colorectal cancer (CRC). Long-term results of the prospective multicenter EORTC phase III study 40015 (Abstract). *J Clin Oncol* 2006;24(suppl 18):3577.
15. Tournigand C, Louvet C, André T, de Gramont A. Quelles nouvelles stratégies dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec les biothérapies? *Oncologie* 2005;7:603-9.
16. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 2005;10:250-61.
17. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de l'AvastinMD (bévacizumab). Dans : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada. 2006:278-8.
18. Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R et coll. XELOX compared to FOLFOX4 : survival and response results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial of first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) (Abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(suppl 18):4030.
19. Santé Canada. Site de Santé Canada, [En ligne]. <http://www.hc-sc.gc.ca/> (Page consultée le 2 octobre 2006)
20. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Site de la Régie de l'assurance maladie du Québec, [En ligne]. <http://www.ramq.gouv.qc.ca/> (site visité le 2 octobre 2006)
21. National Institute of Clinical Excellence. Site du National Institute of Clinical Excellence, [En ligne]. <http://www.nice.org.uk/> (site visité le 3 février 2007)
22. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et coll. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-42.
23. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Holmgren E et coll. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3502-8.
24. Kabbinnavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny W, Lieberman G et coll. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-5.
25. Kabbinnavar F, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR et coll. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-705.

26. Saltz L, Clarke S, Diaz Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R et coll. Bevacizumab in combination with XELOX or FOLFOX4 : updated efficacy results from XELOX-1/NO 16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer (Abstract). J Clin Oncol 2007;25(suppl 18):4028.
27. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou, Liedo G, Conroy T et coll. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine + oxaliplatin (XELOX) vs infusional FU/LV + oxaliplatin (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (Abstract). J Clin Oncol 2007;25(suppl 18):4029.
28. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR et coll. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX-4 in previously treated advanced colorectal cancer : results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E2300 (Abstract). J Clin Oncol 2005;23(suppl 16):2.
29. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Hainsworth JD, Hedrick EE, Childs BB et coll. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): final analysis of the TREE-Study (Abstract). J Clin Oncol 2006;24(suppl 18):3510.
30. Gullick WJ. Prevalence of aberrant expression of the epidermal growth factor receptor in human cancers. Br Med Bull 1991;47:87-98.
31. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A et coll. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. J Clin Oncol 2005;23:1803-10.
32. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiner H, Santoro A et coll. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337-45.
33. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2004;22:1201-8.
34. Saltz LB, Lenz H, Hochster H, Wadler S, Hoff P, Kemeny N. Randomized, phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan vs cetuximab/bevacizumab in irinotecan-refractory colorectal cancer (Abstract). J Clin Oncol 2005;23(suppl 16):3508.
35. Jennis A, Polikoff J, Mitchell E, Badarinarath S, Graham C, Chen T et coll. Eribut (Cetuximab) plus FOLFOX for colorectal cancer (EXPLORE): preliminary efficacy analysis of a randomized phase III trial (Abstract). J Clin Oncol 2005;23(suppl 26):3574.
36. Veenok A, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland R, Goldberg R, Alberts S et coll. Phase III study of irinotecan/5-FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients with untreated metastatic carcinoma of the colon or the rectum (MCRC) : CALGB 80203 preliminary results (Abstract). J Clin Oncol 2006;24(suppl 18): 3509.
37. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Schepotin I, Maurel J et coll. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/LV with or without cetuximab in the first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) : the Crystal trial (Abstract). J Clin Oncol 2007;25(suppl 18):4000.
38. Amgen. Site de la monographie pour panitumumab/Vectibix™. [En ligne]. http://www.amgen.com/pdfs/products/vectibix_pi.pdf/ (site visité le 17 février 2007)
39. Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B et coll. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25:1658-64.
40. Food and Drug Administration. Site de la Food and Drug Administration. [En ligne] <http://www.fda.gov/> (site visité le 1^{er} octobre 2006)
41. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK et coll. Biochemical modulation of fluorouracil : evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1989;7:1407-17.
42. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, Jones J, Wieand S, Wickerham D. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. J Clin Oncol 1999;17:3553-9.
43. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ et coll. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2000;343:905-14.
44. André T, Louvet C, Maindault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz J-P et coll. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 1999;35:1343-7.
45. De Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homérin M, Hmissi A, Cassidy J et coll. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18:2938-47.
46. Maindault-Goebel F, Louvet C, André T, Carola E, Lotz JP, Molitor JL et coll. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX-6). Eur J Cancer. 1999;35:1338-42.

FORMATION CONTINUE



15 février 2008 — Journée de formation en NÉPHROLOGIE

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



11 et 18 mars 2008 — Soirées de formation MALADIES THROMBOEMBOLIQUES

- Lieu : 11 mars, Montréal – 18 mars, Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



6 au 8 avril 2008 — Rendez-vous 2008, Tendances et influences, congrès annuel de l'A.P.E.S.

- Lieu : Centre des congrès Tremblant, Mont-Tremblant
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



1^{er} et 2 mai 2008 — Journées de formation USI – MÉDECINE D'URGENCE

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



6 juin 2008 — Journée de formation en INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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



26 septembre 2008 — Journée de formation GASTROLOGIE-HÉPATOLOGIE

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



2 et 7 octobre 2008 — Soirées de formation en ONCOLOGIE

- Lieu : 2 octobre, Montréal – 7 octobre, Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



26 octobre 2008 — Journée de formation MYTHES OU RÉALITÉS

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



12 au 14 novembre 2008 — Séminaire administratif

- Lieu : Grand Lodge, Mont-Tremblant
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org

Le syndrome sérotoninergique secondaire à l'association du tramadol et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine

Alexandrine Coulombe, Robert Thiffault

Résumé

Objectifs : Réviser la littérature médicale afin de trouver des cas rapportés de syndrome sérotoninergique ou d'effets indésirables liés à l'administration concomitante de tramadol et d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Déterminer la conduite à tenir en présence de cette combinaison.

Résumé du cas : La patiente, âgée de 45 ans, est connue pour souffrir de dépression majeure traitée avec le citalopram. Pour traiter sa douleur aiguë due à l'arthrose, on veut entreprendre l'administration de la combinaison tramadol acétaminophène.

Discussion : Le tramadol est un analgésique opioïde ayant une faible affinité pour le récepteur μ . Il inhibe aussi la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et peut alors interagir avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. L'association des deux substances peut mener à l'apparition d'un syndrome sérotoninergique, mais peu de cas ont été rapportés dans la littérature pharmacologique. Cela peut s'expliquer entre autres par le fait que le syndrome sérotoninergique est une pathologie rarement diagnostiquée. Il est aussi difficile d'établir un profil de patient qui courrait plus de risque de souffrir de ce syndrome. La combinaison des substances peut aussi causer des convulsions, mais l'incidence rapportée est très variable selon les études et n'est pas toujours significative.

Conclusion : L'utilisation concomitante de tramadol et d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine reste possible, mais il est primordial de s'assurer que les patients soient en mesure de reconnaître les signes et symptômes du syndrome sérotoninergique.

Mots-clés : tramadol, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, interaction médicamenteuse, syndrome sérotoninergique, convulsion.

Introduction

Le tramadol est un analgésique opiacé qui a été approuvé au Canada en 2005 pour le traitement de la douleur aiguë et en 2006 pour le traitement de la douleur chronique. Le tramadol est disponible en Allemagne depuis 1977 et aux États-Unis depuis 1995. Ce médicament apparaît dans plusieurs algorithmes de traitement de la douleur. Le tramadol a été administré à un grand nombre de patients, et ses

effets secondaires sont bien connus. Il a été associé à quelques reprises à des épisodes de syndrome sérotoninergique. Dans la plupart des cas, c'est son administration avec un ou plusieurs antidépresseurs qui entraîne cette réaction de toxicité¹⁻⁷. La gravité des conséquences associées à cette interaction font qu'elle est cotée « d'importance clinique » par plusieurs références sur les interactions médicamenteuses (ex : signification 2 dans *Drug Interaction Facts 2007*), malgré le peu de documentation disponible. Le but de cet article est donc d'évaluer, selon les données dont on dispose, quelles sont les véritables conséquences de l'interaction et la conduite à tenir de la part du pharmacien.

Présentation du cas

Vous êtes pharmacien à l'urgence. Vous avez entre les mains une ordonnance où le tramadol et l'acétaminophène (Tramacet^{MD}) sont associés. Le patient à qui elle est destinée est une femme de 45 ans. La posologie est de un à deux comprimés toutes les six heures au besoin pendant cinq jours (max. : huit comprimés par jour).

En prenant connaissance du dossier de la patiente, vous apprenez qu'elle souffre de douleur aiguë mais de gravité modérée due à l'arthrose du genou. Le médecin a décidé de prescrire du tramadol à la patiente, puisqu'elle souffre aussi de constipation.

Ses seuls autres antécédents sont la dépression majeure et l'insomnie.

Vous appelez à la pharmacie communautaire où fait affaire la patiente. Voici la liste de médicaments qu'on vous donne :

Citalopram, 20 mg, une fois par jour ;
Lorazépam, 1 mg, au coucher au besoin ;
Acétaminophène, 500 mg, quatre fois par jour au besoin ;
Docusate de sodium, 100 mg, deux fois par jour ;
Sennosides, 8,6 mg, une fois par jour au besoin ;

Y a-t-il un problème ? Quelles sont vos interventions ?

Alexandrine Coulombe, B. pharm, M.Sc., était étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique au moment de la rédaction de l'article. Elle est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Robert Thiffault, B. pharm, M.Sc., est pharmacien au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Analyse

Le tramadol

Le tramadol est un analgésique opiacé particulier. En effet, c'est un agoniste des récepteurs μ (il est aussi agoniste κ et δ de façon moins importante), mais avec une affinité 6000 fois moindre que la morphine^{8,9}. Son métabolite actif, l'O-desméthyltramadol, ou M1, a pour sa part 200 fois plus d'affinité pour le récepteur μ que le tramadol. Il est donc plus actif que la molécule mère. Cette plus faible affinité pour les récepteurs μ confère donc au tramadol un potentiel d'abus moins important que les opiacés traditionnels : c'est pourquoi il n'est actuellement pas une substance contrôlée.

L'effet analgésique du tramadol s'expliquerait aussi par un deuxième mécanisme d'action : il inhiberait le recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline^{8,9}. Cela entraînerait donc l'activation des voies centrales inhibitrices de la douleur dans la moelle épinière^{8,9}. C'est aussi par ce mécanisme que le tramadol interagirait avec les antidépresseurs et accroîtrait le risque de syndrome sérotoninergique¹⁰.

Il existe sur le marché quatre formulations de tramadol. La première est le Tramacet^{MD}, une association de tramadol et d'acétaminophène (37,5 mg et 325 mg respectivement)⁸. Cette association a été plus précisément étudiée dans la douleur postopératoire et la douleur liée à l'arthrose⁸. La posologie est de un à deux comprimés toutes les quatre à six heures, avec un maximum de huit comprimés par jour (équivalent à 300 mg de tramadol), et ce, pour un traitement d'une durée de cinq jours⁸. La deuxième formulation est le Zytram XL^{MD}, qui est une formulation de tramadol à action prolongée. Cette formulation permet une prise unique quotidienne de tramadol. La posologie de départ recommandée est de 150 mg par jour. L'ajustement posolo-

gique peut se faire après environ sept jours de traitement jusqu'à un maximum de 400 mg par jour (comprimés de 150, 200, 300 et 400 mg)⁹. Les deux autres formulations sont le Tridural^{MD} et le Ralivia qui sont également des formulations à prise unique quotidienne dont les posologies de départ sont de 100 mg par jour. La posologie maximale est de 300 mg par jour (comprimés de 100, 200 et 300 mg)

Le tramadol est susceptible d'être impliqué dans plusieurs interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. En effet, le tramadol est un substrat du CYP 2D6, qui est responsable de la formation du métabolite M1. Il est aussi métabolisé par le CYP 3A4^{8,9}. Les substrats de plus forte affinité ainsi que les inhibiteurs de ces cytochromes (ex : paroxétine, amitriptyline) comportent donc le risque de causer une augmentation des taux de tramadol (et de diminuer les taux de M1). L'importance clinique de ces interactions est toutefois plus ou moins claire.

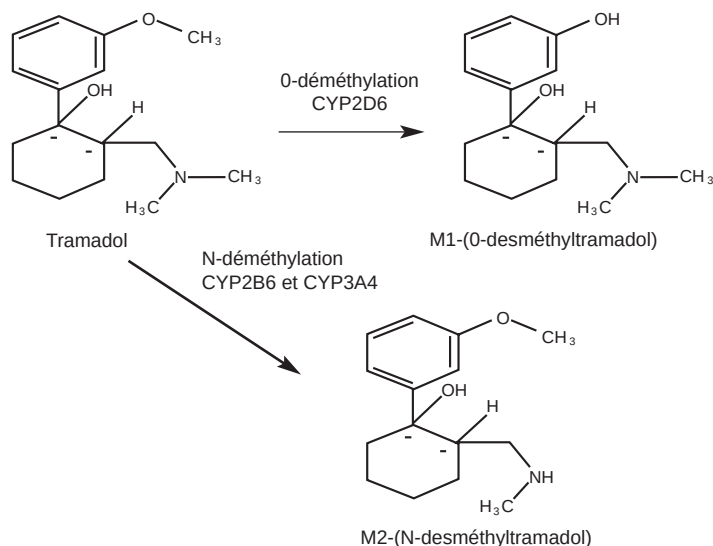
Les principales interactions pharmacodynamiques causées par le tramadol sont dues à la combinaison de celui-ci avec les antidépresseurs^{8,9}. Tout d'abord, ceux-ci peuvent augmenter le risque de convulsions. Le degré de risque varie selon la classe d'antidépresseurs. Enfin, la combinaison du tramadol avec un antidépresseur, plus particulièrement les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), expose le patient à une pathologie aux conséquences sérieuses : le syndrome sérotoninergique.

