

***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

Inhibiteurs de la pompe à protons, CYP2C19 et clopidogrel, où en sommes-nous?

Véronique Michaud, Jacques Turgeon

Dans ce numéro de *Pharmactuel*, Nicolas Morin et ses collaborateurs ont effectué une revue du rôle des inhibiteurs de la pompe à protons dans des interactions médicamenteuses significatives¹. Parmi les sujets traités, l'interaction du clopidogrel avec les inhibiteurs de la pompe à protons prend une large place. De fait, ce sujet de controverse est d'actualité, compte tenu des recommandations émises par la Food and Drug Administration et Santé Canada à l'effet de restreindre l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons chez des patients traités avec du clopidogrel.

Le clopidogrel, un antagoniste du récepteur P2Y₁₂, est un pro-médicament qui requiert une transformation séquentielle par différentes isoenzymes des cytochromes P450 (CYP450s) menant à la formation d'un métabolite actif (dérivé thiol) pour exercer son action antiplaquettaire. Ainsi, la première réaction de mono-oxydation implique principalement le CYP2C19 et moindrement les CYP1A2 et CYP2B6. Ceci mène à la formation d'un métabolite inactif, le 2-oxo-clopidogrel. Par la suite, la formation du métabolite actif (thiol) à partir du métabolite intermédiaire (2-oxo-clopidogrel) est principalement catalysée par les isoenzymes CYP2C19, CYP3A4 et CYP2B6. On estime qu'environ 15 % de la dose orale administrée de clopidogrel sont convertis en son métabolite actif². Étant donné que le CYP2C19 intervient dans les deux étapes menant à la formation du métabolite actif, on pense que cette isoenzyme joue un rôle important dans la variabilité interindividuelle de la réponse antiplaquettaire du clopidogrel.

Par ailleurs, le CYP2C19 affecte aussi le métabolisme de certains inhibiteurs de la pompe à protons, dont principalement l'oméprazole et le lansoprazole. Ainsi, la coadministration de ces agents avec le clopidogrel pourrait être associée à une inhibition compétitive du CYP2C19 et empêcher la formation du métabolite actif du clopidogrel, donc être associée à une perte d'efficacité de ce dernier. Quelles sont les observations qui sous-tendent cette hypothèse?

On sait que le CYP2C19 subit l'influence d'un polymorphisme génétique, on a d'ailleurs relevé 25 variants de ce seul gène. Selon la fonctionnalité de ces allèles, les individus peuvent être catégorisés comme métaboliseurs lents, intermédiaires, normaux ou ultrarapides. Le variant CYP2C19*2 se retrouve chez 75 à 85 % des métaboliseurs lents et possède respectivement une fréquence de 30 %, 15 % et 17 % chez les Asiatiques, les

Caucasiens et les Afroaméricains³. À l'opposé, l'allèle CYP2C19*17 est associé à un phénotype de métaboliseur ultrarapide. La fréquence allélique du variant CYP2C19*17 est estimée à 18 % dans la population caucasienne et africaine et à 4 % chez les Asiatiques⁴.

De nombreuses études ont montré que la présence d'allèles causant une baisse de l'activité du CYP2C19 (par exemple, les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3) influence la réponse au clopidogrel⁵⁻¹¹. Mega et coll. ont rapporté une relation inverse entre le polymorphisme associé à une baisse de la fonction du CYP2C19 et les niveaux plasmatiques de la forme active du clopidogrel¹². Ils ont démontré que la présence du polymorphisme CYP2C19*2 est associée à une activité plaquettaire résiduelle plus élevée et à une incidence supérieure d'événements cardiovasculaires ischémiques (comme une thrombose du tuteur, un infarctus du myocarde, une revascularisation) et de décès¹³⁻¹⁹.

Récemment, on s'est intéressé au variant CYP2C19*17, lequel augmente l'activité transcriptionnelle de l'enzyme. Ceci résulte en un métabolisme accru des substrats du CYP2C19, comme le clopidogrel. Sibbing et coll. ont observé que l'agrégation plaquettaire était significativement plus faible chez les patients hétérozygotes ou homozygotes porteurs de l'allèle CYP2C19*17 comparativement aux sujets homozygotes porteurs de l'allèle sauvage (CYP2C19*1*1)²⁰. On rapporte que la présence de l'allèle CYP2C19*17 influençait la réponse au clopidogrel et, en plus, que les sujets porteurs de ce variant présentaient un risque de saignements plus grand (3,27 fois plus grand pour les sujets homozygotes CYP2C19*17)^{20,21}. Chez des patients ayant présenté un infarctus du myocarde aigu, on a observé que l'allèle CYP2C19*17 était associé à un effet protecteur quant à la nécessité de procéder à une revascularisation et à une réduction d'événements cardiovasculaires indésirables²².

Véronique Michaud, B.Pharm., Ph.D., stagiaire postdoctorale, Indiana University, School of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Indianapolis, IN, USA

Jacques Turgeon, B.Pharm., Ph.D., professeur titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal et Directeur de la recherche, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM)

En somme, toutes ces études évaluant l'effet des polymorphismes dans le gène CYP2C19 sur la réponse au clopidogrel et les conséquences cliniques qu'ils entraînent confirment que le degré d'activité du CYP2C19 semble jouer un rôle important dans l'efficacité du traitement avec cet antiplaquettaire. Ainsi, ces données probantes indiquent que non seulement un génotype particulier mais aussi des modifications du phénotype du CYP2C19 d'un patient affecteront la réponse de celui-ci au clopidogrel. Les inhibiteurs de la pompe à protons ont donc été dans la mire de plusieurs études s'intéressant au véritable potentiel d'interactions entre ces agents et le clopidogrel.

Tout comme pour les analyses génotypiques, il existe de plus en plus données probantes qui montrent une interaction entre certains inhibiteurs de la pompe à protons et les effets antiplaquettaires du clopidogrel²³⁻²⁶. Le potentiel d'inhibition de chacun des agents de cette classe n'est cependant pas identique, ce qui a mené à une confusion importante dans la littérature médicale. Ainsi, Sibbing et coll. ont montré que l'agrégation plaquettaire était significativement plus élevée lorsque l'oméprazole est coadministré avec le clopidogrel, alors que le pantoprazole et l'esoméprazole ne modifiaient pas la fonction plaquettaire du clopidogrel²³. Plusieurs études récentes ont corroboré ces différences entre les agents^{27,28}.

En octobre 2010, un article paru dans le *New England Journal of Medicine* soulève une fois de plus la controverse avec le clopidogrel et l'utilisation concomitante des inhibiteurs de la pompe à protons²⁹. Il faut d'abord noté que les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence puisque cette étude a dû être cessée prématurément et n'a donc pas la puissance nécessaire pour supporter certaines conclusions²⁹. Les résultats obtenus démontrent toutefois que le groupe de patients prenant la formulation oméprazole-clopidogrel présentait un risque de saignements gastro-intestinaux moindre que le groupe prenant du clopidogrel avec placebo. Cependant, aucune différence ne fut observée entre les groupes en rapport avec les événements cardiovasculaires, suggérant ainsi le maintien de l'efficacité du clopidogrel²⁹. En plus des contraintes liées à la puissance de l'étude, il faut aussi noter que cette étude a été effectuée avec une formulation particulière d'oméprazole et non avec la formulation régulière. Finalement, l'effet protecteur observé dans le groupe clopidogrel-oméprazole pourrait aussi signifier une diminution d'effet antiplaquettaire du clopidogrel, et non un effet protecteur de l'oméprazole.

Les récentes observations cliniques corroborent les données *in vitro* qui révèlent que l'oméprazole montre un potentiel inhibiteur plus puissant envers le CYP2C19 comparativement à d'autres membres de cette classe pharmacologique, comme le rabéprazole ou le panto-

prazole. Par conséquent, les résultats des études ont démontré une perte des avantages du clopidogrel lorsqu'il est associé à l'oméprazole alors que le pantoprazole ne semble pas modifier les effets bénéfiques antiplaquettaires du clopidogrel. Pour les autres agents, comme le lansoprazole, le rabéprazole et l'esoméprazole, une incertitude prévaut encore, puisque les études sont peu nombreuses et que le nombre de patients participant à ces études et utilisant l'un des agents autres que l'oméprazole ou le pantoprazole était faible. Cependant, il semble évident qu'un phénotype lent du CYP2C19 expliqué par des variations génotypiques et/ou par une interaction médicamenteuse avec l'oméprazole soit clairement associé à une diminution de l'effet antiplaquettaire et à des répercussions cliniques non désirables. Il demeure que la variabilité dans la réponse au clopidogrel n'est expliquée qu'en partie par ces facteurs, que ce soit les interactions médicamenteuses, dont les inhibiteurs des pompes à protons (principalement l'oméprazole), ou les polymorphismes génétiques, mais que d'autres facteurs, comme l'âge, le sexe, la présence de comorbidités, doivent également être pris en considération dans la prise en charge d'une thérapie avec le clopidogrel.

Pour toute correspondance :

Jacques Turgeon

CRCHUM, Centre hospitalier de

l'Université de Montréal

Hôtel-Dieu, Pavillon Masson

3850, rue St-Urbain, salle 8-107

Montréal (Québec) H2W 1T7

Téléphone : 514 890-8044

Télécopieur : 514 412-7186

Courriel: jacques.turgeon@umontreal.ca

Références

1. Morin N, Parent M, Gélinas V, Gaugin G, Couture I. Un inhibiteur de la pompe à protons pour tous? *Pharmactuel* 2010;43:237-49.
2. Savi P, Zacharyus JL, Delesque-Touchard N, Labouret C, Herve C, Uzabiaga MF, et coll. The active metabolite of clopidogrel disrupts P2Y12 receptor oligomers and partitions them out of lipid rafts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:11069-74.
3. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev* 2009;41:89-295.
4. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklilu E, Christensen M, Bertilsson L, et coll. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:103-13.
5. Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, Winter S, Buse V, Bischofs C, et coll. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics* 2008;9:1251-9.
6. Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, Valina CM, Stratz C, Bestehorn HP, et coll. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2427-34.
7. Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvalle C, et coll. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108:2244-7.

8. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Sestini I, Panicia R, et coll. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism, but not CYP3A4 IVS10 + 12G/A and P2Y12 T744C polymorphisms, is associated with response variability to dual antiplatelet treatment in high-risk vascular patients. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:1057-64.
9. Frere C, Cuisset T, Morange PE, Quilici J, Camoin-Jau L, Saut N, et coll. Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;101:1088-93.
10. Fontana P, Hulot JS, De Moerloose P, Gaussem P. Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2007;5:2153-5.
11. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, et coll. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5:2429-36.
12. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et coll. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-62.
13. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, et coll. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309-17.
14. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, et coll. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925-34.
15. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et coll. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849-57.
16. Sofi F, Giusti B, Marcucci R, Gori AM, Abbate R, Gensini GF. Cytochrome P450 2C19(*)2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2010; Epub: sous presse.
17. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et coll. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009;119(19):2553-60.
18. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, et coll. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360(4):363-75.
19. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dorrier K, et coll. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009;30(8):916-22.
20. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, et coll. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121(4):512-8.
21. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, et coll. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376:1320-8.
22. Tiroch KA, Sibbing D, Koch W, Roosen-Runge T, Mehilli J, Schomig A, et coll. Protective effect of the CYP2C19 *17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events. *Am Heart J* 2010;160(3):506-12.
23. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et coll. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;101(4):714-9.
24. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et coll. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(3):256-60.
25. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157(1):148 e1-5.
26. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthelemy O, et coll. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(2):134-43.
27. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et coll. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180(7):713-8.
28. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et coll. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301(9):937-44.
29. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ et coll. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.

La taxinomie des antipsychotiques : l'effet pervers de la dichotomie

Benoît Rouleau, Khalil Geagea

L'article récemment publié dans le *Pharmactuel*, qui traitait des effets métaboliques des antipsychotiques atypiques¹ ainsi que le refus d'inscription de l'aripiprazole à la Liste des médicaments de la RAMQ² par le Conseil du médicament en juin 2010 nous a incités à vous livrer la réflexion qui suit.

Lorsque le clinicien s'apprête à évaluer, à examiner l'aripiprazole, il se doit, d'entrée de jeu, de ne pas le considérer comme un « antipsychotique atypique ». Le fait de tout simplement définir l'aripiprazole comme « un autre antipsychotique atypique » ne fera que nuire à l'objectivité de l'analyse.

Alors qu'il existe peu de véritables différences cliniques entre les antipsychotiques typiques (c.-à-d. de première génération), ceci est loin d'être le cas des antipsychotiques atypiques (c.-à-d. de deuxième ou de troisième génération)³.