Le syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique (ou toxicité sérotoninergique) est en réalité un toxidrome (mot formé à partir de toxicité et syndrome) qui a trois particularités : il est induit par les médicaments, il entraîne un excès de sérotonine, produisant ainsi différentes manifestations cliniques, et il cause des symptômes d'intensité variable (symptômes à peine perceptibles à létaux)¹¹. Ce toxidrome comprend trois groupes de symptômes : l'hyperactivité neuromusculaire (tremblements, myoclonies, hyperreflexie, rigidité pyramidale), l'hyperactivité autonome (hyperthermie, diaphorèse, tachycardie, tachypnée, mydriase, diarrhée) et l'altération de l'état mental (agitation, excitation, confusion)^{11,12}. L'hyperthermie, la rigidité extrapyramidale et la confusion sont surtout présentes dans les cas plus graves¹¹. Il est aussi possible qu'un groupe de symptômes soit absent¹². Plusieurs de ces symptômes sont non spécifiques, ce qui rend le diagnostic difficile. D'ailleurs, le syndrome sérotoninergique ne serait pas diagnostiqué dans 85 % des cas¹².

Ce sont l'accumulation intrasynaptique de sérotonine et, par le fait même, l'hyperstimulation des récepteurs postsynaptiques qui sont responsables de l'apparition du syndrome sérotoninergique^{11,12}. Ces phénomènes découlent de trois mécanismes principaux : l'inhibition du recaptage de la sérotonine, la libération de la sérotonine dans la synapse et l'inhibition de la monoamine oxydase (MAO)¹¹.

Figure 1 : Métabolisme du tramadol



La fréquence du syndrome sérotoninergique semble être en augmentation, surtout à cause de l'utilisation accrue d'agents « prosérotonines ». On estime que 15 % des patients qui ont une surdose d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine souffrent d'un syndrome sérotoninergique, mais cet état de santé est peu diagnostiqué par les médecins^{10,12}. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent être plutôt subtils au début (ex : diarrhée, tremblements, hypertension) et être alors confondus avec d'autres affections qui ne sont pas liées aux médicaments¹². Soixante pour cent des patients atteints présenteraient des manifestations dans les six premières heures suivant le début ou le changement de doses des agents impliqués¹². Les antidépresseurs sont les plus fréquemment impliqués dans l'apparition du syndrome sérotoninergique, que ce soit les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase. Ces derniers sont toutefois associés aux cas les plus graves, surtout lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec d'autres agents sérotoninergiques^{11,12}.

Par ailleurs, les opiacés peuvent indirectement rehausser les niveaux de sérotonine en supprimant l'action inhibitrice du GABA au niveau central. Ainsi, la mépéridine, le fentanyl, la méthadone et le dextrométhorphan ont déjà été associés à des cas de toxicité sérotoninergique¹¹. Des cas soupçonnés de syndrome sérotoninergique ont aussi été rapportés chez des patientes âgées (85-90 ans) prenant une combinaison d'escitalopram ou de mirtazapine avec un opioïde (oxycodone, hydrocodone, tramadol)¹³. Le tramadol a été impliqué dans quelques épisodes de syndrome sérotoninergique, et ce, probablement en raison de son double mécanisme d'action.

Le syndrome sérotoninergique associé à la combinaison tramadol et antidépresseurs

Le tramadol et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine inhibent le recaptage de la sérotonine. Il n'est donc pas surprenant que les cas de syndrome sérotoninergique rapportés, impliquant un opiacé et un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, incriminent particulièrement le tramadol. La paroxétine, la sertraline, le citalopram, la fluoxétine et la venlafaxine sont les antidépresseurs les plus souvent impliqués dans les cas décrits dans la littérature^{1-7,11,12}.

Lorsqu'on regarde de plus près les cas de syndrome sérotoninergique rapportés avec ces combinaisons, il est difficile d'établir un profil de patients prédisposés à ce syndrome (voir caractéristiques des patients au tableau I). Certes, la plupart des patients concernés étaient des femmes, mais celles-ci, étant plus souvent atteintes de dépression que les hommes, sont aussi plus susceptibles de prendre du tramadol ou des antidépresseurs¹⁴. Il est aussi surprenant de constater que les symptômes de syndrome sérotoninergique se présentaient parfois assez tardivement. D'après les experts, un syndrome sérotoninergique se développe en quelques heures, alors que certains patients se présentaient plusieurs jours après le début des symptômes¹². Il est toutefois possible que les patients aient consulté seulement au moment de l'apparition de symptômes plus graves.

En Australie, on a répertorié vingt cas de syndrome sérotoninergique avec le tramadol dans les quatre années suivant sa commercialisation : quatre lorsqu'il était utilisé seul et seize, en combinaison avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, un inhibiteur de la monoamine oxydase ou du millepertuis¹⁵. Au Canada, trois cas ont été rapportés dans la Base de données des effets indési-

Tableau I : *Détail des cas rapportés de syndromes sérotoninergiques secondaires à la prise de tramadol et d'antidépresseurs¹⁻⁷*

Sexe	Âge (ans)	Dose tramadol	ISRS et dose	Début des symptômes
F	31	100 mg 4 fois par jour	Fluoxétine 20 mg 1 fois par jour	4 jours
F	44	800 mg/jour	Fluoxétine 80 mg 1 fois par jour	Inconnu
F	72	150 mg/jour	Fluoxétine 20 mg 1 fois par jour	18 jours (suivi d'un virage maniaque)
F	42	↑ récente (dose précise inconnue)	Sertraline 100 mg 1 fois par jour	3 semaines
F	78	150 mg/jour	Paroxétine 20 mg 1 fois par jour	3 jours
F	88	200 mg/jour	Paroxétine 10 mg 1 fois par jour	1 à 2 jours
H	47	100 mg	Paroxétine 20 mg 1 fois par jour	12 heures post-dose
F	70	50 mg/jour	Citalopram 10 mg 1 fois par jour	Inconnu
H	47	400 mg/jour	Venlafaxine 300 mg 1 fois par jour Mirtazapine 30 mg 1 fois par jour	Inconnue
F	75	50 mg/jour	Sertraline 50 mg	Après 1 ^{re} dose de sertraline
F	79	Inconnue	Amitriptyline 75 mg/jour Morphine	3 jours

F : femme ; H : homme ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

rables de Santé Canada : tous impliquaient une combinaison de Tramacet^{MD} et d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

Outre des rapports de cas, peu de recherches ou d'articles scientifiques ont été publiés sur le risque de syndrome sérotoninergique avec le tramadol. C'est pourquoi les logiciels d'interaction considèrent en général que les éléments de preuve soutenant cette interaction sont insuffisants. Toutefois, la gravité des conséquences de l'interaction explique que l'interaction soit considérée comme étant d'une grande importance clinique.

Et qu'en est-il du risque de convulsions ?

La deuxième conséquence d'une interaction entre le tramadol et les antidépresseurs est le risque accru de convulsions. En effet, le tramadol abaisserait le seuil de convulsion. En raison de cet effet secondaire, la prise concomitante d'inhibiteur de la monoamine oxydase est contre-indiquée^{8,9}. La combinaison de tramadol et d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine peut, quant à elle, être utilisée avec précaution. Selon les monographies, il serait donc préférable de l'éviter autant que possible. Cela n'est pas nécessairement chose facile pour les patients atteints de douleur chronique.

Afin d'évaluer le risque de convulsions associé au tramadol, une équipe de Grande-Bretagne a mené une étude cas-témoin imbriquée dans une cohorte, dont les résultats ont été publiés en 2000¹⁴. Elle étudiait précisément le lien entre le risque de convulsions et la combinaison antidépresseurs-tramadol¹⁴. Elle a démontré que le tramadol seul n'était pas associé à une augmentation du risque de convulsions par rapport aux autres opiacés ou à l'absence d'opiacés. Par contre, la combinaison de tramadol avec les antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) augmenterait le risque de convulsions. Malgré la signification statistique des résultats, les intervalles de confiance étaient très larges. C'est pourquoi il est difficile d'affirmer hors de tout doute que le risque de convulsions est réellement accru avec l'administration de la combinaison de tramadol et d'antidépresseur.

Une étude de cohorte rétrospective a été faite aux États-Unis et publiée en 2000 pour estimer la fréquence de convulsions à la suite de la prise de tramadol¹⁶. Des convulsions sont survenues chez 0,87 % des utilisateurs de tramadol et 0,24 % des non-utilisateurs de tramadol (risque relatif brut de 3,6). Toutefois, la prise de médicaments diminuant le seuil de convulsions, de substrats et d'inhibiteurs du CYP2D6 était plus fréquente chez les utilisateurs de tramadol. En vérifiant ces variables, on a remarqué que les patients qui prenaient le tramadol depuis plus longtemps couraient davantage de risques de convulsions.

À partir de ces données, les investigateurs ont effectué une étude cas-témoins à partir de la cohorte des utilisateurs

de tramadol¹⁶. Les patients qui semblaient plus exposés étaient âgés entre 25 et 54 ans, avaient reçu au moins quatre ordonnances de tramadol et avaient un antécédent d'accident vasculaire cérébral, de trauma crânien ou d'abus d'alcool. Ces dernières conditions entraînent à la base un risque plus élevé de convulsions.

Enfin, la FDA a fait une étude sur des patients ayant eu des convulsions imputées au tramadol. Dans 36 % des cas (43/121), seul le tramadol était considéré comme agent causal¹⁷. L'utilisation concomitante d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et d'antidépresseur tricyclique était présente chez respectivement 20 et 28 cas.

En général, les crises sont de type tonico-clonique et surviennent plusieurs heures après la prise de doses importantes (au moins 500 mg dans une étude en une prise ou deux prises rapprochées)^{17,18}. Dans la plupart des cas, les crises se résolvent spontanément¹⁹. Selon certains auteurs, l'étiologie des crises serait le mécanisme de recapture de la sérotonine plutôt que son action agoniste sur les récepteurs μ ¹⁹. Cela pourrait expliquer pourquoi le risque de convulsions est plus élevé au moment de la prise concomitante d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

De plus, une étude pharmacologique a montré que l'affinité du tramadol pour les transporteurs pré-synaptiques de la sérotonine (responsables du recapture) serait beaucoup plus élevée que celle de son métabolite M1²⁰. Il est donc logique de se demander si les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, qui sont des substrats de plus grande affinité que le tramadol pour le CYP 2D6 (ex. : fluoxétine, paroxétine), amènent un plus grand risque de convulsions que ceux qui n'y sont pas métabolisés (ex. : citalopram). En effet, ces molécules peuvent simuler une intoxication au tramadol au moment de la prise concomitante, en bloquant le métabolisme du tramadol, augmentant ainsi ses concentrations sériques et diminuant celles de M1. Aucune de ces hypothèses ne semble toutefois avoir été démontrée.

Discussion

Comment gérer l'interaction entre tramadol et inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ?

Le pharmacien est tenu, entre autres, de s'assurer que la médication prescrite au patient soit efficace tout en minimisant les effets secondaires. Il est difficile d'établir une ligne de conduite stricte face à la combinaison tramadol-inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Cette interaction médicamenteuse correspond à une précaution et non à une contre-indication, mais les logiciels d'interaction recommandent d'éviter leur usage concomitant, tout en mentionnant que la documentation soutenant cette marche à suivre est peu volumineuse. D'ailleurs, il est surprenant qu'aussi peu de cas aient été rapportés dans la littérature scientifique en regard du grand nombre de patients exposés depuis 1977. Il faut toutefois se rappeler que le syndrome sérotoninergique est insuffisamment diagnostiqué.

À la suite de notre revue de littérature, nous considérons qu'il est tout de même possible d'utiliser la combinaison tramadol-inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Les patients atteints de douleurs chroniques seront probablement ceux chez qui la combinaison s'avérera le plus souvent nécessaire.

Nous privilégions son utilisation pour des patients autonomes que l'on considère capables de comprendre l'importance des conséquences de l'interaction, si elle survient, et de surveiller l'apparition des symptômes. Nous devons donc exposer les faits au patient (ou à ses proches), tout en mentionnant l'importance de consulter son pharmacien ou son médecin dès l'apparition des premiers symptômes. Ceux-ci surviennent habituellement tôt (souvent dans les premières heures) après l'ajout ou la modification de la posologie des médicaments impliqués. Pour les patients qui nous sembleraient plus négligents ou moins aptes à juger de la situation, il serait préférable, selon nous, d'opter pour un autre traitement.

L'augmentation du risque de convulsions secondaires à la combinaison inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine-tramadol semble plus ou moins claire pour l'instant. L'utilisation concomitante reste donc une précaution à prendre. Toutefois, les patients ayant un antécédent de trauma crânien, d'abus d'alcool ou d'accident vasculaire cérébral courent nettement plus de risques de souffrir de convulsions. C'est pourquoi nous pensons que la combinaison devrait être utilisée en dernier recours, et ce, après une évaluation en neurologie.

Conclusion

En conclusion, la prise concomitante d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de tramadol n'est pas contre-indiquée. L'apparition de syndrome sérotoninergique ou de convulsions secondaires à la combinaison de ces agents semble tout de même rare selon la recension des écrits effectuée. Il est toutefois nécessaire, selon nous, de bien sélectionner les patients pouvant à la fois bénéficier de la thérapie et étant capables de reconnaître promptement les signes et symptômes de toxicité.

Si la patiente vous semble apte à reconnaître les signes cliniques d'un syndrome sérotoninergique, il est possible de lui administrer l'association tramadol-acétaminophène en plus du citalopram à condition de l'en informer (tremblements, sueurs, diarrhée qui surviennent dans les premières heures après la prise du tramadol). De plus, elle ne semble pas avoir de prédisposition aux convulsions (trauma crânien, antécédent de convulsion, abus d'alcool, etc).

Il faudra aussi informer la patiente de la dose maximale quotidienne d'acétaminophène (quatre grammes). Étant donné que le Tramacet^{MD} contient 325 mg d'acétaminophène, elle devra limiter la quantité d'acétaminophène qu'elle prend déjà au besoin en fonction du nombre de comprimés de Tramacet^{MD} utilisés.

Pour toute correspondance :

Alexandrine Coulombe

CHUS - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Hôtel-Dieu de Sherbrooke

580, rue Bowen Sud

Sherbrooke (Québec) J1G 2E8

Téléphone : 819 346-1110, poste 13819

Télécopieur : 819 820-6447

Courriel : acoulombe.chu@ssss.gouv.qc.ca et

Abstract

Objective: To review the medical literature for reported cases of serotonin syndrome or adverse effects related to the concomitant administration of tramadol and a selective serotonin reuptake inhibitor. To determine the course of action in the use of this combination.

Case Summary: A 45-year old female patient, known for major depressive disorder and treated with citalopram, suffers osteoarthritis pain, for which the combination of tramadol and acetaminophen is to be used.

Discussion: Tramadol is an opioid analgesic with weak affinity for the μ receptor. It also inhibits serotonin and noradrenaline reuptake and can thus interact with selective serotonin reuptake inhibitors. The association of these two drugs can lead to serotonin syndrome, but few cases have been reported in pharmacological literature. This can be explained by the fact (among others) that serotonin syndrome is a pathology that is rarely diagnosed. It is also difficult to establish a typical profile of patients most at risk from this syndrome. This combination of drugs can also cause seizures, but the reported incidence from studies is quite variable and not always significant.

Conclusion: The concomitant use of tramadol and a selective serotonin reuptake inhibitor remains possible, but it is crucial to ensure that patients be able to recognize signs and symptoms of serotonin syndrome.

Key words: tramadol, selective serotonin reuptake inhibitor, drug interaction, serotonin syndrome, seizure.

Références

1. Lantz MS, Buchalter EN, Giambanco V. Serotonin syndrome following the administration of tramadol with paroxetine. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:343-5.
2. Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level-correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:440-1.
3. Mahlberg R, Kunz D, Sasse J, Kirchheiner J. Serotonin syndrome with tramadol and citalopram. *Am J Psychiatry* 2004;161:1129.
4. Kesavan S, Sobala GM. Serotonin syndrome with fluoxetine plus tramadol. *J R Soc Med* 1999;92:474-5.
5. Mittino D, Mula M, Monaco F. Serotonin syndrome associated with tramadol-sertraline coadministration. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:150-1.
6. Egberts AC, ter Borgh J, Brodie-Meijer CC. Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:181-2.
7. Venlafaxine + tramadol: serotonin syndrome. *Prescrire Int.* 2004;13(70):57.
8. Janssen-Ortho Inc. Monographie de produit: Tramacet. [en ligne] http://www.janssen-ortho.com/JOI/pdf_files/tramacet_F.pdf (site visité le 12 avril 2007)
9. Purdue Pharma. Monographie de produit: Zytram XL. [en ligne] http://www.purdue.ca/pdf/2006-10-10%20Zytram%20XL%20PM_%20FR%20Final%20Copy.pdf. (site visité le 12 avril 2007)
10. Kitson R, Carr B. Tramadol and severe serotonin syndrome.[see comment]. *Anaesthesia* 2005;60:934-5.
11. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006;59:1046-51.
12. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome.[see comment]. *N Engl J Med* 2005;352:1112-20.
13. Gnanadesigan N, Espinoza RT, Smith R, Israel M, Reuben DB. Interaction of serotonergic antidepressants and opioid analgesics: Is serotonin syndrome going undetected? *J Am Med Dir Assoc* 2005;6:265-9.
14. Gasse C, Derby L, Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol. *Pharmacotherapy*. 2000;20:629-34.
15. Anonyme. Tramadol - Safety experience. WHO Drug Information 2003;17(1):22.
16. Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, Shatin D, Anderson G, Graham D et coll. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy* 2000;20:1423-31.
17. Kahn LH, Alderfer RJ, Graham DJ. Seizures reported with tramadol. *JAMA* 1997;278:1661.
18. Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D, Benson BE, Ruskosky DR, Stancavage MM et coll. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:361-4.
19. Koussa S, Rizk T, Tohme A. Crises d'épilepsie induite par le tramadol. *Rev Neurol* 2003;159:1053-4.
20. Barann, M., Urban, B., Stamer, U, Dorner Z, Bönisch H et Brüß M. Effects of tramadol and O-demethyl-tramadol on human 5-HT reuptake carriers and human 5-HT_{3A} receptors: a possible mechanism for tramadol-induced early emesis. *Eur J Pharmacol* 2006;531:54-8.



Prix d'excellence A.P.E.S.—SCPH Pfizer 2007 Des résidents en pharmacie d'hôpital du Québec sont honorés

Quatre résidents en pharmacie d'hôpital du Québec se sont mérités un des Prix d'excellence A.P.E.S. — SCPH (Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec et Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux – section Québec) Pfizer 2007 pour la qualité des manuscrits qu'ils ont soumis.

Le comité de rédaction du *Pharmactuel* désire féliciter

Karine Alain et Philippe Bouchard, résidents à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, pour leur manuscrit « **Projet Orange** – Origines et Raisons de l'Absence de Notification Généralisée des Effets indésirables aux médicaments : une étude qualitative en centre hospitalier universitaire de soins tertiaires mère-enfant » (*Jean-François Delisle, Isabelle Thériault-Dubé, Julio Touzin et Vincent Nichols*)

Jean-François Delisle et Vincent Nichols, résidents au CHU Sainte-Justine, Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, pour leur manuscrit « Optimisation de la pharmacocinétique du busulfan pris par voie orale chez les adultes dans un régime de préparation de greffe de moelle osseuse » (*Karine Alain, Sarah Bilodeau et Philippe Bouchard*) pour l'obtention de leur prix d'excellence.

Évaluation de l'impact d'une mise à niveau du système de détection des interactions médicamenteuses dans un centre tertiaire

Denis Lebel, Jean-François Bussières, Claire Perret

Résumé

Objectif : Il s'agit d'une étude descriptive pré-post intégration d'une nouvelle banque de données d'interactions médicamenteuses en établissement de santé.

Mise en contexte : Il existe de nombreux produits informatiques permettant la détection d'interactions médicamenteuses. Il existe peu de données probantes sur l'intégration de ces données aux systèmes informatiques utilisés.

Résultats :   partir de l'outil retenu (Lexi-interact^{MD}), nous avons généré des tables compatibles sous forme de fichier XML (eXtended Markup Language) que nous avons importées dans notre progiciel pharmacie (GespharX8). Nous avons introduit au 6 septembre 2006 un total de 14696 associations d'interactions médicamenteuses, soit plus de trois fois le nombre codé avec l'ancienne méthode en phase pré. On note une augmentation de 36,8 % d'interactions détectées en post avec l'utilisation de la nouvelle banque de données, soit une interaction détectée par 59 transactions informatiques. Enfin, on note un profil de satisfaction favorable des pharmaciens selon un questionnaire auto administré.

Conclusion : Cette étude décrit une démarche d'intégration et de mise à niveau de la pratique de détection des interactions médicamenteuses en établissement de santé.

Mots-clés : Systèmes d'information, interactions médicamenteuses, détection

Introduction

Au Canada, tous les départements de pharmacie possèdent un ou plusieurs systèmes d'information de gestion du dossier pharmacologique pour les clientèles hospitalisées et externes. En 2001-2002, 93 % (n = 114) des personnes ayant répondu au rapport canadien sur la pharmacie hospitalière ont déclaré utiliser un système d'information en pharmacie, notamment pour la prise en compte des allergies (91 % des réponses), des duplications thérapeutiques (89 %) et des interactions médicamenteuses (88 %). On rapporte que 52 % des établissements non universitaires et 30 % des hôpitaux d'enseignement universitaire ont indiqué que le système d'information en pharmacie servait au contrôle des valeurs de laboratoire (modifications de posologie)¹.

Depuis quelques années, on observe l'émergence de systèmes d'information de gestion intégrés à des systèmes

d'aide à la prise de décision. Ainsi, en 2003-2004, 40 % des personnes ayant répondu au rapport canadien sur la pharmacie hospitalière disaient profiter d'une telle intégration. Sur les 57 établissements ayant en intégration un système d'information de gestion en pharmacie intégré à un système d'aide à la prise de décision clinique, 68 % (39/57)  taient des hôpitaux non universitaires et 32 % (18/57), des établissements comptant 200 lits au maximum. Cette intégration est plus fréquente en Ontario (58 %, 26/45) et dans les provinces de l'Atlantique (61 %, 11/18) que dans les établissements du Québec (21 %, 10/48)².

On définit une interaction médicamenteuse comme étant « le phénomène qui survient lorsque deux ou plusieurs médicaments ayant été administrés simultanément ou successivement, la pharmacocinétique ou l'activité pharmacologique de l'un est modifiée par la présence du ou des autres »³. De plus, on peut inclure la détection des interactions médicaments-aliments, médicaments-drogues illicites, médicaments-pathologies. Une prestation sécuritaire de soins et une pratique adéquate de la pharmacie reposent notamment sur la détection pertinente, efficace et en temps réel des interactions m dicamenteuses^{4,5}.

Au Québec, plusieurs départements de pharmacie recourent à des progiciels de gestion du dossier pharmacologique en français développés pour le marché québécois. Bien que ces progiciels répondent aux besoins de leurs clients, le recours à des produits locaux peut constituer un obstacle à l'intégration ou à l'interface avec des banques de données externes, validées et disponibles commercialement en anglais⁶. Compte tenu de l'évolution rapide des connaissances et du nombre d'interactions médicamenteuses qui ont fait l'objet d'articles bien document s,

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

Jean-François Bussières, B.Pharm., M.Sc., est chef du Département de pharmacie et de l'unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine et professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Claire Perret est étudiante en pharmacie, 5  année hospitalo-universitaire, Faculté de pharmacie, Université de Nantes

la mise à jour de tables de données sur une base locale est coûteuse, imparfaite et augmente les risques d'omission de détection. Bien que le recours à des banques de données externes s'impose, l'intégration ou l'interface demeure problématique, notamment parce que ces banques ont recours à des paramètres américains (p. ex. nom commercial, numéro d'identification octroyé par la *Food and Drug Administration* (NDC), etc.). Enfin, pour que la détection soit pertinente et efficace, il faut réfléchir à des modalités d'affichage pour éviter de désensibiliser les usagers par un grand nombre de messages non pertinents au moment de la saisie, de la validation ou de la consultation du dossier pharmacologique. La constitution et la mise à jour des banques de données d'interactions sont une problématique importante dans les départements de pharmacie. Nous nous proposons d'illustrer une démarche qui a permis au Département de pharmacie du CHU Sainte-Justine de résoudre cette difficulté. Dans un premier temps, nous avons sélectionné un fournisseur de données sur les interactions. Dans un second temps, nous avons évalué l'impact du changement de banque de données de deux façon : 1) de façon quantitative en évaluant le nombre d'interactions détectées et 2) de façon semi-quantitative, grâce à un sondage postimplantation pour évaluer la satisfaction des pharmaciens.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude descriptive pré-post intégration d'une nouvelle banque de données d'interactions médicamenteuses. De plus, la démarche comporte une évaluation structurée ayant permis de choisir une nouvelle banque de données appropriée. L'étude se déroule à l'été 2006, dans un centre hospitalier universitaire mère-enfant de 544 lits comportant 100 lits d'obstétrique gynécologie et le reste en pédiatrie. Le Département de pharmacie comporte 65 équivalents temps plein dont 32 pharmaciens. Il a recours à neuf systèmes d'information de gestion, dont le système GesPhaRx 8.0MD pour la gestion informatisée du dossier pharmacologique. Le Département utilise ce système depuis 1999, mais une migration à la version graphique a été effectuée en 2003. La banque de données d'interactions provient d'une saisie manuelle des interactions médicamenteuses proposées par Hansten⁷ dans les tables du système pharmacie. Bien qu'elle soit théoriquement mise à jour chaque année, ou à la demande de pharmaciens ayant identifié une interaction manquante, sa mise à jour est moins fréquente compte tenu des ressources disponibles et de la méthode manuelle utilisée. Le 1^{er} juillet 2006, la banque de données comportait 4843 associations de médicaments impliqués dans une interaction médicamenteuse. Dans le système GesphaRx^{MD}, la détection d'une interaction se fait à partir de l'attribut générique. Pour chaque nouvelle ordonnance, les nouveaux couples de génériques formés par l'addition de ce médicament sont comparés aux couples d'interactions connus. Si une interaction est détectée, elle est alors affichée à l'écran, avec un texte explicatif. Le pharmacien peut (ou non) tenir

compte de l'interaction et fermer la boîte d'information. Chaque association de médicaments et le texte explicatif correspondant sont codés dans une table distincte.

En ce qui concerne la sélection de la banque de données, nous avons retenu trois ouvrages aux fins de notre évaluation, soit le *Drug Interactions Analysis and Management*, le *Drug Interaction Fact^{MD}* et le *Drug Interactions Handbook*. Cette sélection repose sur la notoriété des ouvrages, leur mise à jour régulière, leur accès en ligne, la capacité d'intégrer les données à notre banque locale et notre historique d'utilisation en version papier ou autrement. Nous avons comparé les différentes façons de hiérarchiser ces interactions médicamenteuses par degré d'importance. Dans un second temps, nous avons testé chaque ouvrage avec une liste d'interactions médicamenteuses types à la pratique mère-enfant (n = 19), validées par un panel de quatre pharmaciens du Département. En pratique, chaque pharmacien a coté de 0 à 10 l'importance de l'interaction médicamenteuse (score 0 pour une interaction qui ne devrait pas être affichée et score de 10 pour une interaction jugée très importante).