L'une des erreurs les plus importantes jamais réalisées par les psychopharmacologues fut de répertorier les divers antipsychotiques en agents *typiques* et *atypiques* et, par la suite, de mettre tous les antipsychotiques atypiques « dans le même panier ». Lorsqu'on étudie minutieusement l'aripiprazole, la clozapine, l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone, il appert incontestable que ces psychotropes ne devraient pas faire partie de la même classe pharmacologique³. On ne parle pas ici d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), car chaque antipsychotique atypique se distingue par un profil pharmacologique **unique**, lequel est particulièrement riche et complexe.

Les antipsychotiques atypiques diffèrent les uns des autres. Il est donc dommage que, dans plusieurs articles de revues, tel l'article de Piechniczek-Buczek, on peut lire des affirmations telles que : « [...] le profil des effets indésirables des antipsychotiques atypiques est [...] associé à des risques importants, y compris la sédation, la prise de poids, les modifications au niveau de la conduction cardiaque, ainsi que des anomalies du métabolisme du glucose et des lipides⁴ ». FAUX! FAUX! FAUX! Pourquoi généraliser aussi bêtement? La quétiapine occasionne de la sédation, l'aripiprazole non. L'olanzapine entraîne des troubles métaboliques, la ziprasidone non. Et, si on veut alimenter davantage la controverse, la rispéridone provoque de l'hyperprolactinémie, la quétiapine non. La ziprasidone peut entraîner des tremblements et des dystonies, l'aripiprazole non. L'aripiprazole

peut occasionner de l'akathisie, la quétiapine non. La quétiapine peut causer des hypotensions orthostatiques, l'aripiprazole non, etc., etc., etc.

Dans le bloc « Innocuité », le Conseil du médicament ne fait que discuter des troubles métaboliques². Les avantages cliniques de l'aripiprazole dépassent largement ses effets métaboliques non délétères : n'étant pas un bloqueur dopaminergique pur mais plutôt un **agoniste partiel**, il n'entraîne pas d'hyperprolactinémie soutenue ni de troubles moteurs, problèmes que l'on peut observer avec la ziprasidone, l'autre atypique considéré comme bénéfique sur le plan métabolique. Mais attention, la ziprasidone peut, de façon dose-dépendante, entraîner des réactions extrapyramidales et des altérations de la prolactine. Faut-il également rappeler que la ziprasidone **doit** être administrée **après les repas** (c.-à-d. avec un minimum de 500 kcal par repas, sinon aussi bien sauter la dose!) Lorsque mon patient refuse de s'alimenter sous prétexte que sa nourriture est empoisonnée, il est évident que le ziprasidone ne sera pas très utile pour un sujet présentant un tel délire.

Au-delà de ce que nous révèlent les études cliniques, c.-à-d. que l'aripiprazole a une efficacité *semblable* aux autres agents de sa « classe pharmacologique », n'oublions pas que la simple commercialisation de l'aripiprazole donnait aux patients, à leurs familles, aux groupes d'entraide et au personnel soignant une nouvelle source d'espoir. Dans l'éventualité où les autres antipsychotiques atypiques n'exercent pas d'effets bénéfiques sur notre patient, qu'allons-nous lui offrir si l'aripiprazole n'est pas disponible? Une combinaison de psychotropes? De l'halopéridol? De la perphénazine? Une électroconvulsothérapie? Entreprendre l'administration de clozapine? On sait, depuis fort longtemps, que certains malades ne répondront jamais à l'olanzapine, mais qu'ils auront du succès avec la rispéridone. **D'autres patients ne répondront pas adéquatement au traitement à l'olanzapine, à la ziprasidone et à la rispéridone**

Benoît Rouleau, B.Pharm, M.Sc. est pharmacien au Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, Montréal, Québec et président du Regroupement des pharmaciens en psychiatrie du Québec (A.P.E.S.)

Khalil Geagea, MD est psychiatre et directeur des services internes en psychiatrie au Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, Montréal, Québec

mais, lorsqu'ils sont placés sous quétiapine XR, BOUM! ils suscitent « miraculeusement » une réponse impressionnante. Le problème veut que, même en 2010, nous ne disposons pas d'outils pharmacogénétiques nous permettant de prédire qui va répondre à la molécule « x »⁵.

Malgré les progrès pharmacothérapeutiques réalisés ces dernières années, la guerre contre les maladies mentales est loin d'être gagnée. Après tout, dans la mégaétude CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), des 1493 sujets atteints de schizophrénie que l'on avait répartis au hasard, 74 % d'entre eux ont cessé la prise de leur médicament sur une période de 18 mois⁶.

D'un point de vue « économique », notons que la dose d'aripiprazole que l'on utilise en clinique n'est pas de 20 mg/jour mais plutôt de 10 à 15 mg/jour⁷. Il n'existe pas vraiment d'avantages à dépasser celle-ci. Avec cette nouvelle donnée, l'aripiprazole devient-il plus intéressant pharmacoéconomiquement?

De toute façon, le fait d'avoir refusé en juin 2010 l'inscription de l'aripiprazole (et d'autres psychotropes, tels l'escitalopram, le zopiclone et la duloxétine) à la Liste des médicaments constitue un préjudice sérieux porté contre des individus qui comptent parmi les plus hypothéqués de notre société. Il faut se rendre à l'évidence que, malheureusement, la grande majorité des patients atteints de schizophrénie seront des « patients à vie » du système de santé. Considérant qu'avec chaque non-rémission et qu'avec chaque rechute, le risque de rechutes multiples augmente (le cerveau devenant plus fragile, ce qu'on appelle le *kindling*), **il faut traiter la symptomatologie de nos patients le plus agressivement et le plus rapidement possible.**

On dit souvent que « le temps, c'est de l'argent ». Eh bien, pour nos patients, « le temps, c'est du cerveau ». Et le temps est compté...

Pour toute correspondance :

Benoît Rouleau

Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital

Département de pharmacie

3755, chemin de la Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1E2

Téléphone : 514 340-8222, poste 6580

Télécopieur : 514 340-8201

Courriel: rouleauben@yahoo.com

Références

1. Flamand-Villeneuve J. Les perturbations métaboliques liées à la prise d'antipsychotiques de seconde génération : revue de littérature et prise en charge. *Pharmactuel* 2010;43:91-101.
2. Conseil du médicament [en ligne] www.cdm.gouv.qc.ca (site visité le 10 octobre 2010)
3. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000;68:29-39.
4. Piechniczek-Buczek J. Psychiatric emergencies in the elderly population. *Emerg Med Clin North Am* 2006;24:467-90.
5. Zandi PP, Judy JT. The promise and reality of pharmacogenetics in psychiatry. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:181-224.
6. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. for the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
7. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. A systematic review of aripiprazole – dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry* 2010 (*sous presses*).

Essai clinique HEAAL (Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) comparant l'efficacité de doses élevées et faibles de losartan

Christine Hamel

Titre : *Effects of high dose versus low dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomized, double-blind trial. Lancet 2009;374:1840-8¹.*

Auteurs : Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA et coll.

Commanditaires : Cette étude a été commanditée par Merck.

Cadre de l'étude : Quelques essais cliniques ont démontré que les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA), en combinaison ou non avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), diminuaient la morbidité et la mortalité de patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) avec une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)^{2,3}. Puisque de hautes doses d'ARA étaient le plus souvent utilisées dans ces études, il n'existe actuellement pas de données concernant les doses optimales à utiliser^{2,3}. Les auteurs de l'étude HEAAL ont posé l'hypothèse que des doses plus élevées d'ARA pouvaient produire des bienfaits cliniques plus importants que de faibles doses.

Protocole de recherche : Essai clinique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, multicentrique avec groupes parallèles.

Patients : Les patients inclus dans l'étude devaient être âgés de 18 ans et plus. Ils étaient atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique de classes II à IV selon la New York Heart Association (NYHA) avec une FEVG inférieure ou égale à 40 %. Ils recevaient une thérapie médicamenteuse stable depuis au moins deux semaines avant le début de l'étude et avaient présenté une intolérance aux IECA. L'intolérance aux IECA était définie comme étant l'arrêt d'un agent de cette classe en raison de toux, d'hypotension symptomatique, d'azotémie, d'hyperkaliémie, de goût altéré, d'effets indésirables gastro-intestinaux ou de rash. Une réexposition à un IECA n'était pas nécessaire avant l'admission dans l'étude.

Interventions : Pour les patients vierges de tout traitement aux ARA, l'étude débutait par une période ouverte de titrage du losartan, qui était introduit dans le traitement à raison de 12,5 mg une fois par jour pendant une semaine, puis modifié à raison de

25 mg une fois par jour pendant une autre semaine. Quant aux patients prenant déjà un ARA, l'administration de celui-ci était interrompue, puis les investigateurs avaient l'option de commencer par un titrage d'une semaine avec du losartan à une dose unique quotidienne de 25 mg ou de procéder directement à la répartition aléatoire. Les patients étaient répartis aléatoirement dans deux groupes destinés à recevoir le losartan à faible dose (50 mg une fois par jour) ou à haute dose (150 mg une fois par jour). À la suite de la répartition aléatoire, les doses de losartan étaient titrées sur une période de trois semaines. La répartition aléatoire était stratifiée par centre clinique et par la présence ou l'absence de bêta-bloqueur (β -bloqueur). Les investigateurs étaient invités à introduire un β -bloqueur dans le traitement des patients n'en recevant pas et à optimiser cette thérapie chez les patients qui en prenaient déjà. Des examens physiques, la prise de signes vitaux et l'évaluation de l'observance étaient effectués lors des semaines 0, 1, 2, 3 après la répartition aléatoire, lors des mois 1, 2, 4, 6, 9 et 12, puis tous les six mois par la suite. Les électrolytes et la créatinine sérique étaient dosés aux mois 1, 4, 9 et 12, puis tous les six mois par la suite. Un électrocardiogramme (ECG) au repos était fait annuellement.

Points évalués : La mesure des résultats primaires de cet essai clinique prenait en compte la mortalité, toutes causes confondues, et le nombre d'hospitalisations pour IC. La mesure d'efficacité secondaire prenait en compte la mortalité, toutes causes confondues, et le nombre d'hospitalisations pour maladies cardiovasculaires. Les mesures relatives à l'innocuité du losartan consistaient en l'arrêt de la médication, aux hospitalisations n'étant pas liées aux maladies cardiovasculaires, aux effets indésirables et aux anomalies de laboratoire. Des analyses de sous-groupes préalablement spécifiées ont été effectuées pour la mesure des résultats primaires. Ces sous-groupes étaient déterminés par les caractéristiques de base des patients, soit le sexe, la race, l'âge, la région d'origine, la présence d'hypertension, de diabète, de maladie ischémique ou de fibrillation auriculaire, le taux de filtration glomérulaire, la pression artérielle systolique, le rythme cardiaque, la classe NYHA, la FEVG ainsi que l'utili-

Christine Hamel, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Brome-Mississiquoi-Perkins

sation de certains médicaments lors du début de l'étude (ARA, antagonistes de l'aldostérone, diurétiques, β -bloqueurs, acide acétylsalicylique (AAS) et inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase [statines]). Un groupe indépendant évaluait tous les ans les résultats intermédiaires, et des analyses intermédiaires formelles ont été effectuées lorsqu'environ 50 % et 75 % des événements prévus étaient survenus⁴.

Résultats : Mille neuf cent dix-neuf (1919) patients ont été répartis aléatoirement dans le groupe losartan à faible dose (50 mg) et 1927 dans le groupe losartan à haute dose (150 mg). Les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées entre les deux groupes (tableau I). La durée médiane de suivi a été de 4,7 ans tandis que les doses moyennes quotidiennes reçues dans les groupes losartan à haute et faible dose étaient respectivement de 129 mg et de 46 mg. Le losartan, à raison de 150 mg une fois par jour, a diminué significativement la survenue des événements répondant au critère primaire comparativement au losartan dosé à 50 mg une fois par jour (risque relatif exprimé en *hazard ratio* (HR) : 0,90, intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) : 0,82 à 0,99, $p = 0,027$). Les auteurs ont estimé qu'il était nécessaire de traiter 31 patients durant une période de

quatre ans avec le losartan à haute dose pour éviter un événement répondant au critère primaire. Les événements répondant aux critères secondaires, comportant la mortalité toutes causes confondues ou les hospitalisations pour maladies cardiovasculaires, sont survenus chez 1037 (54 %) patients appartenant au groupe losartan 150 mg et chez 1085 (57 %) patients du groupe losartan 50 mg (HR : 0,92, IC 95 % : 0,85 à 1,01, $p = 0,068$). Pour tous les autres critères préalablement spécifiés, les HR parlaient en faveur du losartan 150 mg (tableau II). Hormis une exception, les bienfaits obtenus avec le losartan 150 mg étaient similaires dans tous les sous-groupes préalablement spécifiés. En effet, les patients sans antécédents d'hypertension obtenaient des bienfaits supérieurs avec le losartan à haute dose par rapport aux patients hypertendus, mais les auteurs recommandent d'interpréter ces résultats avec prudence, puisqu'aucun ajustement pour l'erreur de type I n'a été réalisé lors de l'analyse des données. L'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale étaient plus fréquentes dans le groupe losartan à haute dose que dans le groupe losartan à faible dose. Six cas d'angio-oedème ont été rapportés avec le losartan 150 mg alors qu'aucun cas n'a été rapporté avec le losartan 50 mg (tableau III).