Par la suite, nous avons retenu les interactions comportant une cote de 1 et 2 selon le système proposé par le *Drug Interactions Analysis and Management* et le *Drug Interaction Fact^{MD}* ainsi que les interactions comportant une cote X et D selon le système proposé par le *Drug Interactions Handbook*. Nous avons ensuite identifié la banque de données la plus conforme aux attentes du panel de pharmaciens. Nous avons établi un score de qualité pour chacune des banques de données. Pour chaque interaction détectée par la banque de donnée et considérée comme importante par le panel d'experts, un score de + 3 points était accordé à la banque de données évaluée. Dans le cas où l'interaction proposée par la banque de données était considérée non souhaitable par le pharmacien, un score de - 1 point était attribué. Et enfin, nous avons comptabilisé le nombre de fois où une interaction souhaitée par le pharmacien ne se retrouvait pas dans la banque de données. Dans ce cas, un score de - 1 était attribué. On peut obtenir un score minimal de - 19 et un score maximal de 228 pour l'ensemble des quatre panélistes.

Pour évaluer l'impact du changement de banque de données, nous avons comptabilisé en phase pré le nombre d'interactions médicamenteuses détectées par période financière du 2 août 2003 au 31 août 2006 afin d'identifier un échelon de base de détection. Par la suite, nous avons comptabilisé le nombre d'interactions médicamenteuses détectées, le nombre total de transactions médicamenteuses, le ratio du nombre d'interactions détectées/transaction, le profil des dix interactions les plus fréquemment détectées et la ventilation par groupe d'âge, et ce, en pré (n = 30 jours – du 2 août au 31 août 2006) et en post (n = 20 jours – du 1^{er} septembre au 20 septembre 2006).

Tableau I : Profil des outils comparés et des scores obtenus

Paramètres	Drug Interactions Analysis and Management		Drug Interaction Fact ^{MD}		Drug Interactions Handbook		
Année de l'édition utilisée pour l'évaluation	2006		2006		2004 2 ^e édition		
Fréquence de mise à jour	Trimestrielle		Trimestrielle		Continuelle		
Mode de codification de la signifiante de l'interaction médicamenteuse	1	Combinaison à éviter		Sévérité	Documentation	X	Combinaison à éviter
	2	Combinaison à éviter en général, à utiliser dans des conditions particulières	1	Majeure	Suspect ou +	D	Modifier le traitement
			2	Modérée	Suspect ou +	C	Surveiller le traitement
			3	Mineure	Suspect ou +	B	Pas d'action nécessaire
	3	Risque minime, agir si nécessaire	4	Majeure/Modérée	Possible	A	Pas d'interaction connue
	4	Pas besoin d'action	5	Mineure	Possible		
5	Pas d'interaction connue		Nulle	Improbable			
Mode d'expression du délai d'apparition	Pas évalué de façon systématique		Rapide : ≤24 h Retardé : apparition après plusieurs jours de traitement		Immédiat : 0-12 h Rapide : 12-72 h Retardée : > 72 h		
Mode d'expression du niveau de sévérité	Pas évalué de façon systématique		Majeur : risque de provoquer le décès ou des séquelles irréversibles Modéré : altération de l'état clinique nécessitant un traitement correcteur, une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation Mineur : effets mineurs n'affectant pas le traitement et ne nécessitant pas de traitement correcteur		Majeur : risque de provoquer le décès, une hospitalisation, des séquelles irréversibles, une insuffisance thérapeutique Modérée : altération de l'état clinique nécessitant un traitement correcteur Mineure : effets mineurs n'affectant pas le traitement et ne nécessitant pas de traitement correcteur		
Mode d'expression de la qualité de la documentation	Pas évalué de façon systématique		Établi : démontrée par des études cliniques Probable : démontré par des études expérimentales Suspect : quelques bonnes informations mais nécessitant plus d'études Possible : informations limitées Improbable : pas d'informations correctes		Excellent : plusieurs RCT* ou quelques RCT et > 2 cas rapportées Bon : 1 RCT et ≤2 cas rapportées Acceptable : > 2 cas rapportés ou < 2 cas rapportés et autres informations complémentaires ou interaction théorique basée sur les propriétés pharmacologiques et pas de cas rapporté Pauvre : < 2 cas rapportés et pas d'autres info		
Index par nom générique	Oui		Oui		Oui		
Index par nom commercial	Oui		Non		Oui		
Disponibilité des noms commerciaux canadiens	Oui		Non		Oui		
Nombre de médicaments pris en compte	Environ 2 100 monographies		Environ 1 400 monographies		Environ 2 400 monographies		
Interactions « cytochrome »	Séparées		Séparées		Intégrées		
Nombre de pages	1 531		1 753		789		
Coût de la version papier (\$ CAD au 1/9/2006)	89,95 \$		83,95 \$		54,95 \$		
Version électronique disponible	Oui Facts & Comparisons ^{MD} 4.0 Online + CliniSphere 2.0		Non		Oui À noter que Up to Date a recours à cette banque de données d'interactions sur son site		

Tableau I : Profil des outils comparés et des scores obtenus (suite)

Paramètres	Drug Interactions Analysis and Management	Drug Interaction Fact [®]	Drug Interactions Handbook
Coût de la version électronique	Facts & Comparisons® 4.0 Online : 495,95 \$ CliniSphere 2.0 : 559,95 \$		Lexi-COMPLETE & Lexi-Comp ONLINE 485 \$ US.
Versions pour ordinateur de poche disponibles	Non	Oui iFacts TM = handheld (69,95 \$)	Oui (75 \$ US)
Scores moyens par pharmacien : Min = - 19 Max = 57	17,0	20,4	32,2
Scores totaux	85	102	161

* RCT = Randomized Controlled Clinical Trial, soit études randomisées contrôlées par placebo

Tableau II : Profil de détection des interactions médicamenteuses en pré et post

	Pré (n = 30 jours) 2 août 2006 31 août 2006 (moyenne)	Post (n = 20 jours) 1 ^{er} septembre 2006 20 septembre 2006 (moyenne)	Commentaires
Nombre d'interactions médicamenteuses détectées n (%)	915 (30,5)	1252 (41,7)	Augmentation de 36,8 %
Nombre total de transactions informatiques n	66671	74198	Augmentation de 11,3 %
Ratio du nombre d'interactions/nombre total de transactions	1 interaction par 73 transactions	1 interaction par 59 transactions	Augmentation de 22,9 %
Profil des 10 médicaments les plus impliqués	Cyclosporine-189 Fluconazole-177 Acétaminophène-169 Phénytoïne-136 Diphényhydramine-121 Codeine-109 Nifédipine-99 Amlodipine-90 Carbamazépine-74 Dexaméthasone-48	Tobramycine-200 Sodium (bicarbonat)-138 Ticarilline/clavulanate-136 Calcium (carbonate)-133 Clarithromycine-121 Méthylprednisolone-113 Dexaméthasone-101 Cyclosporine-89 Fluconazole-75 Magnésium-29	Détection en post > pré
Groupe d'âge des patients chez qui une interaction est détectée			
0 à 2 ans moins 1 jour	16 %	12 %	P < 0,001
2 à 12 ans moins 1 jour	36 %	27 %	
12 à 18 ans moins 1 jour	38 %	41 %	
18 ans et plus	10 %	20 %	

On définit une transaction comme étant toutes les activités informatiques se produisant au dossier pharmacologique et ayant pour objet la dispensation de médicaments (c.-à-d. nouvelle ordonnance, cessation, duplication, modification, etc.). Ensuite, la satisfaction des pharmaciens a été évaluée à l'aide d'un questionnaire autoadministré. Les variables évaluées, à partir des énoncés, portent sur la quantité d'interactions détectées, la

crédibilité de la banque utilisée et de l'information présentée, la pertinence des interactions détectées, la clarté de l'information présentée, le contenu du profil pharmacien, l'efficacité du système pour la validation, la capacité d'intervention, la personnalisation et la documentation de l'action. Bien que tous les pharmaciens ne soient pas exposés à la même fréquence et pour une même durée à la validation des ordonnances, nous avons organisé une présenta-

tion orale de soixante minutes afin de présenter la démarche, la nouvelle banque de données, les modalités d'affichage et d'impression de rapports. De plus, pour un patient test, nous avons saisi neuf ordonnances types comportant trois interactions (c.-à-d. une interaction détectée avec l'ancienne et la nouvelle banque de données et deux interactions détectées uniquement avec la nouvelle banque de données). Nous avons demandé à tous les pharmaciens de valider ces ordonnances, afin que celles-ci soient minimalement exposées à la nouvelle banque de données.

Résultats

Le tableau I présente un profil des trois banques de données d'interactions médicamenteuses évaluées pour une intégration dans notre progiciel pharmacie. La hiérarchisation des interactions médicamenteuses proposée par le *Drug Interaction Fact™* et le *Drug Interactions Handbook* est comparable, et le classement des interactions tient compte du délai d'apparition, du degré de signifiante, de la sévérité et de la qualité des documents à l'appui. En revanche, la classification du *Drug Interactions Analysis and Management* semble moins complète, car elle se base uniquement sur les degré de signifiante de l'interaction médicamenteuse. En ce qui concerne la comparaison de l'importance accordée aux dix-neuf interactions types par ouvrage avec celles de chaque pharmacien, nous avons obtenu des scores totaux de 85, 102 et 161 respectivement pour le *Drug Interactions Analysis and Management*, le *Drug Interaction Fact™* et le *Drug Interactions*

Handbook. Ainsi, à l'issue de cette analyse, nous avons retenu le *Drug Interactions Handbook* comme unique outil de référence. Outre le fait que l'outil était de qualité, il s'agissait d'une banque de données disponible commercialement sous forme de fichier XML (eXtended Markup Language) à partir de laquelle nous pourrions générer des tables compatibles avec GespharX8. Après entente avec le fournisseur sur le format d'échange d'informations et sur les modalités d'extraction requise pour une injection périodique (p. ex. six fois par année) dans le progiciel pharmacie, nous avons introduit le 6 septembre 2006 un total de 14696 associations d'interactions médicamenteuses, soit plus de trois fois le nombre codé avec l'ancienne méthode en phase pré. À noter qu'il existe d'autres produits qui n'ont pas été évalués, dont des logiciels de détection des interactions des médicaments avec d'autres substances (p. ex. produits de santé naturels, herbes, aliments).

La figure 1 présente un profil du nombre d'interactions médicamenteuses par période s'étendant du 1er août 2003 au 31 août 2006. De cette analyse, on note en moyenne une détection quotidienne de $31,3 \pm 16,1$ interactions. On n'observe aucune tendance quant à la saisonnalité de la détection. Nous avons dressé un profil des dix médicaments les plus fréquemment impliqués dans les interactions médicamenteuses dans les deux années complètes de notre historique (c.-à-d. 2004 et 2005). On note en 2004 (n total d'interactions = 11132) la diphenhydramine (n = 2383), la cyclosporine (2356), l'acétaminophène (2228), le fluconazole (1919), la codéine (1778), la phénytoïne (1354), le

Figure 1 : Profil du nombre d'interactions médicamenteuses détectées par mois par le logiciel pharmacie d'août 2003 à août 2006 (phase PRÉ)

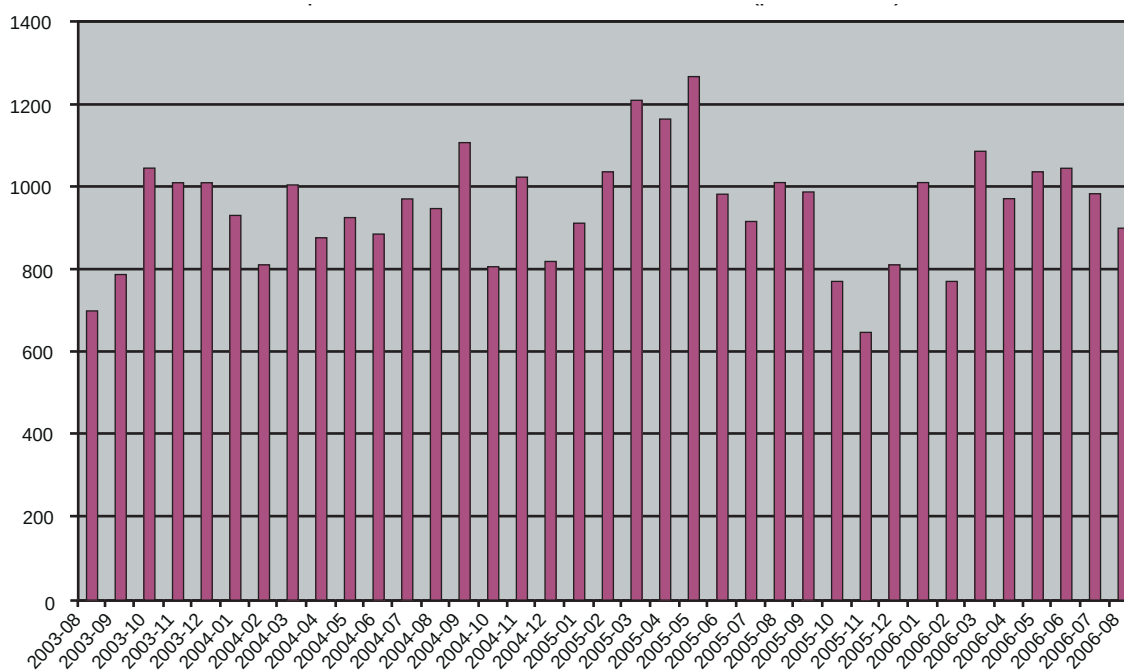


Tableau III : Profil de satisfaction des pharmaciens (n = 22)

	Très d'accord	Partiellement d'accord	Partiellement en désaccord	Très en désaccord
Le recours à la nouvelle banque de données génère trop de messages de détection (<i>quantité</i>)	5 %	52 %	33 %	10 %
Le recours à la nouvelle banque de données offre une information plus crédible que la précédente source utilisée (<i>crédibilité</i>)	86 %	9 %	5 %	0 %
Le recours à la nouvelle banque de données propose des interactions pertinentes (<i>pertinence</i>)	71 %	29 %	0 %	0 %
Le recours à la nouvelle banque de données affiche clairement l'information requise (<i>clarté</i>)	36 %	64 %	0 %	0 %
Le profil pharmacien doit comporter 100 % du texte de l'interaction (<i>contenu du rapport</i>)	18 %	23 %	27 %	32 %
Le profil médecin doit comporter une mention de chaque interaction détectée et encore active (<i>contenu du profil médecin</i>)	35 %	55 %	10 %	0 %
Le recours à la nouvelle banque de données va ralentir de façon importante le processus de saisie et de validation des ordonnances (<i>efficacité</i>)	0 %	10 %	55 %	35 %
Le recours à la nouvelle banque de données va améliorer la capacité d'intervention par le pharmacien en présence d'interactions (<i>capacité d'intervention</i>)	73 %	18 %	9 %	0 %
Compte tenu du plus grand nombre d'interactions disponibles dans la banque de données, on devrait permettre à chaque pharmacien de sélectionner les interactions qu'il juge non pertinentes pour qu'elles ne lui soient plus affichées (<i>personnalisation</i>)	36 %	45 %	5 %	14 %
Compte tenu de l'impact des interactions, le pharmacien devrait étayer à l'écran l'action effectuée (c.-à-d. non prise en compte ou intervention à venir) avant de poursuivre la validation (c.-à-d. <i>explication de l'action</i>)	14 %	32 %	41 %	14 %

phénobarbital (861), l'acétaminophène/codéine (824) et la carbamazépine (788) ; on note en 2005 (n total d'interactions = 11743) un profil similaire avec la cyclosporine (2683), le fluconazole (2486), l'acétaminophène (1991), la diphenhydramine (1963), la phénytoïne (1853), l'amlodipine (1629) la codéine (1570) la nifédipine (963) et la carbamazépine (555).

Le tableau II présente un profil de détection des interactions médicamenteuses en phase pré et post. On note une augmentation de 36,8 % en post avec l'utilisation de la nouvelle banque de données, passant d'une interaction détectée par 73 transactions à une interaction détectée par 59 transactions. Le profil des dix médicaments les plus fréquemment impliqués dans les interactions médicamenteuses diffère de la phase pré avec l'ajout de nouvelles molécules (p. ex. : tobramycine, calcium carbonate, clarithromycine, dexaméthasone, magnésium et méthylprednisolone). On note une différence entre la phase pré et post en ce qui concerne le nombre d'interactions détectées par groupe d'âge. On détecte davantage d'interactions chez les jeunes de 12 à 17 ans.

Enfin, le tableau III présente un profil de satisfaction des pharmaciens à partir d'un questionnaire autoadministré. Des vingt-deux pharmaciens ayant rempli le questionnaire durant les deux premières semaines d'octobre 2006, on note les observations suivantes. Une majorité de partici-

pants avait validé des ordonnances en plus d'avoir été exposée aux ordonnances types avant d'avoir répondu au sondage (c.-à-d. 15/22) tandis que les autres n'avaient été exposés qu'aux ordonnances types. À partir des réponses recueillies, on note que la nouvelle banque de données continue d'afficher des interactions jugées non pertinentes (énoncé 1). Toutefois, la nouvelle banque de données n'a pas d'impact sur la charge de travail (énoncé 7) et améliorera la capacité d'intervention (énoncé 8). Les pharmaciens trouvent la nouvelle source d'information plus crédible, l'information est pertinente et claire (énoncé 2, 3 et 4). Les pharmaciens croient que les informations sur les interactions doivent être inscrites dans le profil médecin (énoncé 6). Toutefois, ils sont divisés sur le fait d'inscrire le texte complet de l'interaction dans leur propre profil (énoncé 5). Enfin, une proportion importante des pharmaciens (82 %) croit que l'affichage des interactions devrait être personnalisé (énoncé 9).

Discussion

En dépit de l'utilisation de systèmes d'information depuis plus de deux décennies, il existe relativement peu de données probantes sur l'intégration efficace de banques de données électroniques pour la détection des interactions médicamenteuses en pharmacie⁸⁻²⁰. Hazlet et coll. ont démontré en 2001 qu'une sélection de sept progiciels n'étaient en mesure de détecter des interactions médica-

menteuses pertinentes que deux fois sur trois¹². Par ailleurs, Smith et coll. ont observé que 70 % des interactions pertinentes en greffe ne sont pas détectées par un prescripteur en ligne comportant un module de détection d'interactions¹³. En 2006, Abarca et coll. observent une grande variabilité de la performance de systèmes de détection d'interactions médicamenteuses en officine mais davantage en établissement de santé¹⁵. Peng et coll. ont évalué à partir d'une banque de données de facturation, pour une population externe, et d'un processus de révision par des pharmaciens que la proportion d'interactions cliniquement pertinentes est inférieure à 1 %¹⁶. Notre étude relève une capacité accrue de détection (c.-à-d. augmentation de 137 %) des interactions ; elle ne permet toutefois pas d'évaluer la proportion des interactions pertinentes affichées au quotidien.

Makowiak et coll. ont identifié onze types d'alertes, dont la détection d'interactions médicament-médicament à laquelle un professionnel de la santé peut être exposé et les risques de surinformation et d'alertes non pertinentes⁸. Dans notre pratique, le pharmacien est aussi exposé à plusieurs alertes, notamment si la dose est trop faible ou trop élevée en fonction du poids, de la taille et du percentile, en présence de duplications, en présence d'allergies ou d'intolérances, en présence de médicaments hors liste ou de remarques spécifiques à chaque patient. Il est donc important d'afficher uniquement les alertes pertinentes. Par ailleurs, la pertinence est un facteur subjectif et dépend du contexte. Par exemple, Perkins et coll. ont évalué la performance de différents logiciels de détection pour assistants numériques de poche, dont le Lexi-Interact. Leur analyse aboutit à la conclusion que le Lexi-Interact est moins spécifique que d'autres produits¹⁴. La méthode d'évaluation sélectionnée par les auteurs favorise un logiciel qui détecte un groupe limité d'interactions jugées très pertinentes. Ce type de produit est adapté à des prescripteurs et à des pharmaciens qui doivent prendre de bonnes décisions rapidement. Toutefois, les banques de données d'interactions sont aussi utiles pour faire une analyse plus approfondie d'un dossier. D'ailleurs, un sondage récent de Ko¹⁷ révèle que les médecins et les pharmaciens perçoivent de façon très positive les logiciels de détection d'interactions et souhaitent en général obtenir plus d'informations sur l'interaction, les autres options et la conduite clinique. Abarca et coll.¹⁸ et Magnus et coll.¹⁹ indiquent qu'en dépit de la quantité de ces alertes, les pharmaciens préfèrent en être avisés et qu'une minorité de médecins les outrepassent sans vérification. Ces résultats sont en accord avec notre propre sondage. Étant donné que le Lexi-Interact a obtenu le meilleur score dans notre analyse, qu'il est disponible sous forme de fichier XML et qu'il contient les interactions liées aux cytochromes P450, nous croyons que ce choix répondra à nos besoins pour les prochaines années. De plus, notre expérience nous amène à penser que le fait de tripler le nombre d'interactions pertinentes dans la banque de données locales préoccupe les pharmaciens (c.-à-d. quantité) mais n'affecte pas l'efficacité selon l'évaluation de la satisfaction !

Bien qu'il n'existe pas encore de standard de pratique absolu en matière de détection d'interactions médicamenteuses, certains auteurs proposent des pistes de réflexion²⁰. Le recours à la prescription électronique s'appuyant sur des systèmes d'aide à la décision (p. ex. : détection efficace et pertinente d'interactions médicamenteuses) s'impose. Compte tenu de l'expertise des praticiens, de leur champ de pratique (p. ex. : un infectiologue ne veut pas être averti d'une synergie connue entre deux antibiotiques), de leur rôle (1^e vs 2^e ligne), on doit offrir une interface permettant de personnaliser les seuils de détection selon les individus.

Conclusion

Cette étude décrit une démarche d'intégration et de mise à niveau de la pratique de détection des interactions médicamenteuses en établissement de santé. Elle illustre son impact positif sur la capacité de détection des interactions médicamenteuses et la perception positive des pharmaciens post-implantation.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4820

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

Abstract

Objective: This is a descriptive study designed to assess pre- and post integration of a database of drug interactions in health care establishments.

Context: There are many computer applications enabling the detection of drug interactions. Yet few data exist on the integration of these data into the information systems in use.

Results: Using the Lexi-interact tool, we generated XML (eXtended Markup Language) compatible tables that were imported into our pharmacy software package (GespharX8). A total of 14696 drug interaction combinations were introduced on September 6, 2006, more than three times the number coded with the former method in the pre phase. With the use of the new database, a 36.8% increase in interactions was detected in the post phase, an interaction detected by 59 computer transactions. Finally, through the use of a self-administered questionnaire, we noted a favourable pharmacist satisfaction profile.

Conclusion: This study describes an initiative with regard to integrating and updating the practice of detecting drug interactions in health care establishments.

Key words: Information systems, drug interactions, detection

Références

1. Mckerrow R, Hall K, Long S, Bussières JF, Salsman B, Lefebvre P et coll. Rapport canadien sur les pharmacies hospitalières. 2001-2002 – [cité le 31 janvier 2002]; www.lillyhospitalsurvey.ca (site visité le 26 septembre 2006).
2. Mckerrow R, Hall K, Bussières JF, Harding J, Lefebvre P, Salsman B, Rapport canadien sur les pharmacies hospitalières. 2003-2004 - [cité le 31 janvier 2004]; http://www.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/2004_Report/f70.pdf (site visité le 26 septembre 2006).
3. Office québécois de la langue française. Le grand dictionnaire terminologique. [cité le 26 septembre 2006]; http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r_motclef/index1024_1.asp (site visité le 26 septembre 2006).
4. van Roon EN, Flikweert S, le Comte M, Langendijk PN, Kwee-Zuiderwijk WJ, Smits P, Brouwers JR. Clinical relevance of drug-drug interactions: a structured assessment procedure. *Drug Saf* 2005;28:1131-9.
5. Taylor LK, Kawasumi Y, Bartlett G, Tamblyn R. Inappropriate prescribing practices: the challenge and opportunity for patient safety. *Healthc Q* 2005;8 Spec No:81-5.
6. Deschênes M.   la recherche d'un logiciel de détection des interactions médicamenteuses. *Pharmactuel* 2005;38:147-50.
7. Hansten PD, Horn JR. The top 100 drug interactions. A guide to patient management. H&H Publications, Edmonds, WA. 2002, pp 171.
8. Mackowiak LR, Hayward SL. Issues of decision support in institutional pharmacy systems. *Pharm Pract Manage Q*. 1998;18:35-45.
9. Elanjian S, Gora ML, Roeder Symes L. Methods used by pharmacy departments to identify drug interactions. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:2546-9.
10. Poirier TI, Giudici R. Evaluation of drug interaction microcomputer software: an updated comparison. *Hospital Pharmacy* 1995;888-94.
11. Gronroos PE, Irjala KM, Huupponen RK, Scheinin H, Forsstrom J, Forsstrom JJ. A medication database – a tool for detecting drug interactions in hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:13-7.
12. Hazlet TK, Lee TA, Hansten PD, Horn JR. Performance of community pharmacy drug interaction software. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001;41:200-4.
13. Smith WD, Hatton RC, Fann AL, Baz MA, Kaplan B. Evaluation of drug interaction software to identify alerts for transplant medications. *Ann Pharmacother* 2005;39:45-50.
14. Perkins NA, Murphy JE, Malone DC, Armstrong EP. Performance of drug-drug interaction software for personal digital assistants. *Ann Pharmacother* 2006;40(5):850-5.
15. Abarca J, Colon LR, Wang VS, Malone DC, Murphy JE, Armstrong EP. Evaluation of the performance of drug-drug interaction screening software in community and hospital pharmacies. *J Manag Care Pharm* 2006;12:383-9.
16. Peng CC, Glassman PA, Marks IR, Fowler C, Castiglione B, Good CB. Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Manag Care Pharm* 2003;9:513-22.
17. Ko Y, Abarca J, Malone DC, Dare DC, Geraets D, Houranieh A. Practitioners' Views on Computerized Drug-Drug Interaction Alerts in the VA System. *J Am Med Inform Assoc* 2007;14:56-64.
18. Abarca J, Malone DC, Skrepnek GH, Rehfeld RA, Murphy JE, Grizzle AJ et coll. Community pharmacy managers' perception of computerized drug-drug interaction alerts. *J Am Pharm Assoc* 2006;46:148-53.
19. Magnus D, Rodgers S, Avery AJ. GPs' views on computerized drug interaction alerts: questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:377-82.
20. Astrand B, Astrand E, Antonov K, Petersson G. Detection of potential drug interactions - a model for a national pharmacy register. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:749-56.

Application pratique de la télépharmacie pour les préparations stériles de médicaments

Denis Lebel, Martin Ponton, Marie-Claude Racine, Jean-François Bussières

Résumé

Objectif : L'objectif de cet article est de décrire trois applications pratiques de supervision à distance des préparations stériles de médicaments en oncologie.

Mise en contexte : Le principe de la surveillance à distance est utilisé dans plusieurs domaines, notamment la sécurité et la télémédecine. En pharmacie, la plupart des expériences portent sur la validation contenant-contenu par des pharmaciens de préparations de médicaments en lots ou pour des ordonnances individuelles en régions rurales ou éloignées. L'utilisation de caméras pour faire de la validation de préparation stérile a été développée par trois centres en 2006 et 2007.