Tableau III : Principaux résultats d'innocuité de l'étude HEAAL

Variable (taux pour 100 patients-années de suivi)	Groupe losartan Faible dose (50 mg) (n = 1913)	Groupe losartan Haute dose (150 mg) (n = 1921)	Valeur p
Hyperkaliémie	1,87	2,79	0,0004
Hypotension	2,07	2,92	0,002
Insuffisance rénale	4,73	7,12	<0,0001
Angio-oedème	0	0,08	0,03
Somme des effets indésirables menant à l'arrêt de la médication	1,83	1,99	0,44

Discussion

L'essai clinique HEAAL a démontré une efficacité supérieure du losartan dosé à 150 mg par jour, comparativement au losartan dosé à 50 mg par jour en ce qui a trait à la mortalité toutes causes confondues et aux hospitalisations liées à l'IC des patients intolérants aux IECA avec une FEVG inférieure à 40 %. Ces bienfaits cliniques sont obtenus au prix d'une augmentation des effets indésirables¹.

L'efficacité supérieure du losartan à haute dose confirme certaines hypothèses. En effet, on a observé, lors d'essais cliniques, qu'une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine et des concentrations circulantes d'angiotensine est obtenue avec une augmenta-

tion des doses de losartan, indiquant une rétroaction plus importante du système rénine-angiotensine (SRA) avec des doses plus importantes d'ARA⁵. Une dose plus élevée d'ARA favoriserait également un meilleur blocage des récepteurs AT₁ ainsi qu'une stimulation accrue du récepteur AT₂⁶. L'hypothèse postulant une meilleure inhibition du SRA en présence de plus hautes doses d'IECA ayant déjà fait ses preuves en clinique comparativement à des doses plus faibles d'IECA en ce qui a trait à la réduction de la mortalité et de la morbidité a été évaluée auprès de patients atteints d'IC lors des essais cliniques ATLAS et celui de Nanas et coll, tandis que HEAAL est le premier essai clinique à comparer deux doses différentes d'ARA dans ce contexte clinique^{7,8}.

Les résultats sont-ils valables?	
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?	Oui. Une stratification a été effectuée en fonction de l'utilisation de β -bloqueurs et du centre clinique.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?	Non. Six patients de chaque groupe ont été exclus des analyses, en raison de la « mauvaise qualité des données ». Les auteurs n'expliquent pas en quoi consistent ces lacunes.
Le suivi des patients a-t-il été mené à son terme?	La durée de l'étude était déterminée en fonction d'un nombre d'événements plutôt que d'une période de suivi précise. L'étude s'est terminée lorsque le nombre d'événements prévus a été atteint.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient repartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	Oui. Les analyses ont été effectuées dans l'intention de traiter.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés?	Oui. Les comprimés de médicament et ceux de placebo étaient identiques afin que les patients et les membres de l'équipe traitante ne puissent savoir de quel groupe il s'agissait.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	Oui. Les caractéristiques des patients inclus dans les deux groupes étaient similaires au départ. Cependant, les valeurs de p n'étaient pas inscrites.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	Oui. Au départ, le reste du traitement est similaire dans les deux groupes. Par contre, aucune information n'est disponible concernant l'évolution des traitements dans les deux groupes au cours de l'étude.
Quels sont les résultats?	
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Diminution de 10 % des événements relatifs aux critères primaires (mortalité toutes causes confondues ou hospitalisations pour IC) avec le losartan 150 mg comparativement à la dose de 50 mg. L'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale étaient plus fréquentes dans le groupe losartan à haute dose que dans le groupe losartan à faible dose. Six cas d'angio-oedème ont été rapportés avec le losartan 150 mg alors qu'aucun cas n'a été rapporté avec le losartan 50 mg.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	La différence entre les deux groupes était significative en ce qui a trait aux résultats primaires. La définition des effets indésirables (hyperkaliémie, insuffisance rénale) n'était pas claire, ce qui rend difficile l'interprétation de ces résultats.
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?	Les résultats ne s'appliquent qu'aux patients atteints d'IC avec une FEVG inférieure à 40 % et intolérants aux IECA. Par ailleurs, l'efficacité du losartan 50 mg n'a jamais été clairement établie pour l'IC. Ainsi, il est difficile de tirer une conclusion quant aux effets de la dose de 150 mg à la lumière de l'étude HEAAL, et son utilisation ne peut donc être recommandée d'emblée dans ce contexte clinique.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?	Les résultats sont intéressants, mais les effets indésirables liés au losartan à haute dose sont relativement importants. De plus, le losartan n'a jamais démontré sa non-infériorité ou sa supériorité aux IECA en IC.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs?	Oui. Quoiqu'ils soient moindres que ce qui était attendu (18 % contre 10 %). Il faut cependant noter qu'il est difficile de tirer des conclusions sur les effets cliniques réels de l'étude HEAAL, puisque la valeur clinique du losartan n'a pas été clairement démontrée pour l'IC, tant par rapport à un placebo qu'à un IECA ou à un autre ARA.

Tableau I : Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude HEAAL

Variable	Groupe losartan Faible dose (50 mg) (n = 1913)	Groupe losartan Haute dose (150 mg) (n = 1921)
Âge moyen au départ (années)	66,0	66,0
Hommes (%)	71	70
Fibrillation auriculaire (%)	28	28
Maladie cardiaque ischémique (%)	65	64
Hypertension (%)	60	60
Dyslipidémies (%)	50	52
Diabète mellitus (%)	32	31
Valeur de base de la créatinine (µmol/L)	97,0	97,2
Classe NYHA (%)		
II	70	69
III	30	30
IV	1	1
FEVG (%)	33	33
Utilisation d'ARA lors de l'enrôlement (%)	76	77
Utilisation d'autres médicaments que les ARA (%) :		
Antithrombotiques/anticoagulants	32	33
Antiarythmiques	12	9
Alpha-bloqueurs	3	2
β-bloqueurs	72	72
Bloqueurs des canaux calciques	12	11
Glycosides cardiaques	42	42
Diurétiques (sauf les antagonistes de l'aldostérone)	76	77
Antagonistes de l'aldostérone	38	38
AAS et dérivés	52	50
Statines	39	39

AAS : acide acétylsalicylique; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; NYHA : New York Heart Association

Lors de l'essai clinique HEAAL, l'effet obtenu avec le losartan à haute dose comparativement à une plus faible dose était moindre que ce qui était attendu (réduction de la survenue des événements inclus dans les critères primaires de 10 % c. 15 %) et inférieur à ce qui a été obtenu dans d'autres essais cliniques (diminution de 23 % de la mortalité toutes causes confondues ou des hospitalisations pour IC avec le candésartan comparativement au placebo et diminution de la morbidité et de la mortalité toutes causes confondues de 44 % avec le valsartan comparativement au placebo)^{3,9}. Les auteurs de HEAAL expliquent que le losartan 150 mg a été comparé à une dose de losartan permettant une certaine inhibition du récepteur AT₁ plutôt qu'à un placebo. De plus, l'utilisation de β-bloqueurs, ceux-ci ayant depuis longtemps démontré leur efficacité en IC, était optimisée dans l'étude HEAAL comparativement à certains essais cliniques antérieurs. En effet, l'utilisation moyenne de β-bloqueurs était de 72 % dans l'étude HEAAL comparativement à 55 % dans CHARM-

Alternative et à 38,3 % dans la sous-étude de Val-HeFT portant sur des patients ne prenant pas d'IECA^{2,3,9}.

La principale faiblesse de l'étude HEAAL est que le losartan n'a jamais démontré clairement son efficacité en IC. Les résultats prometteurs obtenus lors de l'essai ELITE n'ont pas été confirmés dans l'étude à plus grande échelle ELITE-II^{10,11}. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'ELITE-II était une étude de supériorité du losartan comparé au captopril et que cet essai ne possédait pas la puissance statistique suffisante pour déterminer la non-infériorité du losartan. Ainsi, bien que le losartan ait pu être équivalent au captopril dans cet essai clinique, il était impossible de le démontrer¹⁰. Par contre, un second essai clinique, OPTIMAAL, n'a pas permis de démontrer la non-infériorité du losartan par rapport au captopril pour des patients en situation de postinfarctus¹². Une autre hypothèse concernant ces résultats décevants est que la dose de losartan utilisée n'était pas optimale. En effet, les doses quotidiennes d'ARA administrées lors des essais cliniques positifs

Tableau II : Principaux résultats d'efficacité de l'étude HEAAL

Variable	Groupe losartan Faible dose (50 mg) (n = 1913)	Groupe losartan Haute dose (150 mg) (n = 1921)	HR et IC 95 %	Valeur <i>p</i>
Objectif primaire (mortalité toutes causes confondues et hospitalisations pour IC)	12,4	11,1	0,90 (0,82-0,99)	0,027
Objectif secondaire (mortalité toutes causes confondues et hospitalisations pour maladie cardiovasculaire)	17,0	15,6	0,92 (0,85-1,01)	0,068
Mortalité toutes causes confondues	8,2	7,6	0,94 (0,84-1,04)	0,24
Hospitalisations pour IC	7,0	6,0	0,87 (0,76-0,98)	0,025
Hospitalisations pour maladie cardiovasculaire	12,9	11,5	0,89 (0,81-0,98)	0,023

HR : hazard ratio; IC : insuffisance cardiaque; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

(candésartan 32 mg et valsartan 320 mg) étaient supérieures à la dose de losartan (50 mg) utilisée dans ELITE-II et OPTIMAAL^{2,3,10,12}.

Il est important ici de souligner qu'il existe actuellement une controverse en ce qui a trait à l'équivalence des ARA et des IECA. De fait, bien que les ARA produisent un blocage plus efficace des effets de l'angiotensine, en antagonisant tant la voie dépendante de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) que la voie ECA-indépendante, ils n'inhibent pas la dégradation de la bradykinine comme le font les IECA¹³. Or le rôle exact de cette molécule en regard de l'efficacité des IECA n'a jamais été clairement élucidé¹³. Ainsi, il est possible que les IECA produisent des bienfaits cliniques supérieurs aux ARA par cette différence du mécanisme d'action. De plus, il existe actuellement beaucoup plus de données concernant l'efficacité des IECA que celle des ARA¹³. C'est pourquoi les lignes directrices américaines recommandent qu'un IECA soit utilisé en première ligne, tandis que les ARA sont considérés comme une solution de remplacement raisonnable, particulièrement pour les patients intolérants aux IECA¹³.

Plusieurs questions sont en attente de réponse en ce qui a trait à l'utilisation du losartan en IC. L'essai HEAAL nous indique que l'administration de cette molécule à hautes doses à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec une FEVG inférieure à 40 % et intolérants aux IECA procurerait plus de bienfaits que ne le ferait une dose plus faible. Par contre, tant que l'efficacité du losartan comparativement aux IECA et/ou aux autres ARA n'aura pas été démontrée en IC, son utilisation ne peut être recommandée d'emblée dans ce contexte clinique.

Références

1. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA et coll. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-8.
2. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
3. Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJV et coll. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2004;110:2180-3.
4. Konstam MA, Poole-Wilson PA, Dickstein K, Drexler H, Justice SJ, Komajda M et coll. Design of the heart failure endpoint evaluation of AII-antagonist losartan (HEAAL) study in patients intolerant to ACE-inhibitor. *Eur J Heart Failure* 2008;10:899-906.
5. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, Kostis J, Levine TB, LeJemtel T et coll. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;88:1602-9.
6. Dzau VJ, Sasamura H, Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes- physiological and pharmacological implications. *J Hypert Suppl* 1993;11(suppl.):13-8.
7. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM et coll. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-8.
8. Nanas JN, Alexopoulos G, Anastasiou-Nana MI, Karidis K, Tirolagos A, Zobolos S et coll. Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: A multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2090-5.
9. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414-21.
10. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et coll. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
11. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I et coll. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
12. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
13. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-90.

Coût de revient du suivi de la warfarine en clinique d'anticoagulothérapie

Marc Parent, Dominique Chrétien, Sylvie Plante

Résumé

Introduction : Le coût global de la surveillance de la thérapie à la warfarine est inconnu. Il est donc difficile d'estimer les retombées pharmacoéconomiques des nouveaux anticoagulants ne nécessitant aucun monitoring.

Objectifs : Déterminer le coût direct de l'obtention, de l'analyse et de l'interprétation du rapport normalisé international selon le lieu de prélèvement de l'échantillon dans la perspective du système de santé québécois.

Méthodologie : La population étudiée est constituée de tous les dossiers suivis par notre programme d'anticoagulothérapie entre le 1^{er} avril 2008 et le 31 mars 2009. Le coût du rapport normalisé international est tiré du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. On a utilisé les salaires moyens ou médians, y compris les charges de l'employeur. Le coût moyen par visite à domicile a été déterminé par un échantillonnage de 50 professionnels des centres de santé et de services sociaux participants afin de déterminer la durée d'une visite et le nombre moyen de kilomètres parcourus par visite.

Résultats : En moyenne, la surveillance de la warfarine coûte 7,62 \$ par rapport numérisé international effectué, y compris l'analyse. Cinquante pour cent (50 %) des patients sont suivis à domicile. Le coût s'élève alors à 30,94 \$ pour l'exécution et l'analyse d'un rapport numérisé international. La surveillance de l'anticoagulation à court terme coûte 89,92 \$ pour l'épisode entier, alors que le coût annuel pour un traitement à long terme est de 137,16 \$ par patient. Lorsque les prélèvements doivent être effectués à domicile, le coût annuel s'élève à 694,08 \$ par patient.

Conclusions : Cette recherche permet de connaître le coût global de la surveillance de la warfarine et d'estimer les retombées économiques des nouveaux anticoagulants oraux.

Mots-clés : warfarine, RNI, coût, clinique d'anticoagulation.

Introduction

On estime que près de 45 000 Québécois sont placés à long terme sous anticoagulants¹. L'ajustement posolo-

gique de la warfarine est une activité essentielle à l'utilisation de ce médicament pour en assurer l'efficacité et la sécurité. Aucune publication québécoise ne fait état du coût lié à ce monitoring, ce qui fait que le coût global réel de la thérapie est inconnu. Pour une meilleure évaluation économique des nouveaux anticoagulants de remplacement ne nécessitant pas de monitoring, une estimation de ce coût est essentielle.

L'objectif de cette étude consiste donc à déterminer le coût direct total pour l'obtention, l'analyse et l'interprétation du rapport normalisé international (RNI) selon le lieu de prélèvement de l'échantillon dans une perspective de système de santé.

Méthodologie

La population est constituée de tous les patients suivis par le programme clinique d'anticoagulothérapie de l'Hôpital Saint-François d'Assise du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) entre le 1^{er} avril 2008 et le 31 mars 2009. Les données issues de cette population ont été recueillies de façon rétrospective par une recherche anonyme réalisée dans la base de données du logiciel Posologic (Logimire, version 6.0.05, 2007) de la clinique. Le coût de l'analyse du RNI par les laboratoires cliniques (unité technique RNI) est tiré du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, édition 2009-2010.

La population a été répartie en quatre sous-groupes : groupe 1 : les traitements à court terme (≤ 35 jours), qui comprennent les anticoagulations avant une cardioversion élective et l'anticoagulation après une chirurgie orthopédique; groupe 2 : l'anticoagulothérapie brève (> 35 mais ≤ 90 jours) principalement composée de traitements pour des thrombophlébites simples; groupe 3 : l'anticoagulothérapie longue (> 90 mais ≤ 365 jours) pour les thrombopathies compliquées ou graves; et groupe 4 : les anticoagulations à long terme, comportant surtout les troubles du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire,

Marc Parent, B.Pharm., D.P.H., M.Sc., BCPS est pharmacien à l'Hôpital Saint-François d'Assise du Centre hospitalier universitaire de Québec et professeur de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval

Dominique Chrétien, B.Pharm., M.Sc., est chef adjointe aux services cliniques au Centre hospitalier universitaire de Québec

Sylvie Plante, B.Pharm., M.Sc., BCPS est pharmacienne à l'Hôpital Saint-François d'Assise du Centre hospitalier universitaire de Québec

etc.), les coagulopathies et les porteurs de valves mécaniques. Ces groupes ont été formés selon le critère de durée du traitement à partir d'une recherche de dossiers dans la base de données pour la période visée. Dans le cas des traitements de plus de 365 jours, les dossiers retenus étaient ceux pour lesquels le suivi à la clinique avait débuté avant la période de référence et se poursuivait après la période de référence. Le nombre de RNI par patient au sein de chacun de ces groupes a été déterminé par un échantillonnage de 25 dossiers sélectionnés au hasard à l'aide d'une liste de nombres aléatoires.

La proportion de RNI prélevés à domicile a été déterminée au sein de l'ensemble de la population.

Le coût moyen de l'ajustement pharmaceutique par RNI analysé a été déterminé en divisant les salaires des pharmaciens et assistants techniques affectés à ce service par le nombre total de RNI. Les activités réalisées pendant cette période consistaient en l'interprétation des résultats du RNI, l'ajustement de la dose, l'appel des patients pour remplir le questionnaire d'évaluation, la confirmation des doses subséquentes et la date de la ponction veineuse suivante. La constitution du dossier patient informatisé, la liaison avec les centres de santé et services sociaux (CSSS) pour les prélèvements effectués à domicile ou réalisés aux services ambulatoires, le suivi des résultats manquants auprès des CSSS, des laboratoires d'hémostase ou du patient font aussi partie des tâches lorsqu'elles s'avèrent nécessaires. La liaison avec le pharmacien de pratique privée du patient est aussi effectuée au besoin. Le temps requis pour la formation initiale du patient n'a pas été inclus.

Outre les salaires du personnel du secteur de la pharmacie, les salaires pris en compte sont ceux médians versés aux infirmières, technologistes médicaux et infirmières auxiliaires du Centre de santé et de services sociaux de la Vieille Capitale (CSSVC), pondérés selon la proportion des ponctions prélevées par les différents titres d'emploi. Quant aux pharmaciens et au personnel de soutien du programme d'anticoagulothérapie, on a pris en compte leur salaire moyen. Les salaires comportent les charges de l'employeur.

La durée d'une visite et celle du déplacement pour une visite à domicile ont été déterminées de façon concurrentielle par un échantillonnage auprès de 50 infirmières ou technologistes médicaux du CSSVC, représentant 25 % des professionnels affectés à cette tâche au sein du CSSVC. La durée moyenne d'une visite, y compris le déplacement, a été calculée en divisant le nombre de minutes consacrées au travail par le nombre de visites effectuées. Les personnes ayant répondu au questionnaire devaient indiquer la durée de la rencontre avec le patient pour permettre d'isoler le temps passé à l'acte de ponction proprement dit du temps affecté au déplacement, à la manipulation des échantillons et aux autres tâches. Le tarif gouvernemental québécois officiel de 0,43 \$/km a servi au calcul du coût de déplacement.

Le coût total de l'obtention d'un RNI à domicile résulte donc de la somme des coûts liés à l'unité technique RNI et du coût total du prélèvement à domicile. Le coût moyen pondéré selon le mode d'obtention du RNI a été calculé par la multiplication de la proportion de patients ayant subi une ponction veineuse à domicile ou se présentant pour une ponction par le coût total de revient de chaque modalité.

Les coûts sont rapportés en dollars canadiens de 2010 (\$CAN de 2010) à moins d'indication contraire.

Analyses statistiques

Le nombre de RNI par sous-groupe de patients répartis en fonction de la durée de la thérapie a été comparé à l'aide de l'analyse ANOVA (Microsoft Excel 2002, version 10.6864.6858, SP3Microsoft Corporation). Les comparaisons deux par deux entre ces groupes ont été effectuées par un test *t* de Student pour données non appariées. Une valeur de *p* inférieure à 0,05 a été retenue comme étant significative.

Résultats

La clinique assure en moyenne le suivi de 687 patients en soins ambulatoires par période financière. Un total de 1698 patients non hospitalisés ont fait l'objet d'au moins un suivi au cours de l'année, parmi lesquels on trouve 748 nouveaux patients. Au cours de la période à l'étude, 25 971 RNI ont été analysés. Pour chaque RNI, la clinique d'anticoagulothérapie a investi en moyenne cinq minutes de ressources pharmaceutiques et 3,9 minutes de ressources de soutien pour un total de 8,9 minutes.

Le tableau I présente les coûts par analyse de RNI.

Cinquante professionnels du CSSVC ont participé à la collecte de données et ont généré des données portant sur 153 visites pour RNI. Pour ce qui est des visites, 63 % de celles-ci ont été effectuées par les infirmières, 34 % par des technologistes médicaux et 3 % par des infirmières auxiliaires. Le coût moyen pondéré en salaire par visite utilisé dans le calcul du coût de déplacement et de la ponction veineuse est de 29,13 \$. Le tableau II présente les résultats du coût des soins à domicile requis pour l'obtention du prélèvement nécessaire à l'analyse du RNI à domicile.

Tableau I : Coût moyen par RNI analysé

Variables	Coût
Coût par analyse RNI (Valeur pondérée)	1,10 \$
Coût moyen de l'ajustement pharmaceutique par RNI analysé par la clinique d'anticoagulothérapie	7,62 \$

RNI : rapport normalisé international

Ainsi, le coût moyen total pour l'obtention d'un RNI à domicile, y compris l'analyse, l'interprétation et les autres services de la clinique d'anticoagulothérapie est de 39,66 \$. Ainsi, considérant que le 50 % des patients doit recourir aux services à domicile pour ses prélèvements, le coût moyen pondéré selon le mode d'obtention du RNI est donc de 24,19 \$.

Le tableau III présente le coût de l'obtention, de l'analyse et de l'interprétation du RNI en fonction de la durée du traitement. Lorsque tous les prélèvements doivent être effectués à domicile, le coût maximal est présenté au tableau IV.

Discussion

Cette étude permet d'établir un coût moyen qui tient compte de l'ensemble des variables impliquées. L'approche macroéconomique utilisée ne permet pas de comptabiliser les coûts directs et indirects assumés par les patients et les aidants naturels. Aucune donnée dans la littérature médicale ne permet de connaître ces coûts pour ce type de patients. Une publication récente a estimé les coûts assumés par les patients atteints de cancer et par leurs aidants naturels². La plupart de ces données ne sont pas extrapolables aux patients anticoagulés. Nous croyons

cependant que les coûts annuels associés aux déplacements peuvent être comparables, et ils s'élèvent à 371,94 \$ pour le déplacement et à 47,02 \$ pour les frais de stationnement². Dans une approche sociétale, les coûts additionnels pourraient être importants. Une étude américaine récente a estimé à 147 minutes par visite pour l'établissement d'un RNI, ce qui donne un temps total annuel de 39 heures, dont le prix est évalué à 707 \$US³.

Le coût de l'analyse en soi correspond à une valeur tirée du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, édition 2009-2010. La valeur de l'unité technique, se montant à 1,10 \$, est nettement inférieure à celle rapportée par l'ACMTS¹ pour l'Alberta (4,50 \$) et pour la Colombie-Britannique (14 \$) ainsi que par d'autres publications qui rapportent un coût variant entre 5,49 \$^{4,5} et 15,64 \$US⁶. Ce dernier comprend les coûts de la ponction veineuse à l'hôpital de gestion, la préparation de l'échantillon et le coût des fournitures. Aux États-Unis, Medicare établit le coût de la ponction veineuse à 3 \$US⁴.

Nous avons utilisé une méthode originale d'estimation du kilométrage moyen et du temps de chaque visite à domicile. Cette méthode a permis un grand nombre d'observations, réparties sur trois journées en mars et avril 2010.

Tableau II : Coût des soins à domicile

Variables	Valeur
Pourcentage de patients suivis à domicile	50 %
Nombre moyen de km pour une visite à domicile ($\pm$ E.T.)	3,3 $\pm$ 2,28
Durée moyenne du déplacement (minutes)	41,4
Coût moyen du déplacement (0,43 \$/km)	1,05 \$
Durée moyenne d'une visite à domicile y compris le transport (minutes)	57,8 $\pm$ 16,5
Coût moyen du temps nécessaire pour faire un RNI à domicile	7,41 \$
Coût moyen total du prélèvement pour faire un RNI à domicile (temps total + déplacement)	30,94 \$

E.T. : écart type; km : kilomètres; RNI : rapport normalisé international

Tableau III : Coût moyen du suivi et de l'ajustement de la warfarine par la clinique d'anticoagulothérapie selon la durée du traitement

Variables	Nombre RNI ¹	Coût MOYEN
Groupe 1 : Traitement $\leq$ 35 jours	11,8	89,92 \$
Groupe 2 : Traitement $>$ 35 jours $\leq$ 90 jours	16,6 ²	126,49 \$
Groupe 3 : Traitement $>$ 90 $\leq$ 365 jours	17 ³	129,54 \$
Groupe 4 : Traitement à long terme ($>$ 1 an)	18 ⁴	137,16 \$

1 ANOVA : $P = 0,011$

2 Gr 2 vs Gr 1 : $p < 0,0001$

3 Gr 3 vs Gr 2 : $p = 0,84$

4 Gr 4 vs Gr 3 : $p = 0,82$

RNI : rapport normalisé international

Tableau IV : Coût total moyen du suivi et de l'ajustement de la warfarine par la clinique d'anticoagulation-thérapie selon la durée du traitement lorsque le prélèvement est fait à domicile (l'analyse du RNI au laboratoire non comprise)

Variabiles	Coût
Groupe 1 : Traitement < 35 jours	455,01 \$
Groupe 2 : Traitement > 35 jours ≤ 90 jours	640,09 \$
Groupe 3 : Traitement > 90 ≤ 365 jours	655,52 \$
Groupe 4 : Traitement à long terme (> 1 an)	694,08 \$

RNI : rapport normalisé international

Il est possible que ce paramètre puisse varier d'une journée à l'autre ou d'une période de l'année à l'autre. Bien que nous ayons effectué l'enquête auprès d'un CSSS desservant des patients urbains et suburbains, le kilométrage moyen pourrait varier et différer des résultats obtenus dans les régions rurales. Le kilométrage moyen est différent des 13,7 km⁷ et 42 km⁸ rapportés dans la littérature. Ceci peut s'expliquer, en partie du moins, par l'étendue du territoire couvert lors de ces études. Il est probable que le découpage du territoire et la planification des visites par les CSSS favorisent une utilisation efficace des ressources. L'estimation du temps rapporté par les professionnels semble légèrement surfaite, puisque la somme des visites rapportées et la durée de chacune d'elles dépassent la durée d'une journée de travail. Cette différence représente une variation de 1,58 \$ par visite. La durée moyenne des déplacements est toutefois comparable aux 52,2 minutes rapportées par Ansell JE et coll.⁹.