Conclusion : Il est possible de choisir une solution qui convienne à votre milieu en tenant compte de votre budget, du mode de surveillance (immédiate vs asynchrone), de l'expertise présente dans le milieu et de l'infrastructure en place (lien réseau, prises électriques, espace, etc.).

Mots-clés : t l pharmacie, numérisation, caméras, préparations stériles

Introduction

Avec la publication de nouvelles lignes directrices sur les préparations stériles et les médicaments dangereux, les établissements de santé doivent procéder à une mise à niveau de leur pratique¹⁻³. En adoptant un aménagement conforme (salle ISO7, sas et zone de saisie/vérification distincte), le pharmacien doit respecter une procédure stricte d'habillement avant d'entrer ou de sortir de la salle de préparation. Compte tenu des ressources et de la pénurie, de la nécessité de limiter l'accès à la salle de préparation pour réduire la charge microbienne et environnementale, il apparaît souhaitable de réorganiser le travail. Le recours à un système de surveillance à distance dans la salle de préparation afin de permettre au pharmacien de procéder à la vérification contenant-contenu et à la supervision des manipulations stériles par l'assistant technique en pharmacie (ATP)   l'extérieur de la salle de préparation peut être envisagé. L'objectif de cet article est de décrire trois applications pratiques de supervision à distance des préparations stériles de médicaments en oncologie.

Description de la problématique

Le principe de la surveillance à distance est utilisé dans plusieurs domaines, notamment la sécurité, le télétravail

ou la télémédecine. En pharmacie, la plupart des expériences portent sur la validation contenant-contenu par des pharmaciens, de préparations de médicaments en lots ou pour des ordonnances individuelles, et ce, en régions rurales ou  loign es⁴⁻⁸. Dans le cas des trois départements de pharmacie, les pharmaciens ont profité de la mise à niveau de leur infrastructure en oncologie, soit en 2006 au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), en 2006 à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM) et en 2007 au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ). Ces projets ont été réalisés avant l'évaluation de la conformité du circuit du médicament et la mise en route du dossier sur les systèmes automatisés et robotisés de distribution des médicaments.

Résolution de la problématique

Nous présentons succinctement des approches techniques distinctes. Au CHUQ et à l'HSCM, on a retenu le principe de la télésurveillance (c.- -d. captation et diffusion d'un signal vidéo en continu), afin de permettre au pharmacien d'observer en direct les manipulations de l'ATP sous hotte à flux laminaire. Au CHUQ, on procède également à la validation contenant-contenu (c.- -d. fiole de médicament incluant l'étiquette du fabricant avec numéro de lot et date de péremption, diluant, et contenant final incluant l'étiquette destinée au patient) des préparations stériles en direct grâce à la technologie PanTiltZoom (PTZ). Au CHUSJ, on a retenu le principe de la numérisation du processus (c.- -d. captation et diffusion d'une image fixe), afin de permettre au pharmacien de vérifier au moment de son choix les fioles utilisées pour une mani-

Denis Lebel, B. Pharm., M.Sc., est adjoint au chef, aux soins pharmaceutiques, à l'enseignement et à la recherche au Département de pharmacie du CHU Sainte-Justine

Marie-Claude Racine, B. Pharm., M.Sc., est chef adjointe au Département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire de Québec

Martin Ponton, B. Pharm., M.Sc., DESS (gestion), est adjoint au chef du Département de pharmacie, distribution et laboratoire à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Jean-François Bussières, B.Pharm., M.Sc., est chef du Département de pharmacie et de l'unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine et professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

pulation donnée (c.-à-d. fiole de médicament incluant l'étiquette du fabricant avec numéro du lot et date de péremption, diluant et contenant final incluant l'étiquette destinée au patient). Le tableau I et les figures 1 et 2 présentent le profil technique des trois solutions. Afin d'interpréter la figure 1, on doit noter les éléments suivants. Au CHUQ, la caméra est située à environ un mètre de la zone de manipulation. Un support à moniteur (*Polymount Upgrade Kit For Philips^{MD}*) fixé à un mur à proximité de l'enceinte permet de dégager rapidement la caméra de la hotte et de la repositionner à l'endroit désiré. À HSCM, la caméra est située à l'extérieur de la hotte. Le support est fixé directement sur l'enceinte. Le fabricant de la hotte (NuAire^{MD}, USA) a été consulté afin de valider l'installation. Au CHUSJ, la caméra est située à environ un mètre de la zone de manipulation. Un support Ergotron^{MD} fixé à une barre métallique latérale attachée à l'enceinte permet de dégager rapidement la caméra de la hotte et de la repositionner à l'endroit désiré. Sous la caméra, on aperçoit l'écran plat qui permet la visualisation du flux vidéo et des images capturées par l'assistant technique à partir d'une pédale USB non illustrée.

Au CHUQ, les caméras sont de type CCTV Pan (300 degrés) – Tilt (120 degrés) avec un signal de 768 (H) x 494 lignes (V) et un zoom de 22X, auxquelles on a ajouté un adaptateur de lentille *close-up* et un *autofocus*. Elles peuvent donc être actionnées à distance, au moyen d'une console pour pivoter, incliner ou agrandir l'image grâce à un jeu de lentilles et des articulations. Ces caméras permettent également une utilisation en réseau par dix utilisateurs au maximum. Bien qu'au départ, l'équipe avait l'intention d'archiver le flux vidéo, les limites du réseau informatique en place n'ont pas permis à ce jour de supporter le flux de données. Cette option est actuellement en cours d'évaluation, car la technologie retenue rend cette application possible et permettrait un archivage ou une vérification asynchrone des préparations. Le système comporte un appareil de « mixage » pour afficher l'image au pharmacien. Dans certains cas, le flux vidéo est accessible par moniteur dans les différents bureaux des pharmaciens et ces derniers peuvent également choisir à partir de laquelle des trois caméras, chacune associée à une hotte différente, il est nécessaire d'effectuer la vérification. Dans d'autres situations, le pharmacien peut recevoir simultanément par moniteur le flux vidéo des trois caméras en utilisation multi-images. La qualité d'image obtenue avec le zoom 22 X et l'adaptateur de lentille *close-up* est suffisante pour visualiser les numéros de lot ou les dates de péremption sur les très petites fioles de médicaments et même de visualiser des bulles d'air à l'intérieur d'une seringue de un ml (utilisation en néonatalogie). Au début, la caméra était fixée sur un trépied à l'intérieur de la hotte, mais elle nuisait au flux laminaire, compte tenu de tests de fumée réalisés sur place. À l'hiver 2007, la caméra a été fixée sur un bras mécanique à l'extérieur gauche ou droit des neuf hottes retenues dans ce projet.

À l'HSCM, les caméras sont de type CCTV sans ajustement de foyer sur le modèle choisi. Bien que le projet initial ait inclus la possibilité d'ajustement à distance (c.-à-d. zoom automatisé) par le pharmacien, cette option n'a pas été retenue compte tenu des coûts et des budgets disponibles. Une discussion avec le service de sécurité de l'hôpital nous a permis de nous mettre en contact avec un sous-traitant spécialisé dans le domaine des caméras (Leduc Sécurité). Le sous-traitant nous a fait visiter une salle de montre d'un distributeur, où nous avons procédé à des simulations de manipulations stériles. Nous cherchions également un modèle de dimension réduite qui pourrait être facilement nettoyé (acier inoxydable). Deux caméras sont utilisées, soit une de chaque côté de l'enceinte/assistant technique. Ceci permet au pharmacien de sélectionner la prise de vue qui lui convient le mieux. À l'aide d'un sélecteur de caméras (processeur Quad EverFocus^{MD}), le pharmacien peut afficher sur le moniteur Capture^{MD}, une, deux ou quatre prises de vues simultanément (c.-à-d. deux hottes avec deux caméras par hotte). La technologie retenue ne permet pas de visualiser le numéro de lot/date de péremption.

Au CHUSJ, les caméras sont de type numérique avec ajustement de foyer fixe. Le modèle Iqeye 702^{MD} a été retenu à cause du serveur web intégré à la caméra, de son flux vidéo et de ses images de très grande qualité (deux mégapixels) avec alimentation de type *Power over Ethernet*. Une caméra est installée sur un support ergonomique sur la paroi extérieure gauche ou droite de chacune des trois hottes utilisées en hématologie-oncologie (c.-à-d. deux hottes de classe IIB2 de 1,2 m et une hotte de classe A2 de 1,8 m). La caméra agit comme serveur d'images et de flux vidéo. La résolution numérique est de deux mégapixels (1600 x 1200 pixels). Sa simple présence sur le réseau de l'hôpital rend les images accessibles dans un navigateur comme par exemple Internet Explorer^{MD}. Nous avons développé en Visual Basic.net une application exécutée par poste pour la gestion des images (Ecuroeil^{MD}).

À la lumière de ces approches et trois solutions, nous retenons les constats suivants.

Le recours à l'approche de surveillance vidéo permet un suivi en temps réel et une visualisation des stocks et des manipulations. Cette approche est souvent retenue lorsqu'on fait appel à l'expertise locale du personnel du service de la sécurité ou de l'audiovisuel. Dans certains cas, en fonction de l'équipement utilisé, l'image peut perdre énormément de qualité (p. ex. : résolution ~ 460 lignes). Il est nécessaire d'avoir une résolution d'au moins 1024 x 1024 pour obtenir une image de qualité afin de lire des données comme le nom du médicament, le numéro du lot ou la date de péremption sur des contenants de petite taille. Si la résolution de la solution retenue est faible, l'utilisation de caméra de type PTZ peut permettre de compenser cette lacune.

Le recours à l'approche de numérisation permet une supervision des manipulations en temps réel, offre la pos-

Tableau I : Profil de trois solutions de télésurveillance en pharmacie

	CHUQ	HSCM	CHUSJ
Environnement (superficie)	Satellite d'hémo-oncologie (2 hottes – 2 caméras) Satellite hémo-oncologie (1 hotte – 1 caméra) Satellite de pédiatrie (1 hotte – 1 caméra) Satellite de néonatalogie (2 hottes – 2 caméras) Satellite d'hémo-oncologie (3 hottes – 3 caméras)	Salle propre de la pharmacie satellite d'hémo-oncologie (11 m ²) (2 hottes – 4 caméras)	Salle blanche de la pharmacie satellite d'hémo-oncologie (28m ²)
Type de caméras	Caméra Pan (300 degrés) Tilt (120 degrés) (CCTV) Auto focus ELMO PTC201CIP ^{MD} avec signal de 758 (H) x 494 (V) lignes avec actionnement à distance (pivot, inclinaison, agrandissement de l'image)	Caméra Bullet Visiontech 480 lignes - VCVFHS2	IQeye 702 par IQinvision Résolution de 1600 par 1200 pixels
Nombre de caméras	9	4	3
Lentille/prise de vue	Lentille avec zoom 22X avec auto focus et adaptateur <i>close-up</i> situé à environ 1 m de la cible Vue de l'extérieur à travers la vitre de la hotte	Lentille 9-22 mm 0,5 lux/F 1,6-F 2,0 Vue de l'extérieur à travers la vitre de la hotte	Lentille 25 mm à environ 1 m de la cible Vue de l'extérieur à travers la vitre de la hotte
Type de fixation à la hotte	Bras articulés HP-0076-15 ^{MD} GCXCorporation	Fixation de caméra et des supports sur la hotte réalisée par le sous-traitant	Bras articulé Ergotron ^{MD} Fixation de caméra et des supports sur la hotte réalisée par notre équipe de ferblanterie
Surveillance	Immédiate par le pharmacien lors de l'appel de l'assistante technique par interphone		Immédiate par le technicien et asynchrone par le pharmacien
Accessoires	• Contrôleur avec PRESET programmé • Moniteurs LCD 15 p • DA 1 in 3 out Kramer 103 • Quad EP4CQ	• Boitier Paradox 8"x10"x3" E8X10 • Processeur numérique couleur Quad Everfocus EP4CQ/N • Moniteur Capture 15" avec entrée composite haute résolution CPT-CM15	• Pédale USB • Écran plat 19 p et ordinateur
Coût	Caméras, accessoires et câblage : 3 000 \$ x 9 Bras articulés : 600 \$ x 9	Caméras, accessoires et câblage : 4500 \$ pour les 4 caméras Installation : 1500\$	Caméras, accessoires et câblage : 1500 \$ x 3 Ordinateur : 850 \$ x 3 Bras articulés : 400 \$ x 3
Web	www.elmocanada.com www.gcx.com	www.paradox.com www.everfocus.com www.capturecctv.com www.visiontechintl.com Leduc Sécurité (514 251-9152)	www.iqeye.com www.delcom-eng.com/ www.ergotron.com

Figure 1 : Illustration de la caméra de surveillance (CHUQ, HSCM, CHUSJ)



sibilité de stockage d'images ou de flux vidéo et une validation asynchrone. Toutefois, le stockage d'un flux vidéo prend beaucoup d'espace et la vérification des manipulations prend plus de temps qu'avec une image bien choisie.

Dans tous les cas, l'ajout d'équipements de surveillance comporte des risques, notamment les difficultés liées à l'entretien, la nécessité d'une intervention rapide des services informatiques en cas de problèmes techniques, une capacité de réseau adéquate et un plan d'urgence. Ces trois exemples illustrent qu'on peut réaliser un projet de surveillance à distance en pharmacie à peu de frais. Les coûts de ces projets novateurs n'incluent toutefois pas les honoraires professionnels et le temps des personnes qui ont développé ces outils. Une solution clé en main peut être plus coûteuse. Dans les trois cas, bien qu'aucune évaluation temps mouvement n'ait été menée, les auteurs considèrent que l'impact du projet est négligeable sur la productivité mais important sur la qualité.

Compte tenu de ces expériences, nous pensons qu'il est possible de choisir une solution qui convienne à votre milieu, dans la mesure où vous tenez compte de votre budget, du mode de surveillance (immédiat vs asynchrone), de l'expertise présente dans le milieu et de l'infrastructure en place.