Le nombre de RNI par patient pour les traitements de longue durée se compare à celui rapporté dans l'étude de Menzin⁴. Il n'a pas été possible de déterminer la proportion de patients nécessitant les prélèvements à domicile pour chacun des sous-groupes. Au moment de la période de collecte de données, le groupe 1 comprenait une proportion importante de patients recevant la warfarine pour prévenir la thrombose veineuse après la pose d'une prothèse de genou ou de hanche et donc, qui ne pouvaient se déplacer. Le nombre de RNI par patient au sein du groupe 4 nous semble élevé par rapport au groupe 3. Puisque ces patients sont en traitement de maintien et que les RNI sont plus souvent requis lors de la période initiale de stabilisation, nous nous attendions à un nombre inférieur de RNI pour le groupe 4 par rapport au groupe 3. Ce grand nombre de RNI s'explique peut-être par la forte présence, dans le groupe 4, de patients récemment inscrits à la clinique ou de patients instables, qui nécessitent de nombreux ajustements, même lorsqu'il s'agit de traitements chroniques.

Le coût par patient que nous avons chiffré pour le suivi à la clinique d'anticoagulation est basé sur un volume moyen de 530 RNI par semaine. Davies et coll.¹⁰ rapportent un coût moyen de 14,01 \$ (coût en livres sterling de Grande Bretagne, converti en dollars canadiens au taux du marché du 19 février 2010 : 1 \$CAN = 0,621637 GBP) pour une

clinique suivant 144 patients par semaine. L'efficacité maximale des ressources affectées ne peut être déterminée, et il serait utile de définir la charge de travail permettant une utilisation optimale des ressources humaines. Cependant, le temps de 8,9 minutes par RNI est nettement inférieur aux 15,4 minutes rapportées par Andersson et coll.⁷, ce qui laisse supposer une utilisation efficace des ressources en place.

Trois études ont été réalisées auprès de patients atteints de fibrillation auriculaire. Menzin et coll. estiment que le coût annuel de la surveillance de la thérapie à la warfarine varie entre 205 \$US et 305 \$US (\$US de 2003)⁴. Le coût de l'analyse du RNI en laboratoire était de 5,49 \$US dans cette étude. Cette différence avec le coût au Québec correspond à 75,95 \$US, et les auteurs ont estimé les coûts associés à la ponction veineuse à 3 \$US, soit 51,90 \$US annuellement. Ces différences ramènent leur coût annuel entre 77,15 \$ et 177,05 \$, ce qui correspond globalement à notre évaluation des coûts, puisque ceux-ci se montent à 137,22 \$CAN. Anderson a estimé que le coût variait entre 316 US (\$US de 2000) et 389 \$US, donc une moyenne annuelle de 222 \$US pour les RNI d'un patient obtenus en laboratoire¹¹. Une étude suédoise a estimé leur coût à 79,65 \$ (coût en SEK, converti en \$CAN au taux du marché du 19 février 2010 : 1 \$CAN = 6,90 SEK). Les coûts de la première année et de la seconde année étaient respectivement de 2352,38 \$ et de 1289,43 \$¹². Comparativement, notre cohorte comporte plus de patients instables ou traités à court terme.

Parmi les limites de cette étude, on note que certaines variables n'ont pas été prises en compte, dont le coût et l'amortissement du matériel de bureau (ordinateurs, imprimantes et bélinographes, système téléphonique), le coût de la ligne téléphonique et des appels interurbains, le logiciel de gestion des RNI et le coût des espaces utilisés. Le coût du temps du personnel affecté à l'enregistrement des patients lors de ponctions veineuses et à la réalisation même de ces ponctions est omis pour les patients qui se déplacent à un point de service. Ces omissions amènent le chercheur à sous-estimer le coût réel du suivi d'un patient ambulatoire.

Cette étude ne tient pas compte non plus des avantages cliniques liés à la surveillance de la thérapie à la warfarine dans une clinique pharmaceutique d'anticoagulation, qui

semble améliorer la qualité du contrôle du RNI^{13,14}, réduire de 39 %¹⁵ les complications liées à la thérapie et réduire le nombre de RNI > 4¹⁶.

Conclusion

Cette étude vise à déterminer le coût de la surveillance de la thérapie à la warfarine par une clinique pharmaceutique d'anticoagulothérapie dans le contexte du Québec. Le coût du dosage du RNI est beaucoup plus faible au Québec et contribue ainsi à réduire significativement le coût de la surveillance de la warfarine. Le coût des services professionnels est aussi le plus faible publié dans la littérature médicale à ce jour. Cette étude démontre que l'obtention du prélèvement à domicile représente une dépense importante par son coût unitaire et aussi par la proportion importante de patients visés. Cette étude présente des données qui pourront contribuer à une bonne utilisation des ressources financières et humaines en santé, malheureusement trop rares.

Pour toute correspondance :
Marc Parent
Département de pharmacie
CHUQ – Hôpital Saint-François d'Assise
10, rue de l'Espinay
Québec (Québec) G1L 3L5
Tél. : 418 525-4329
Téléavertisseur : 418 641-8072
Télécopieur : 418 525-4432
Courriel : marc.parent@chuq.qc.ca

Déclaration des auteurs

Cette étude a été réalisée grâce à une subvention non restrictive de la compagnie Boehringer-Ingelheim. Les auteurs n'ont aucun autre conflit d'intérêts potentiel à déclarer.

Remerciements : Les auteurs tiennent à remercier madame Agnès Gaudreault du CSSS de la Vieille Capitale et son personnel pour leur contribution à cette étude.

Références

1. Brown A, Wells P, Jaffey J, McGahan L, Poon M-C, Cimon K, et coll. Efficacité clinique et rentabilité des appareils de surveillance au point de service de l'anticoagulothérapie orale de longue durée [Rapport technologique no 72]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et les technologies de la santé; 2007. 45p.
2. Longo CJ, Deber R, Fitch M, Williams AP, D'Souza D. An examination of cancer patients' monthly 'out-of-pocket' costs in Ontario, Canada. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007;16:500-7.
3. Jonas DE, Shilladay BB, Laundon WR, Pignone M. Patient time requirements for anticoagulation therapy with warfarin. *Med Decis Making* 2010;30:206-16.
4. Menzin J, Boulanger L, Hauch O, Friedman M, Marple CB, Wygant G, et coll. Quality of anticoagulation control and costs of monitoring warfarin therapy among patients with atrial fibrillation in clinic settings: a multi-site managed-care study. *Ann Pharmacother* 2005;39:446-51.
5. Cheung DS, Heizer D, Wilson J, Gage BF. Cost-savings analysis of using a portable coagulometer for monitoring homebound elderly patients taking warfarin. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12:283-7.
6. Ansell JE, Hamke AK, Holden A, Knapic N. Cost effectiveness of monitoring warfarin therapy using standard versus capillary prothrombin times. *Am J Clin Pathol* 1989;91:587-9.
7. Andersson S, Björholt I, Nilsson GH, Krakau I. Resource consumption and management associated with monitoring of warfarin treatment in primary health care in Sweden. *BMC Family Practice* 2006; 7:67.
8. Lafata JE, Martin SA, Kaatz S, Ward RE. Anticoagulation clinics and patient self-testing for patients on chronic warfarin therapy: A cost-effectiveness analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2000;9(Suppl 1):S13-9.
9. Ansell JE, Hamke AK, Holden A, Knapic N. Cost effectiveness of monitoring warfarin therapy using standard versus capillary prothrombin times. *Am J Clin Pathol* 1989;91:587-9.
10. Davies A, Buxton MJ, Patterson DL, Webster-King J. Anti-coagulant monitoring service delivery: a comparison of costs of hospital and community outreach clinics. *Clin Lab Haematol* 2000;22:33-40.
11. Anderson RJ. Cost Analysis of a Managed Care Decentralized Outpatient Pharmacy Anticoagulation Service. *J Manag Care Pharm* 2004;10:159-65.
12. Björholt I, Andersson S, Nilsson GH, Krakau I. The cost of monitoring warfarin in patients with chronic atrial fibrillation in primary care in Sweden. *BMC Family Practice* 2007;8:6.
13. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, Matchar DB, Goldstein LB, Bonito AJ, et coll. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med* 2000;160:967-73.
14. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med* 1998;158:1641-7.
15. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest* 2005;127:1515-22.
16. Tschol N, Lai DK, Tilley JA, Wong H, Brown GR. Comparison of physician- and pharmacist-managed warfarin sodium treatment in open heart surgery patients. *Can J Cardiol* 2003;19:1413-7.

Introduction: The global cost of monitoring warfarin therapy is unknown. It is thus difficult to estimate the pharmacoeconomic consequences of new anticoagulants that do not require any monitoring.

Objectives: Within the perspective of the Quebec health system, to determine the direct costs related to acquisition, analysis, and interpretation of the international normalized ratio (INR) according to where the sample was drawn.

Methods: The study population consisted of all patients followed in our anticoagulation program from April 1, 2008–March 31, 2009. The cost associated with the international normalized ratio was obtained from the Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. We used average or median salaries, including employer fees. The average cost per home visit was determined using a sampling of 50 professionals from participating Health and Social Service Centres (CSSS), this in order to determine the length of a visit and the average number of kilometers covered per visit.

Results: On average, warfarin monitoring costs \$7.62 per measured INR, including analysis. Fifty percent (50%) of patients were followed at home. The cost then increases to \$30.94 for the execution and analysis of an INR. Monitoring anticoagulation on a short-term basis costs \$89.92 for the entire episode, whereas the annual cost for long-term treatment is \$137.16 per patient. When sampling is done at home, the annual cost increases to \$694.08 per patient.

Conclusion: This study established the global cost of monitoring warfarin and estimated the economic impact of the new oral anticoagulants.

Un inhibiteur de la pompe à protons pour tous?

Nicolas Morin, Martin Parent, Vicky Gélinas, Guillaume Gauvin, Isabelle Couture

Résumé

Objectifs : Revoir la littérature scientifique concernant les interactions potentielles entre les inhibiteurs de la pompe à protons et le clopidogrel, le fer, la vitamine B12 et le calcium ainsi que la relation entre cette classe de médicaments et le risque de développer de l'anémie, de l'ostéoporose et une infection.

Source des données et sélection des études : Une revue de la littérature médicale a été effectuée sur PubMed (1995-2010). Les données présentées proviennent d'études cliniques, des revues de la littérature et des lignes directrices les plus récentes et pertinentes.

Analyse des données : Même si l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons ne présente aucun danger et est largement répandue, plusieurs études récentes laissent entendre que cette classe de médicaments joue un rôle dans la baisse de l'efficacité de certains médicaments, qui serait causée par une interaction, et dans la survenue d'événements majeurs entraînant de lourdes comorbidités. Les interactions et les événements rapportés proviennent, pour la majorité, d'études à répartition non aléatoire, observationnelles et rétrospectives. De plus, la plupart des résultats de ces études sont contradictoires, et les populations étudiées très différentes les unes des autres.

Conclusion : Malgré toutes ces données, nous ne pouvons pas affirmer avec certitude que les inhibiteurs de la pompe à protons soient responsables de ces interactions et de la survenue de ces événements, étant donné la faible qualité des études actuellement disponibles. D'autres études prospectives, mécanistiques et, si possible, à répartition aléatoire et à double insu sont nécessaires à l'établissement de ces liens de causalité.

Mots-clés : inhibiteur de la pompe à protons, interaction, clopidogrel, fer, vitamine B12, calcium, infection

Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont largement utilisés et représentent des ventes mondiales de 26,5 milliards de dollars en 2008¹. À la suite de leur im-

plantation, les IPP ont rapidement pris une part importante du marché pharmaceutique étant donné leur degré d'efficacité élevé, leur facilité d'administration et l'éten- due de leur index thérapeutique. À première vue inoffen- sive, cette classe de médicaments a récemment fait les manchettes quant à son interaction possible avec plu- sieurs médicaments. Ainsi, une revue de la littérature scientifique portant sur les interactions potentielles entre les IPP et le clopidogrel, le fer, la vitamine B12 et le calcium a été entreprise. La relation de causalité entre cette classe de médicaments et le risque de développer de l'anémie, de l'ostéoporose, une infection à *Clostri- dium difficile*, une pneumonie et le risque de chute sera également prise en compte. De plus, les particularités pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des IPP seront abordées. Cette révision critique de la littérature a pour objectif de renseigner les professionnels de la santé sur les études les plus récentes et la conduite à adopter en l'absence de recommandations claires.

Rappel des propriétés pharmacologiques et des indications des IPP

Les IPP sont des promédicaments transformés en leur forme active dans l'environnement acide de l'estomac, qui réduisent l'acidité gastrique en inhibant de façon irré- versible et par liaison covalente l'enzyme H⁺/K⁺-AT- Pase^{2,3}. Cette enzyme, présente à la surface des cellules pariétales de l'estomac, est responsable des échanges entre les ions d'hydrogène et de potassium³. Les IPP di- minuent la production d'acide chlorhydrique et augmen- tent la durée pendant laquelle le pH est supérieur à trois⁴. L'inhibition des pompes à protons peut durer jusqu'à 36 heures malgré la courte demi-vie plasmatique des

Nicolas Morin, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHA), Québec

Martin Parent, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHA), Québec

Vicky Gélinas, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre de santé et de services sociaux de l'Énergie, Hôpital du Centre de la Mauricie, Shawinigan, Québec

Guillaume Gauvin, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, Centre hospitalier affilié univer- sitaire de Québec (CHA), Québec

Isabelle Couture, B.Pharm., M.Sc. est pharmacienne au Centre Universitaire de Santé McGill (Hôpital Général de Montréal), Montréal

agents (~ 0,5-2 heures). Cette classe est composée de cinq molécules, soit l'esoméprazole (Nexium^{MD}), le lansoprazole (Prevacid^{MD}), l'oméprazole (Losec^{MD}), le pantoprazole (Pantoloc^{MD}) et le rabéprazole (Pariet^{MD})⁵⁻¹¹. Quand ils sont administrés par voie orale, ils sont indiqués pour traiter l'ulcère gastrique, l'ulcère duodénal, l'ulcère gastrique ou duodénal secondaire à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, le reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique, l'œsophagite secondaire au RGO, la dyspepsie, la dyspepsie fonctionnelle, le syndrome de Zollinger-Ellison et l'éradication de la bactérie *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*)⁵⁻⁹. Quand il est administré par voie intraveineuse aux patients hospitalisés ne pouvant pas prendre de médicament par voie orale, le pantoprazole est indiqué pour le traitement des conditions nécessitant une baisse rapide du pH gastrique, telles l'œsophagite par RGO et l'hypersécrétion pathologique associée au syndrome Zollinger-Ellison⁹.

L'incidence des effets indésirables en présence de ces agents est plutôt faible, mais certains patients peuvent présenter des douleurs abdominales, des diarrhées ou une éruption cutanée⁵⁻⁹. Tel que l'illustre le tableau I, la biodisponibilité des agents varie de 30 % à 91 %¹². Ils sont absorbés assez rapidement et sont en grande partie liés aux protéines. Les IPP sont éliminés en une heure environ, mais leur efficacité persiste pendant une grande partie de la journée, compte tenu de leur liaison irréversible

à l'enzyme H⁺-K⁺-ATPase^{4,12}. La cinétique des IPP est complexe, et on observe souvent des pics tardifs. Ils sont en grande partie métabolisés par les enzymes du foie, principalement le CYP450 2C19 et, dans une moindre mesure, les cytochromes 3A4, 2D6 et 2C9⁵⁻¹². Les métabolites sont inactifs et éliminés en grande majorité par voie rénale (sauf pour le lansoprazole). Puisqu'ils sont métabolisés par voie hépatique, une insuffisance hépatique prolonge la durée de demi-vie d'élimination. Cependant, aucun ajustement n'est proposé en cas d'insuffisance hépatique ni dans les cas d'insuffisance rénale.

En ce qui concerne le pantoprazole administré par voie intraveineuse, il mène à une guérison complète des ulcères duodénaux ou du reflux gastro-œsophagien chez 7,3 % des patients et à une amélioration notable chez 70,2 % des patients¹³. En prophylaxie des saignements gastro-intestinaux récurrents, on remarque une réduction significative du taux de récurrence des saignements à 72 heures¹⁴. Cet agent inhibe l'acidité gastrique respectivement de 37 % et de 98 % après un et sept jours de traitement⁹. Le pantoprazole intraveineux est équivalent en puissance au pantoprazole administré par voie orale, puisque le pH gastrique moyen à 24 heures est comparable (respectivement 3,1 pour la forme orale et 3,3 pour la forme intraveineuse)⁹. Pour sa part, le pantoprazole administré par voie orale, à raison de 20, 40 et 80 mg, favorise la guérison de l'ulcère duodénal avec un taux de

Tableau I : Comparaison des données pharmacocinétiques des agents⁵⁻¹²

	Esoméprazole (Nexium^{MD})	Lansoprazole (Prevacid^{MD})	Oméprazole (Losec^{MD})	Pantoprazole (Pantoloc^{MD})	Rabéprazole (Pariet^{MD})
Biodisponibilité	89 à 90 % (↓ AUC de 33 à 53 % avec aliments)	81 à 91 % (↓ AUC de 50 % avec aliments)	30 à 40 % (↓ AUC de 24 % avec aliments)	77 % (pas affecté par nourriture)	52 % (peu affecté par nourriture)
Tmax	1 à 1,6 h	1,5 à 3 h	0,5 à 3,5 h Liaison : 95-96 %	2 à 2,5 h PO / 15 min IV	2 à 5 h
Distribution	Liaison : 97 % Vd : 16 L	Liaison : 97 % Vd : 0,39 L/kg	Vd : 0,34-0,37 L/kg	Liaison : 98 % Vd : 11 à 23,6 L	Liaison : 95 à 98 %
T 1/2	1,2 à 1,5 h	0,9 à 1,5 h (ad 7 h en IH)	0,5 à 1 h (ad 3 h en IH)	1 h (7 à 9 h en IH)	1 à 2 h
Métabolisme	CYP 450 2C19 et 3A4	CYP 450 2C19 par oxydation et 3A4	CYP 450 2C19	CYP 450 2C19, 3A4, 2D6 et 2C9	CYP 450 3A et 2C19
Élimination des métabolites	80 % urine et fèces 20 %	1/3 urine et 2/3 fèces	75-78 % urine et 18-19 % fèces	71 % reins et 18 % fèces	90 % reins et 10 % fèces
Dose adulte usuelle	20 à 40 mg	15 à 60 mg	10 à 40 mg	20 à 80 mg	10 à 40 mg
Dose maximale	240 mg	180 mg	360 mg	240 mg	120 mg
Dose pédiatrique	1 à 11 ans ou < 20 kg : 10 mg ≥ 20 kg : 10 à 20 mg ≥ 20 kg : 20 à 40 mg	1-11 ans : ≤ 30 kg : 15 mg > 30 kg : 30 mg 12-17 ans : dose adulte	1 an et ≥ 5 à < 10 kg : 5 mg ≥ 10 à < 20 kg : 10 mg ≥ 20 kg : 20 mg ou : 0,5 à 0,7 mg/kg à doubler au besoin	Non établie pour les enfants	Non établie au-dessous de 12 ans

AUC : aire sous la courbe; h : heure; IH : insuffisance hépatique; Liaison : liaison aux protéines; T½ : temps de demi-vie; Tmax : temps pour atteindre la concentration maximale; Vd : volume de distribution

succès respectivement de 58, 89 et 90 % après deux semaines de traitement¹⁵. Une diminution de 85 % de la sécrétion d'acide gastrique est observée après sept jours de traitement, à raison de 40 mg une fois par jour⁹. Le rabéprazole possède également un effet inhibiteur puissant sur les pompes à protons. En effet, 24 heures après la première dose, on remarque que 88 % des pompes à protons sont inhibées⁶. Le rabéprazole 20 mg administré quotidiennement procure un pH gastrique supérieur à 3 pendant au moins 65 % du temps sur une période de 24 heures⁶.

Interactions entre les IPP et le clopidogrel

Le clopidogrel est un agent antiplaquettaire largement utilisé en combinaison avec l'aspirine pour réduire le risque cardiovasculaire et demeure le deuxième médicament le plus prescrit dans le monde, avec des ventes mondiales de 8,6 milliards de dollars en 2008¹⁶. Les IPP sont recommandés par consensus pour la réduction du risque de saignements gastro-intestinaux chez les patients traités à long terme avec la combinaison clopidogrel et aspirine¹⁷. Les études récentes portant sur l'augmentation du risque cardiovasculaire, tel que la thrombose de tuteur de l'artère coronaire ou l'infarctus du myocarde, causé par l'interaction possible entre les IPP et le clopidogrel ont suscité beaucoup de réactions chez les professionnels de la santé et ont été largement abordées dans les médias. Cette section, consacrée à une mise à jour de l'article de pharmacothérapie paru dans le *Pharmactuel* de novembre-décembre 2009, aborde les données probantes récentes¹⁸.

Le clopidogrel est approuvé au Canada et aux États-Unis pour réduire les événements athérothrombotiques chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un syndrome coronarien aigu ou encore chez ceux souffrant de maladie artérielle périphérique^{19,20}. Même si les recommandations mentionnent l'utilisation du clopidogrel pour remplacer l'aspirine dans les cas d'angine instable ou d'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST chez les patients intolérants à l'aspirine, le clopidogrel est utilisé en premier lieu en combinaison avec une faible dose d'aspirine²¹. Plusieurs études à répartition aléatoire portant sur des patients présentant un syndrome coronarien aigu ou encore de la fibrillation auriculaire ont montré que la combinaison du clopidogrel avec l'aspirine diminuait de 10 à 20 % le risque relatif d'événement cardiovasculaire lorsqu'on la comparait à l'aspirine seule^{22,23}. Selon les recommandations actuelles, la durée de traitement avec la combinaison aspirine et clopidogrel peut varier d'un mois à plus d'un an selon l'indication de la présence ou non d'un tuteur et la nature du tuteur utilisé^{21,24,25}.