Conclusion

Cet article décrit trois applications pratiques de supervision à distance des préparations stériles de médicaments en oncologie, qui font appel à des technologies de surveillance ou de numérisation.

On peut consulter en ligne sur le site web de l'A.P.E.S. le profil des modalités opérationnelles et d'autres figures illustrant les trois projets.

Pour toute correspondance :

Denis Lebel

Département de pharmacie

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4820

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

Figure 2 : Illustration d'une capture par image de la production sur plan de travail au CHUSJ



Abstract

Objective: The purpose of this article is to describe three practical applications of remote supervision in the sterile preparation of drugs in oncology.

Context: Remote supervision is used in many fields, notably in security and telemedicine. In pharmacy, most situations of remote supervision involve a pharmacist verification of medication container contents of batch preparations or of individual prescriptions in rural or remote regions. The use of cameras to validate sterile products was developed by three centres in 2006 and 2007.

Conclusion: It is possible to choose a method suitable for a particular milieu while taking into account budget, mode of supervision (immediate vs. asynchronous), the expertise present in the milieu, and the local infrastructure (network links, electrical outlets, space, etc.).

Key words: telepharmacy, numbering, cameras, sterile preparations

Références

1. United State Pharmacopeia – General chapter (797) Proposed revisions – [cité le 20060830]; <http://www.usp.org/USPNF/pt/generalChapter797.html> (site visité le 8 septembre 2007).
2. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings 2004-165 [cité le 30 septembre 2004]; <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/> (site visité le 26 juin 2007).
3. Association pour la santé et la sécurité au travail secteur des affaires sociales – Guide sur les médicaments dangereux. 2007 p. 1-102.
4. Angaran DM. Telemedicine and telepharmacy: current status and future implications. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1405-26.
5. Boon AD. Telepharmacy at a critical access hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:242-4.
6. Young D. Telepharmacy project aids North Dakota's rural communities. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:1776, 1779-80.
7. Stubbings T, Miller C, Humphries TL, Nelson KM, Helling DK. Telepharmacy in a health maintenance organization. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:406-10.
8. Nissen L, Tett S. Can telepharmacy provide pharmacy services in the bush? *J Telemed Telecare* 2003;9(suppl 2):39-41.

Connaissez-vous le rôle des différentes instances et des acteurs clés en gestion des risques et de la qualité dans votre établissement de santé ?

Marie-Claude Poulin, Anne Lemay

Résumé

Objectif : Présenter et expliquer le rôle des acteurs et instances suivants : le comité de gestion des risques, le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services, le médecin examinateur, le conseil d'administration, le comité de vigilance et de la qualité, les conseils professionnels ainsi que les directeurs ayant des mandats particuliers de qualité.

Mise en contexte : La mise en place d'un programme ou d'activités continues de gestion des risques et de la qualité nécessite un engagement à différents niveaux de la part de divers acteurs de l'établissement. La gestion du médicament étant une composante importante des soins, le pharmacien doit connaître le rôle des différentes instances et des acteurs clés en gestion des risques et de la qualité afin de s'assurer que ses activités orientées vers les patients et le personnel soient exécutées de façon sécuritaire et se distinguent par leur qualité. En raison de leurs diverses responsabilités et des fonctions parfois trop peu définies, les cliniciens ne connaissent pas toujours les rôles des différents intervenants concernés. Afin de présenter le rôle des instances et des acteurs clés, nous décrivons un exemple fictif de pharmacien d'établissement impliqué dans le décès d'un nourrisson.

Conclusion : La gestion des risques et de la qualité interpelle plusieurs instances et acteurs clés dans un établissement de santé. À cet égard, il est utile pour le pharmacien de connaître la structure en place dans l'établissement pour veiller à des soins et services sûrs et de qualité.

Mots-clés : gestion des risques, administration de la santé, lois, qualité.

Introduction et mise en contexte

Les termes gestion des risques, prestation sécuritaire des soins et des services, sécurité des patients ou amélioration continue de la qualité ne sont plus étrangers à la pratique du pharmacien en établissement de santé¹. Ils font de plus en plus partie du vocabulaire utilisé au sein des établissements et de différents organismes, dont le Conseil canadien d'agrément des services de santé (CCASS), l'Ordre des pharmaciens du Québec, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, Santé Canada ou le Bureau du coroner. Ces termes font référen-

ce à des approches qui interpellent plusieurs instances dans un établissement, dont le département de pharmacie.

Cet article s'adresse au clinicien qui, souvent, ne s'y retrouve pas dans les diverses structures et dans les rôles juxtaposés des acteurs clés ou des instances qui s'occupent de gestion des risques ou de la qualité au sein des établissements de santé. Pour ce faire, nous utiliserons un exemple concret, qui aidera à mieux comprendre la structure des services ainsi que le rôle de chacun.

Description et discussion de la thématique

Martin, pharmacien de garde, a été appelé pour effectuer la préparation d'une solution de flécaïnide pour un nourrisson. Il effectue la préparation selon les indications, mais inscrit sur l'étiquette une concentration cinq fois inférieure à celle du produit préparé soit 5 mg/5 ml au lieu de 5 mg/ml. Martin inscrit également sur l'étiquette le volume à administrer, qui équivaut à une dose cinq fois supérieure à celle prescrite. La préparation est acheminée à l'étage et est administrée selon ce qui est indiqué sur l'étiquette et sur la feuille d'administration des médicaments. La dose quotidienne administrée étant cinq fois supérieure à celle prescrite, l'état de santé du nourrisson se détériore rapidement. Il a subi un arrêt cardiaque et n'a pu être réanimé.

Dans cet exemple, nous sommes en présence d'un risque réalisé, c'est-à-dire la possibilité qu'une concentration et qu'un volume inexacts soient inscrits sur l'étiquette et que la dose soit administrée. En gestion des risques, on procède à l'identification des risques, à la prévention des incidents et accidents et à l'atténuation des préjudices³. Dans l'exemple précédent, le risque d'inscrire une concentration inexacte aurait pu être identifié et une étiquette pré-définie être conçue pour éviter que cet accident se

Marie-Claude Poulin, B. Pharm., M.Sc., MBA, est coordonnatrice en gestion des risques et de la qualité – aspects professionnels à la Direction de la gestion de l'information et de la qualité-performance du Centre hospitalier de l'Université de Montréal et chef de projet pour l'ISMP Canada

Anne Lemay, Ph.D., est adjointe au directeur général et directrice de la gestion de l'information et de la qualité-performance du Centre hospitalier de l'Université de Montréal

produise. L'utilisation d'une dose unitaire ou pour 24 heures aurait, quant à elle, pu contribuer à atténuer le préjudice subi par le nourrisson.

La gestion des risques interpelle plus d'un acteur et concerne plus d'un secteur, car les risques sont diversifiés dans un établissement de santé. Il suffit de penser :

- à la protection des clientèles vulnérables, par exemple, les patients qui risquent de tomber, de se suicider ou de s'enfuir ;
- à la santé et à la sécurité des employés, par exemple, le déversement d'antinéoplasiques ;
- à la sécurité des bâtiments, par exemple les incendies, les problèmes de ventilation ou d'écoulement d'eau ;
- à la technologie et aux équipements médicaux, par exemple, les pompes volumétriques défectueuses ou la perte d'informations cliniques ;
- au non-respect de la protection ou de la confidentialité des renseignements ;
- aux services et aux soins reçus par la clientèle, par exemple, des résultats de laboratoire inexacts, des médicaments administrés ou préparés de façon inappropriée, le risque d'infection nosocomiale, etc. ;
- etc.

De fait, tous les secteurs de l'établissement sont concernés³.

Dans l'établissement, c'est le comité de gestion des risques (CGR) qui verra à la gestion de ces derniers conjointement avec d'autres partenaires. Dans les plus gros établissements, le comité mandate un gestionnaire de risques ou une équipe pour accomplir les tâches inhérentes à la gestion des risques. Le CGR a pour mandat d'identifier et d'analyser les risques d'incidents et d'accidents en vue de s'assurer de la sécurité des usagers. Il doit mettre en place un système de surveillance, s'assurer qu'un soutien soit apporté à la victime et à ses proches. Il doit également constituer un registre des incidents et accidents pour permettre l'analyse des causes et recommander au conseil d'administration la prise de mesures visant à prévenir la récurrence de ces incidents et accidents⁴.

D'autres instances contribuent à la gestion des risques spécifiques³ :

- 1- Les comités des conseils suivants : le conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) (comités de prévention des infections, pharmacologie, sécurité transfusionnelle, etc.), le conseil des infirmières et infirmiers (CII) ainsi que le conseil multidisciplinaire (CM) ;
- 2- Le comité en santé et sécurité du travail ;

- 3- Le responsable de l'accès à l'information ou le comité de gestion de l'information ;
- 4- Le comité des mesures d'urgence ;
- 5- Le comité de prévention des incendies ;
- 6- Le comité de radioprotection ;
- 7- Etc.

Suite de l'exemple

Le chef du département de pharmacie est avisé de la situation et reçoit une copie du rapport d'accident remplie par le personnel infirmier. Il effectue une première analyse et rencontre Martin. Celui-ci est atterré. Il apprend que les parents du nourrisson ont l'intention de poursuivre l'hôpital. De plus, ceux-ci ont déposé une plainte auprès du commissaire local aux plaintes et à la qualité des services. Ce n'est pas tout, le service de gestion des risques demande à Martin de participer l'analyse approfondie de l'événement.

Le chef de département

Le chef de département doit s'acquitter de responsabilités envers le CMDP et de responsabilités sous l'autorité du directeur des services professionnels. En outre, il coordonne les activités professionnelles et gère les ressources pharmaceutiques. Il s'assure de la distribution appropriée des soins pharmaceutiques et surveille la façon dont s'exerce la pharmacie dans son département⁴. Il est en quelque sorte le gardien de la qualité de la pratique pharmaceutique et de l'utilisation des ressources pharmaceutiques dans l'établissement. De plus, à titre de gestionnaire, il traite en première instance les insatisfactions exprimées par les usagers.

Le chef du département ainsi que Martin doivent collaborer à l'analyse menée par le service de gestion des risques, intégrée au mandat du CGR. Cette analyse étudiera la séquence des événements ayant mené au décès du nourrisson et ayant entraîné la défaillance dans l'étiquetage du produit. Principalement, les causes souches seront recherchées par grandes catégories (humaines, organisationnelles et techniques) de même que les facteurs contributifs ou facteurs de contexte. Le rapport de cette analyse sera présenté au CGR. La participation à cette démarche est favorisée par des mesures de protection prévues par la Loi. Ainsi, tout dossier de gestion des risques est confidentiel. Seuls les membres du CGR, les organismes d'accréditation ou les ordres professionnels y ont accès dans l'exercice de leur fonction⁴. Certaines parties de l'analyse peuvent être dirigées vers des sous-comités du comité de l'évaluation de l'acte médical, dentaire et pharmaceutique du CMDP, dont le comité d'évaluation des décès et le comité d'évaluation de l'acte pharmaceutique. Le premier étudie les décès survenus dans l'établissement et le second

juge de la qualité et de la pertinence des soins et services pharmaceutiques donnés.

Le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services et le médecin examinateur

Le commissaire est responsable du respect des droits des usagers et du traitement diligent de leurs plaintes. Il s'interroge sur les risques de répétition de l'événement pour un autre usager et advenant le cas, il peut émettre des recommandations aux responsables des services concernés et au conseil d'administration. Il informe l'usager de ses conclusions et de ses recommandations. Il peut intervenir de sa propre initiative, même sans plainte⁵. Le commissaire constitue une deuxième instance de traitement de l'insatisfaction de l'usager si celui-ci n'est pas satisfait de l'intervention du gestionnaire.

Lorsque la plainte implique une appréciation de la qualité des soins médicaux, dentaires ou pharmaceutiques, le commissaire assure son transfert au médecin examinateur pour qu'il l'étudie. Si la plainte porte sur des problèmes administratifs ou organisationnels, le commissaire et le médecin examinateur peuvent être tous deux impliqués.

Le médecin examinateur applique la procédure d'examen des plaintes qui concernent un médecin, un dentiste, un pharmacien ou un résident. Il peut, soit :

- 1- examiner la plainte ;
- 2- acheminer la plainte vers un comité de discipline du CMDP qui étudie le cas ;
- 3- rejeter la plainte lorsqu'elle est jugée frivole, vexatoire ou de mauvaise foi⁵.

Il informe le plaignant, le professionnel concerné et le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services des conclusions motivées auxquelles il en est arrivé, accompagnées, le cas échéant, de ses recommandations au conseil d'administration de même qu'au CMDP⁵.

Le rapport annuel du médecin examinateur est présenté au conseil d'administration et au CMDP. Il est transmis au commissaire pour son intégration au rapport annuel de l'établissement⁵.

L'assureur de l'établissement

Dans le cas où un risque de réclamation ou de poursuite est identifié, le regroupement des programmes d'assurance des établissements du réseau de la santé et des services sociaux doit être avisé. Habituellement, soit le gestionnaire de risque ou un responsable de la direction des finances est chargé de communiquer avec ce regroupement. L'assureur peut alors désigner un expert en sinistre pour enquêter au sein de l'établissement. Cette enquête n'a pas comme objectif l'amélioration de la qualité ni la prévention de la récurrence de l'événement, mais

bien le recueil d'informations sur le dossier en vue de répondre à des poursuites ou réclamations éventuelles.

Exemple suite et fin

Cet événement a été porté à l'attention des médias. La direction de l'hôpital est critiquée, car il s'agit du deuxième événement du genre à survenir en moins d'un mois. Le ministre demande aux responsables de l'établissement de s'expliquer. La population exige que les membres du conseil d'administration fassent la preuve de leur saine gestion de la qualité des services rendus.