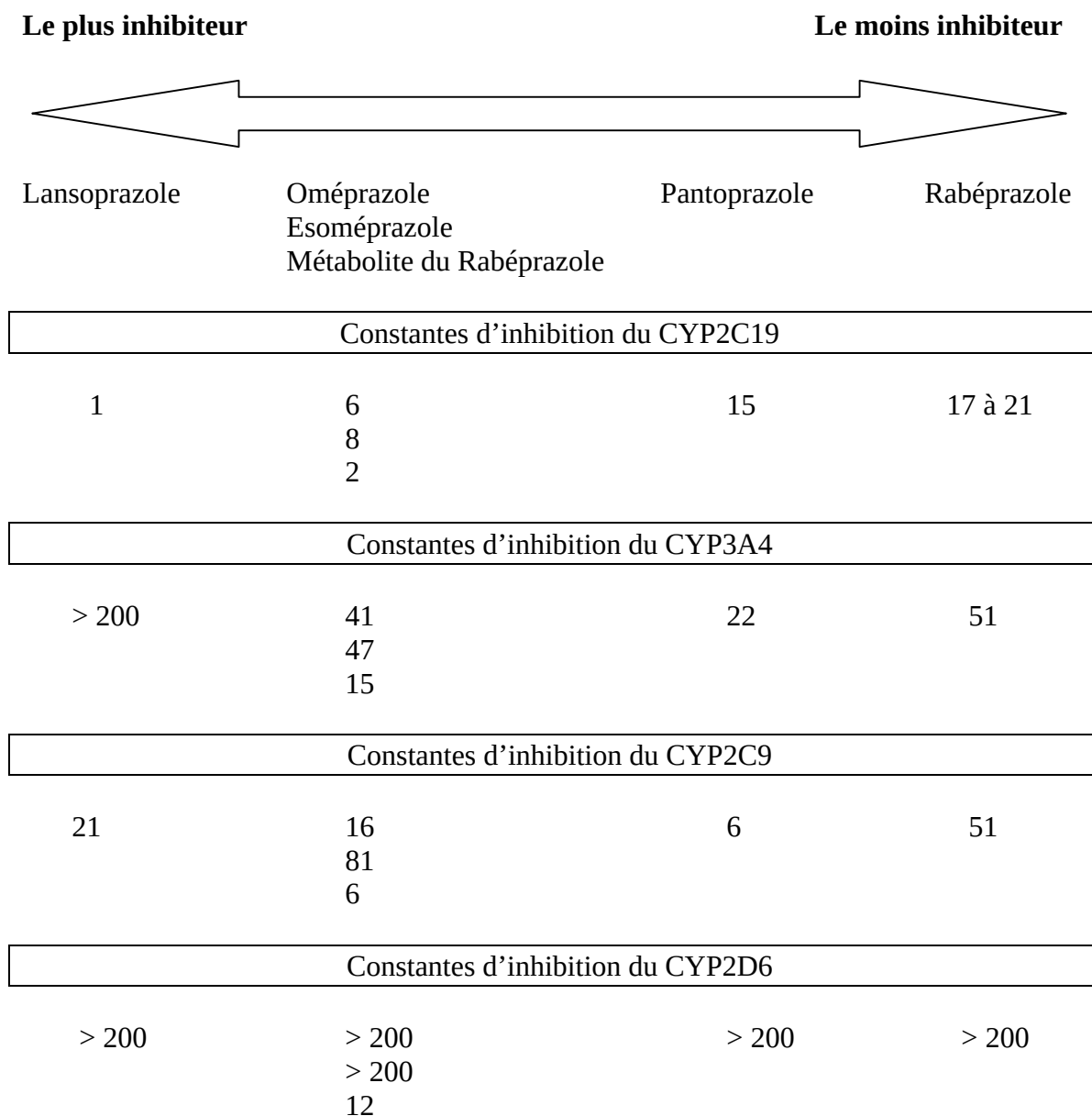
Les saignements gastro-intestinaux associés au clopidogrel semblent être liés à l'activité antiplaquettaire du médicament, qui pourrait théoriquement activer des lé-

sions gastro-intestinales silencieuses, comme un ulcère à *H. Pylori*. La production d'une lésion de la muqueuse de la paroi gastro-intestinale haute n'a pas été constatée dans une étude endoscopique à double insu de huit jours²⁶. Cependant, en se basant sur les modèles expérimentaux, quelques auteurs ont laissé entendre que l'effet antiangiogénique du clopidogrel pouvait amplifier et accélérer le processus de formation d'un ulcère et d'érosion déjà présent¹⁷. L'ampleur du risque de saignements gastro-intestinaux sous l'effet du clopidogrel est inconnu, car il n'existe aucune étude à répartition aléatoire et à double insu mesurant ce risque. Une étude cas-contrôle a montré une association statistiquement significative entre le risque de saignement gastro-intestinal haut et la prise de clopidogrel (risque relatif (RR) = 2,8 %; intervalle de confiance 95 % (IC 95 %) = 1,9-4,2)²⁷. Le risque relatif que couraient les patients prenant une dose d'aspirine $\leq$ 300 mg par jour dans l'étude était de 3,7 (3,0-4,5)²⁷. Dans une étude à répartition aléatoire, on a observé une tendance à la diminution du risque de saignements gastro-intestinaux sous l'effet du clopidogrel comparativement à une faible dose d'aspirine (RR = 0,69 ; IC 95 % = 0,48-1,00)²⁸. À l'inverse, dans deux autres études à répartition aléatoire, la combinaison de clopidogrel avec l'aspirine a augmenté le risque relatif de saignements gastro-intestinaux majeurs de 80 à 95 % comparativement à l'aspirine seule^{22,29}. Ainsi, selon ces données, l'utilisation d'un IPP semble appropriée pour prévenir le risque de saignements gastro-intestinaux.

Les IPP se sont montrés efficaces pour réduire le risque de saignements gastro-intestinaux associés au clopidogrel. En effet, une étude de cas-contrôle a montré que les patients traités avec un IPP étaient moins exposés au risque de développer un ulcère que le groupe témoin traité avec le clopidogrel seul (RR = 0,19; 0,07-0,49)³⁰. Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu, les données préliminaires ont montré que l'utilisation de l'oméprazole avec une combinaison d'aspirine et de clopidogrel diminuait significativement le risque d'événements gastro-intestinaux, tels que les saignements gastro-intestinaux, les ulcères duodénaux ou les érosions, par rapport au groupe témoin (risque relatif = 0,55, 0,36-0,15)³¹. Dans des études à répartition aléatoire, l'utilisation des IPP a diminué la récurrence des ulcères chez les patients présentant des saignements lorsqu'ils étaient traités avec une faible dose d'aspirine^{32,33}. Les recommandations actuelles reposant sur un consensus préconisent l'utilisation d'un IPP en prévention de saignements gastro-intestinaux lorsque le clopidogrel est utilisé en concomitance avec l'aspirine, sans toutefois émettre de prise de position dans les cas où le clopidogrel est utilisé en monothérapie¹⁷.

Le clopidogrel est un promédicament qui est converti et activé par le cytochrome P450, menant à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire médiée par l'ADP par le blo-

Figure 1 : Représentation simplifiée du potentiel inhibiteur du CYP2C19 des IPP et constantes d'inhibition (k_i ; μM) spécifique à quelques CYP450³⁷



cage irréversible du récepteur P2Y₁₂²⁰. Malgré une courte demi-vie, l'action irréversible du métabolite actif du clopidogrel prolonge l'effet pharmacodynamique de cette molécule^{20,34}. Le CYP2C19 a un rôle important à jouer dans le métabolisme du clopidogrel, puisqu'il le transforme en son métabolite actif²⁰. Les cytochromes CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6 et CYP1A2 participent également, mais de façon moins importante, à la conversion du clopidogrel³⁵. Les patients présentant un polymorphisme génétique et une déficience dans l'activité du CYP2C19 sont donc moins exposés au métabolite du clopidogrel causant une réduction de l'activité antiplaquettaire³⁶. Les conséquences pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du déficit métabolique ont été observées dans quelques études observationnelles. En ef-

fet, des études de cohortes ont montré que les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, de syndrome coronarien aigu ou d'intervention coronarienne percutanée et présentant une déficience du CYP2C19 couraient davantage le risque de développer un événement cardiovasculaire lorsqu'ils étaient traités avec le clopidogrel que ceux ne présentant pas de déficience (RR augmentant de ~ 1,5 à 4)³⁶. De plus, le risque semble augmenté même chez les patients hétérozygotes du gène présentant l'allèle variant de la fonction réduite du CYP2C19, qui est présent chez 16 à 37 % des Caucasiens et 39 à 41 % des Afroaméricains³⁵. Le CYP2C19 est également le principal enzyme, avec le CYP3A4, contribuant au métabolisme des IPP¹². À l'inverse du clopidogrel, une fonction réduite du CYP2C19 résulte en une diminution

Tableau II : Tableau sommaire portant sur les études mesurant l'effet des IPP sur la pharmacodynamique et l'efficacité du clopidogrel*

Auteurs	Type d'étude	Population	Objectif primaire	N	Résultats	Étude en faveur de l'interaction IPP-clopidogrel
Gilard et coll. ⁹⁶	Cohorte	Risque élevé d'angioplastie corona-rienne	IAP	IPP : 24 Sans IPP : 81	IPP : 61,4 % Sans IPP : 49,5 % (P = 0,007)	Oui
Gilard et coll. ³⁸	Double-aveugle à répartition aléatoire avec groupe placebo	Implanta-tion élective de tuteur coronarien	IAP	Oméprazole : 64 Placebo : 60	Faible réponse index > 50 %) Oméprazole : 39 (61 %) Placebo : 16 (27 %) ¹² , (P < 0,0001)	Oui
Small et coll. ⁴⁰	Ouverte, à répartition aléatoire, croisement des groupes	Volontaires en santé	Inhibition de 5 et 20 µM ADP pour l'agrégation plaquettaire induite à 4,8, 12, 24 h	Clopidogrel : 24 Clopidogrel + Lansopra-zole : 24	Similaire pour le clopidogrel seul et avec le lansopra-zole, excepté avec 5M ADP 24 h : 49 % vs 39 % (P = 0,046)	Non
Siller-Matula et coll. ⁴¹	Cohorte	Soumis à une intervention corona-rienne percutanée	IAP, agrégation plaquettaire induite par l'ADP	Pantopra-zole : 152 Esomepra-zole : 74 Sans IPP : 74	IAP : Pantoprazole 50 %, Esoméprazole 54 %, sans IPP 49 % Aggrégation plaquettaire : Pantoprazole : 47U, Esoméprazole : 42U, sans IPP 41U	Non
Sibbing et coll. ⁴²	Cohorte	Remplace-ment de tuteur coronarien	Aggrégation plaquettaire induite par l'ADP	Pantopra-zole : 162 Oméprazole : 64 Esomepra-zole : 42 Sans IPP : 732	Pantoprazole : 226,0 AU*min Esomeprazole : 209,0 AU*min Oméprazole : 295,5 AU*min Sans IPP : 220,0 AU*min (P = 0,001 vs Oméprazole)	Oui, pour l'oméprazole
O'Donoghue et coll. ⁴³	Cohorte rétrospec-tive avec étude à répartition aléatoire	Intervention corona-rienne percutanée prévue	Inhibition de 20 µM ADP pour l'agrégation plaquettaire induite à 0,5, 2, 6, 24 h et 15 j; non réponse (< 20 % inhibition) à 6 h, 15 j)	IPP : 28 Sans IPP : 71	Plus faible inhibi-tion avec les IPP à 2, 6, 24 h; Non réponse (IPP vs sans IPP) : à 6 h 50 % vs 18 % (P = 0,009) et à 15 j : 50 % vs 8 % (P = 0,012)	Oui

AU*min : temps d'agrégation plaquettaire; ADP : adénosine diphosphate; H : heures; IAP : index d'activation plaquettaire; IPP : inhibiteur de la pompe à protons; J : jours; M : moles/L; N : nombre de sujets; U : indice d'agrégation plaquettaire médiée par l'ADP

*adapté de la référence 39; permission obtenue par Macmillan Publishers Ltd. [Am J Gastroenterol] [Laine L, Hennekens C. Proton Pump Inhibitor and Clopidogrel Interaction: Fact or Fiction? Am J Gastroenterol 2010; 105:34-41]³⁹

de l'inactivation des IPP, causant une augmentation de l'activité pharmacodynamique, une plus grande inhibition de la sécrétion d'acide. Les IPP sont également connus pour être des inhibiteurs compétitifs du CYP2C19⁵⁻⁹. Des expériences *in vivo* ont montré que le lansoprazole et l'oméprazole étaient les inhibiteurs les plus importants alors que le pantoprazole et le rabéprazole étaient des inhibiteurs moins importants, tel que le montre à la figure 1³⁷.

Le métabolisme du clopidogrel et des IPP implique donc le CYP2C19, et une diminution de la conversion du clopidogrel en son métabolite actif est associée à de mauvais résultats cliniques. Des études pharmacodynamiques ont rapporté la diminution de l'efficacité du clopidogrel à la suite de la prise en concomitance d'un IPP. Après la publication de l'étude de Gilard et coll., examinée dans l'édition du *Pharmactuel* de novembre-décembre 2009, quelques études ont également rapporté des interactions alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans d'autres études^{18,38,39}. En effet, une étude croisée à répartition aléatoire a montré que les degrés d'agrégation plaquettaire induite par l'ADP n'étaient pas statistiquement différents entre le groupe lansoprazole combiné au clopidogrel et le groupe clopidogrel seul⁴⁰. Dans une cohorte de patients ayant reçu du clopidogrel pendant au moins trois mois, l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et l'index de réactivité plaquettaire ne différaient pas lorsqu'on comparait ces patients à ceux des groupes sans IPP, ni pantoprazole ni esoméprazole⁴¹. Cependant, dans une autre étude similaire, où les patients recevaient un traitement à long terme au clopidogrel, on a observé des différences significatives de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP en comparant les groupes témoins au groupe de patients prenant de l'oméprazole, alors qu'aucune différence n'a été observée par rapport à ceux prenant de l'esoméprazole et du pantoprazole⁴². Une autre étude d'analyse sans répartition aléatoire a également rapporté des résultats similaires⁴³. Ainsi, les résultats des études pharmacodynamiques sont partagés, et la méthodologie de ces dernières comporte des limites importantes.