Il est utile de rappeler que les établissements ont pour fonction d'assurer la prestation de services de santé ou de services sociaux de qualité, continus, accessibles, sécuritaires et respectueux des droits des personnes et de leurs besoins spirituels, qui visent à réduire ou à solutionner les problèmes de santé et de bien-être et à satisfaire les besoins des groupes de la population⁶. De plus, tout établissement doit, tous les trois ans, solliciter l'agrément des services de santé et des services sociaux, qu'il dispense auprès d'organismes d'accréditation reconnus⁶.

Le conseil d'administration

Le conseil d'administration doit s'assurer de la pertinence, de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des services dispensés. Il veille aussi au respect des droits des usagers et au traitement diligent de leurs plaintes ainsi qu'à l'utilisation économique et efficiente des ressources humaines, matérielles et financières. Il s'occupe également de la participation, de la motivation, de la valorisation, du maintien des compétences et du développement des ressources humaines⁶. Le conseil d'administration doit créer, selon le règlement, des conseils ou comités nécessaires à la poursuite de ces fins. Voici les principaux conseils et comités ayant un mandat relatif au maintien de la qualité :

Le comité de vigilance et de la qualité

Il analyse les rapports et recommandations transmis au conseil d'administration concernant :

- 1- la pertinence, la qualité, la sécurité, l'efficacité des services dispensés ;
- 2- le respect des droits des usagers et le traitement diligent des plaintes.

Il établit les liens systémiques, fait des recommandations, assure le suivi dans l'objectif d'améliorer la qualité des services. Il favorise la collaboration, la concertation des intervenants concernés⁴.

Les conseils professionnels (CMDP, CII, CM)

Ils sont responsables, entre autres, de l'évaluation et du contrôle de la qualité de la pratique professionnelle ainsi que du maintien de la compétence des professionnels.

Le comité des usagers

Il doit promouvoir l'amélioration de la qualité des conditions de vie des usagers et évaluer le degré de satisfaction des usagers à l'égard des services obtenus.

Le comité de gestion des risques

Les responsabilités du comité ont été présentées précédemment.

De plus, certains membres de la haute direction ont des mandats relatifs à la qualité des services, qui leurs sont spécifiquement attribués :

Le directeur des services professionnels

Il dirige, coordonne et surveille les activités des chefs de départements cliniques, surveille le fonctionnement des comités du CMDP et s'assure que soient effectués les examens et autopsies nécessaires à la recherche sur les causes et les circonstances des décès. Il s'assure également de remplir les obligations relatives à la protection des personnes inaptes et applique les sanctions administratives en rapport avec les règles d'utilisation des ressources.

Le directeur des soins infirmiers

Il surveille et contrôle la qualité des soins infirmiers, surveille le fonctionnement des comités du CII et assure la distribution, la coordination, l'évaluation et la planification des soins infirmiers en fonction des besoins.

Le directeur de la qualité et de la gestion des risques

Certains établissements ont un directorat de la qualité et de la gestion des risques à moins que cette responsabilité soit confiée à un des directorats précédents. Ce directeur est, entre autres, responsable de l'agrément de l'établissement, devenu obligatoire depuis décembre 2002. Puisque l'obtention de l'agrément est conditionnelle à la conformité à plusieurs normes et à des pratiques organisationnelles requises liées à la sécurité des patients, ce directorat doit travailler de concert avec toutes les autres instances.

Conclusion

Cet article a présenté un survol des rôles et responsabilités des professionnels et instances concernés par la ges-

tion des risques et de la qualité. Il ne faut pas oublier que chaque acteurs de la santé doit contribuer à ce mandat, en déclarant les incidents et accidents, en respectant les politiques et procédures en vigueur, en contribuant à identifier leurs lacunes et en participant à leur mise à jour. Il est de la responsabilité de chacun de suggérer les mesures correctives et préventives pour éviter la récurrence des événements indésirables évitables, de collaborer à l'analyse au moment de tels événements et de participer activement aux activités des divers comités ayant pour but de gérer les risques et d'améliorer la qualité.

En conclusion, il faut se rappeler que la gestion des risques et de la qualité, la prestation sécuritaire des soins et des services et la sécurité des patients ne sont pas que des termes à la mode. Ce sont des termes se référant à des approches où tous les acteurs et instances d'un établissement ont à s'engager à différents degrés. Le pharmacien est un partenaire de choix pour soutenir ces approches, qui sont source de bienfaits tant pour les usagers, leurs proches, le personnel, les acteurs que pour l'établissement.

Pour toute correspondance :

Marie-Claude Poulin

CHUM

3840, rue St-Urbain, pavillon Olier, porte 2-117

Montréal (Québec) H2W 1T8

Téléphone : 514 890-8112

Télécopieur : 514 412-7244

Courriel : mpoulin@ismp-canada.org

Références

1. Direction de la gestion de l'information et de la qualité-performance du Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Glossaire canadien sur la prestation sécuritaire des soins et services au patient. Adaptation française de « The Canadian Patient Safety Dictionary ». Montréal: Les services de production multimédia du Centre hospitalier de l'Université de Montréal. 2004;222.
2. ISMP Canada. Accident tragique lors de la formulation d'un composé pédiatrique – Apprentissage partagé. Bulletin ISMP Canada. 2005; 5(6):1-2.
3. Regroupement des programmes d'assurance de dommages du réseau de la santé et des services sociaux. Manuel de gestion des risques du réseau de la santé et des services sociaux du Québec. Montréal: Publications de l'AQESSS. 2006;367.
4. Loi sur les services de santé et les services sociaux, L.R.Q., c.S-4.2, art. 181-90. [cité le 20071001]; <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca> (site visité le 29 octobre 2007).
5. Loi sur les services de santé et les services sociaux, L.R.Q., c.S-4.2, art. 29-50. [cité le 20071001]; <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca> (site visité le 29 octobre 2007).
6. Loi sur les services de santé et les services sociaux, L.R.Q., c.S-4.2, art. 100-7, 172. [cité le 20071001]; <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca> (site visité le 29 octobre 2007).

Nouvelles fomulations de tramadol : quelles sont les particularités de la formulation combinée à l'acétaminophène et de celle à libération contrôlée ?

Marie Botrus

Le Tramacet^{MD}, un analgésique contenant une combinaison de tramadol (opioïde synthétique à action centrale) et d'acétaminophène, a été approuvé au Canada depuis juillet 2005. Il est indiqué pour la prise en charge de la douleur aiguë à court terme, soit pour une période de cinq jours ou moins¹. Le Zytram^{MD} XL a été, quant à lui, approuvé en septembre 2006. Ce dernier est une formulation à libération contrôlée de tramadol libéré en 24 heures et est indiqué pour la prise en charge de la douleur d'intensité moyenne pour une période de quelques jours ou plus². Il est à noter que ces deux formulations peuvent faire l'objet de prescriptions verbales et que les renouvellements sont permis, contrairement aux opiacés.

La dose adulte recommandée de tramadol 37,5 mg/ acétaminophène 325 mg est de un à deux comprimés toutes les quatre à six heures selon les besoins, pour un maximum de huit comprimés par jour. Pour les patients ayant une fonction rénale réduite (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), la dose ne devrait pas dépasser deux comprimés toutes les douze heures. Ce produit n'est pas recommandé en présence d'insuffisance hépatique en raison d'un manque de données et de la présence d'acétaminophène¹.

La dose adulte de départ recommandée de tramadol à libération contrôlée est de 150 mg une fois par jour. Si la réponse clinique est inadéquate, la dose peut être titrée de façon graduelle, c'est-à-dire à un intervalle minimal suggéré de sept jours pour réduire l'apparition des effets secondaires. La dose maximale est de 400 mg par jour. Son usage est contre-indiqué pour les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ou ayant une insuffisance hépatique grave, soit ceux ayant une classe C selon le score de Child-Pugh. Les patients qui reçoivent l'association tramadol/acétaminophène peuvent passer aux comprimés de tramadol à libération contrôlée à la même posologie ou à la posologie la plus proche de la dose quotidienne totale de tramadol. Par exemple, la prise de quatre comprimés par jour de l'association tramadol/acétaminophène pourrait être remplacée par un comprimé de tramadol à libération contrôlée 150 mg par jour^{2,3}.

En ce qui a trait aux allergies aux opiacés naturels (codéine, morphine), la monographie indique que l'utilisation du tramadol est contre-indiquée. En effet, bien qu'étant un opiacé synthétique, sa formule chimique est très semblable à ces derniers, ce qui implique une réaction allergique croisée probable aux opiacés naturels. De sérieuses réactions allergiques ont été signalées avec la prise de tramadol.

Pour les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques aux opioïdes (bronchospasme, angio-oedème, syndrome de Steven-Johnson, nécrose épidermique toxique), l'utilisation du tramadol est donc contre-indiquée¹⁻³.

Des études multicentriques, randomisées, à double-aveugle d'une durée de une à quatre semaines ont comparé l'utilisation de l'association tramadol/acétaminophène à l'association codéine/acétaminophène (Empracet^{MD}) dans le traitement de la douleur aiguë et chronique. Ces deux médicaments se sont avérés aussi efficaces l'un que l'autre pour le soulagement de la douleur, mais avec un profil d'effets secondaires statistiquement plus élevé pour l'association codéine/acétaminophène en ce qui a trait à la constipation et à la somnolence^{4,5}. De plus, une étude randomisée et à double insu a comparé l'efficacité et l'innocuité de l'association tramadol/acétaminophène au placebo dans le soulagement des douleurs neuropathiques diabétiques modérées à sévères sur une période de 66 jours. Cette étude a permis de démontrer une diminution significative de la douleur par l'association tramadol/acétaminophène comparativement au placebo, selon une échelle analogue visuelle⁶. Une étude randomisée, à double-aveugle et avec groupes parallèles effectuée sur une période de douze semaines, a comparé l'efficacité et l'innocuité du tramadol à libération prolongée au placebo sur des patients atteints de douleurs liées à l'arthrose d'intensité modérée à sévère. L'étude a démontré que le tramadol à libération prolongée est statistiquement plus efficace que le placebo pour soulager la douleur liée à l'arthrose⁷.

Quelle est la place du tramadol dans la prise en charge de la douleur ?

L'échelle d'analgésie de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande une approche par paliers pour le contrôle de la douleur aiguë. Les lignes directrices situent l'association tramadol/acétaminophène au palier 2 (EVA > 4-6/10). Ce palier implique l'utilisation d'un agoniste opioïde modéré pour le soulagement de la douleur

Marie Botrus, B.Pharm., est candidate à la maîtrise ès sciences en pratique pharmaceutique, option établissement de santé à l'Hôpital général juif de Montréal

Révisseur : Annie Lizotte, pharmacienne à la Cité de la santé

modérée à sévère si l'acétaminophène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne sont pas suffisants^{1,8}.

Pour le soulagement de la douleur chronique, l'OMS propose l'utilisation des analgésiques non opioïdes en premier lieu. Elle considère ensuite l'usage du tramadol approprié pour les patients souffrant de douleur chronique, qui ne sont pas soulagés par les analgésiques non opioïdes. Ainsi, le tramaol à libération contrôlée est une option intéressante pour le contrôle de la douleur chronique par sa prise unique quotidienne. Enfin, les lignes directrices consensuelles canadiennes pour le traitement de la douleur neuropathique chronique placent le tramadol en troisième ligne pour le soulagement des douleurs modérées à sévères^{9,10}.

Existe-t-il des équivalences entre les doses de tramadol et d'opiacés ?

Le tramadol a une puissance analgésique de cinq à dix fois inférieure à la morphine, mais similaire à celle de la codéine (six à dix fois moins puissante que la morphine)^{1,8}. Ainsi, nous pourrions considérer qu'un comprimé de tramadol/acétaminophène serait plus ou moins équivalent à un comprimé de codéine 30 mg/ acétaminophène 300 mg. Les études sur l'association tramadol/ acétaminophène ont montré que cette équivalence théorique s'applique aussi en pratique.

Un sevrage est-il nécessaire au moment de l'arrêt du traitement ?

Un retrait abrupt du médicament peut occasionner des symptômes de retrait, tels que : anxiété, transpiration, insomnie, nausées, tremblements, diarrhées et piloérection. Après une utilisation prolongée du tramadol/ acé-

minophène ou tramadol à libération prolongée, on recommande de cesser de façon graduelle la prise de ces médicaments afin d'éviter des symptômes de retrait. La littérature pharmacologique n'indique pas de procédure claire à suivre sur la durée du sevrage prévu^{1,2}.

Pour toute correspondance:

Marie Botrus

Département de pharmacie

Hôpital général juif de Montréal

3775, chemin Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1E2

Téléphone : 514340-8222

Télécopieur : 514340-8201

Courriel : marie.botrus@umontreal.ca

Références

1. Tscheng D. Tramacet (tramadol hydrochloride/ acetaminophen). Pharmacist's Letter/Prescriber's letter. 2005;21:210917.
2. Purdue Pharma Inc. Monographie du tramadol à libération contrôlée (Zytram XL). Pickering, Ontario. 2006.
3. Sidhu S. New formulation : Zytram XL (tramadol). Pharmacist's Letter/Prescriber's letter 2007;23:230217.
4. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Jim X, Rosenthal N. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. Am J Surg 2004;187:521-7.
5. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. Clin Ther 2001;23:1429-45.
6. Freeman R, Raskin P, Hewitt D, David J, Vorsanger GJ, Jordan D et coll. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. Curr Med Res Opin 2007;23:147-61.
7. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth S, Gana T, Albert K. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. J Pain Symptom Manage 2004;28:59-71.
8. Close BR. Tramadol : Does it have a role in emergency medicine? Emerg Med Australas 2005;17:73-83.
9. Hair PI, Curran MP, Keam SJ. Tramadol extended-release tablets. Drugs 2006;66:2017-7.
10. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ et coll. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - Consensus statement and guidelines from Canadian Pain Society. Pain Res Manage 2007;12:13-21.