Quant à l'efficacité clinique, des études récentes ont également montré la diminution du rendement du clopidogrel lorsqu'il est combiné avec un IPP, tel que le montre le tableau III. C'est en 2008, dans une lettre qu'on rapportait pour la première fois, que les patients traités en concomitance avec le clopidogrel et de hautes doses d'IPP couraient davantage le risque de développer un infarctus du myocarde par rapport aux patients ne prenant pas d'IPP⁴⁴. Cependant, les résultats pouvaient être expliqués en partie par les différences statistiquement significatives observées entre les groupes⁴⁴. Par la suite, trois grandes études observationnelles ont rapporté que les patients prenant du clopidogrel en concomitance avec un IPP présentaient une augmentation significative

du risque, sur le plan statistique, de développer un événement cardiovasculaire (rapport de cotes [RC] et risque relatif [RR] = 1,25-1,5)⁴⁵⁻⁴⁷. Cependant, ces résultats sont discutables étant donné la nature observationnelle de ces études. En effet, selon l'étude, il est possible que les IPP soient prescrits pour d'autres indications à une cohorte de patients plus malades. L'analyse d'un sous-groupe provenant d'une vaste étude à répartition aléatoire n'a pas mesuré de différences statistiquement significatives entre le groupe témoin et le groupe clopidogrel lors d'un traitement avec un IPP⁴⁸. L'effet de l'IPP sur la survenue d'événements cardiovasculaires a également été exploré dans deux études rétrospectives observationnelles^{46,49}. Aucune augmentation du risque d'événement cardiovasculaire n'a été observée si l'on comparait les patients traités avec un IPP et ne recevant pas de clopidogrel au groupe témoin^{46,49}. De plus, des sous-analyses *post hoc* d'une étude à répartition aléatoire et à double insu et des analyses multivariées de deux études de cohortes n'ont révélé aucune association entre le risque d'événement cardiovasculaire chez les patients prenant du clopidogrel avec une fonction de CYP2C9 diminuée et la prise d'un IPP⁴³.

Des études ont également évalué le potentiel d'interaction des différents IPP afin de les comparer entre eux. Ces études observationnelles se contredisent, et les conclusions diffèrent encore selon la population. Une première étude observationnelle a montré que le pantoprazole n'augmentait pas le risque de développer un événement cardiovasculaire chez les patients prenant du clopidogrel⁴⁷. Ensuite, deux autres études observationnelles portant sur des patients prenant du clopidogrel en concomitance avec du pantoprazole, du rabéprazole ou de l'esoméprazole ont montré que le risque de développer un événement cardiovasculaire était comparable aux groupes oméprazole ou lansoprazole^{46,49}. Au cours de l'année 2010, une étude prospective portant sur un petit nombre de patients et deux études rétrospectives de plus grande envergure ont été publiées⁵⁰⁻⁵². Ces études ont montré que les IPP pouvaient nuire à la conversion du clopidogrel et diminuer son efficacité. Cependant, les auteurs concluent que d'autres études à grande échelle et comptant un plus grand nombre de patients sont nécessaires⁵⁰⁻⁵². De plus, une méta-analyse, regroupant la plupart des études mentionnées précédemment et de nouvelles données tirées de résumés de présentation, a montré une augmentation du risque d'événement cardiovasculaire majeur (RR = 1,42; IC 95 % = 1,35-1,49) et de mortalité (RR = 1,20; IC 95 % = 1,09-1,32) à la suite de l'utilisation du clopidogrel en concomitance avec les IPP, dont le plus utilisé était l'oméprazole⁵³. Cependant, les auteurs concluent une fois de plus que d'autres études sont nécessaires pour clarifier le mécanisme de cette interaction.

Tableau III : Tableau sommaire portant sur les études mesurant l'effet des IPP sur l'efficacité clinique du clopidogrel*

Auteurs	Type d'étude	Population	Objectif primaire	N	Résultats	Étude en faveur de l'interaction IPP-clopidogrel
Bhatt et coll. ⁹⁷	Double-aveugle, à répartition aléatoire	SCA : pose de tuteur coronarien	IM, AVC, pontage coronarien, angioplastie, mort cardiovasculaire	IPP : 1801 Placebo : 1826	RaR = 1,02 (0,70-1,51)	Non
Pezalla et coll. ⁴⁴	Cohorte rétrospective	< 65 ans, observant au clopidogrel	IM (1 an)	Sans IPP : 4800 IPP faible : 712 IPP fort : donnée inconnue	Sans IPP : 1,38 %; IPP faible : 3,08 %; IPP fort : 5,03 % (influence des comorbidités, analyse de sous-groupes : sans IPP : 2,60 %, IPP faible : 10,0 %, IPP fort : 11,38 %) (P < 0,05 pour IPP fort <i>vs</i> sans IPP dans toutes les analyses)	Oui
Juurlink et coll. ⁴⁷	Cas-témoin emboîté	> 65 ans, avec congé de l'hôpital après l'infarctus.	Mort ou admission pour IM (90 jours) (ajusté pour l'âge, le sexe, les revenus, l'index de comorbidités, durée d'hospitalisation, 9 comorbidités, plusieurs médicaments)	Cas : 734 (IPP : 194) Témoins : 2057 (IPP : 424)	Similaire pour le RC = 1,27 (1,03-1,57) Pantoprazole : RC = 1,02 (0,70-1,47) Autres IPP : RC = 1,40 (1,10-1,70)	Oui
Ho et coll. ⁴⁶	Cohorte rétrospective	Lors du congé après l'hospitalisation pour IM ou angine instable	Mort ou réhospitalisation pour IM ou angine instable (ajusté pour 24 variables)	IPP : 5244 Sans IPP : 2961	RC = 1,25 (1,11-1,41) Oméprazole : RC = 1,24 (1,08-1,41) Rabéprazole : RC = 2,83 (1,96-4,09)	Oui
Stanek et coll. ⁴⁵	Cohorte rétrospective	Observant au clopidogrel après la pose d'un tuteur coronarien	IM, angine instable, AVC, ICT, revascularisation coronarienne, mort CV (1 an)(ajusté pour l'âge, le sexe et les comorbidités)	IPP : 6828 Sans IPP : 9862	RaR = 1,51 (1,39-1,64) Oméprazole RaR = 1,39 (1,22-1,57) Esomeprazole RaR = 1,57 (1,40-1,76) Pantoprazole RaR = 1,61 (1,41-1,88) Lansoprazole RaR = 1,39 (1,16-1,67)	Oui
Dunn et coll. ⁴⁸	Cohorte rétrospective avec étude à répartition aléatoire	Soumis à une angioplastie ou à un risque élevé de subir une angioplastie	Mort, IM, AVC (modules multivariés)	IPP : 366 Sans IPP : 1750	Clopidogrel + IPP <i>vs</i> clopidogrel RC = 1,63 (1,02-2,63) Placebo + IPP <i>vs</i> placebo RC = 1,55 (1,03-2,34)	Non
O'Donoghue et coll. ⁴³	Cohorte rétrospective avec étude à répartition aléatoire	SCA soumis à une angioplastie	IM, AVC, mort CV (ajusté pour 28 variables)	IPP : 2257 Sans IPP : 4538	RaR = 0,94 (0,80-1,11) Oméprazole (n = 1675) RaR = 0,91 (0,72-1,15) Lansoprazole (n = 441) RaR = 1,00 (0,63-1,59) Esomeprazole (n = 613) RaR = 1,07 (0,75-1,52) Pantoprazole (n = 1844) RaR = 0,97 (0,75-1,24) Patient métaboliseur lent CYP2C19 (n = 357) RaR = 0,76 (0,39-1,48) Patient métaboliseur normal (n = 1064) RaR = 0,90 (0,55-1,48)	Non

*adapté de la référence 39; permission obtenue par Macmillan Publishers Ltd. [Am J Gastroenterol] [Laine L, Hennekens C. Proton Pump Inhibitor and Clopidogrel Interaction: Fact or Fiction? Am J Gastroenterol 2010; 105:34-41]³⁹

Tableau III : Tableau sommaire portant sur les études mesurant l'effet des IPP sur l'efficacité clinique du clopidogrel (adapté de la référence 39; permission obtenue par Macmillan Publishers Ltd: (suite)

Auteurs	Type d'étude	Population	Objectif primaire	N	Résultats	Étude en faveur de l'interaction IPP-clopidogrel
Simon et coll. ⁹⁸	Cohorte	IM aigu	IM, mort (1 an); (1) ajusté pour environ 46 variables (y compris les IPP) (2) Analyses du génotype CYP 2C19, avec un module de multivariable et une cohorte appariée à 5 contrôles pour chaque patient avec 2 variantes d'allèles, sur la base d'une analyse de résultat de propension	IPP : 1606 (Omeprazole 1147) Sans IPP : 602	Analyse univariée (événements CV avec les IPP <i>vs</i> sans IPP) : IPP : RR 0,92 (0,73-1,16) Oméprazole : RR = 0,85 (0,69-1,05) Analyse multivariée : IPP n'ont pas d'effet significatif sur le rapport de risque pour les événements CV lorsque 2 allèles ont perdu leur fonction par rapport aux allèles sauvages	Non
Collet et coll. ⁹⁹	Cohorte	IM	IM, mort CV, revascularisation d'urgence	IPP : 83 Sans IPP : 176	Analyse multivariée : aucun effet avec l'utilisation des IPP	Non
Ramirez et coll. ¹⁰⁰	Cohorte rétrospective	Angioplastie	IM, mort CV, Pontage ou angioplastie répétée (à 1 an)	IPP : 397 Sans IPP : 138	IM/Mort (IPP <i>vs</i> sans IPP) : 6,7 % <i>vs</i> 9,6 %; p = 0,32 Pontage/ revascularisation : 15,8 % <i>vs</i> 14,2 % P = 0,65	Non

AVC : accident vasculo-cérébral; CV : cardiovasculaire; ICT : ischémie cérébrale transitoire; IM : infarctus du myocarde; IPP : inhibiteur de la pompe à protons; IPP faible : faible exposition à un IPP; IPP fort : forte exposition à IPP; RC : rapport de cotes; RaR : rapport de risque; RR : risque relatif; SCA : syndrome coronarien aigu

Malgré les preuves théoriques d'interaction et toutes les données mentionnées précédemment, il est difficile d'établir un lien de causalité entre l'utilisation des IPP et la diminution de l'efficacité clinique du clopidogrel. En effet, la plupart des études sont observationnelles, et les patients ne sont pas répartis au hasard. Les groupes sont formés en fonction des caractéristiques des patients et d'une condition clinique ou d'une décision diagnostique, comme la prise d'un IPP en raison de l'âge avancé. Ces limites expliquent en partie l'inconsistance des résultats entre les différentes études. Les études prospectives et à répartition aléatoire permettent de réduire les variables confondantes et de détecter de plus petites différences lorsque deux groupes sont comparés entre eux. Cependant, le risque d'interaction semble plus élevé avec l'oméprazole; son utilisation en concomitance avec le clopidogrel mérite l'attention et une intervention de la part du pharmacien. Les organismes gouvernementaux, tels que la FDA et Santé Canada, ont émis des mises en garde afin de sensibiliser les professionnels de la santé à l'interaction potentielle entre le clopidogrel et les IPP^{54,55} et à l'impossibilité de convertir le clopidogrel en son métabolite actif chez les patients ayant une activité réduite du CYP2C19⁵⁶. Le mécanisme sous-jacent à l'interaction entre les IPP et le clopidogrel consiste fort probablement en l'inhibition du CYP2C19, et les patients qui métabo-

lisent lentement le CYP2C19 sont donc de bons sujets pour l'étude de l'inhibition potentielle du CYP2C19 par les IPP⁵⁷. Ainsi, les professionnels devraient en tout premier lieu réévaluer périodiquement la pertinence du traitement avec un IPP afin de réduire le facteur de risque potentiel. Les antagonistes des récepteurs histaminique de type 2 (anti-H2) demeurent une solution de remplacement des IPP, mais le pharmacien doit rester tout aussi vigilant avec ces molécules⁴. De plus, le prasugrel, une thiénypyridine de troisième génération, représente également une solution de remplacement du clopidogrel⁵⁸. Cette molécule requiert également une légère activation par le CYP2C19, mais il ne semble pas y avoir de diminution dans la formation du métabolite actif ou dans l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP chez les patients ayant une fonction réduite du CYP2C19⁵⁸. Le prasugrel est surtout métabolisé par le CYP3A4 et le 2B6, le risque d'interaction ciblant le CYP2C19 est donc beaucoup plus faible que pour le clopidogrel^{59,60}.

Relation entre les IPP et le risque d'ostéopore et de chute

Les fractures de la hanche sont une cause majeure de morbidité et de mortalité dans la population gériatrique. En effet, près de 24 000 Canadiens âgés de 60 ans ou plus

ont été traités pour une fracture de la hanche en 2003-2004⁶¹. Selon une étude rétrospective, le pourcentage de survie relative à un an se situe entre 75,8 % et 78,7 %⁶². De plus, des études observationnelles ont rapporté qu'un lien pourrait exister entre la prise d'un IPP et le risque de subir une fracture de la hanche. Les mécanismes d'action étudiés et l'analyse de ces études seront discutés dans cette section.

Plusieurs mécanismes biologiques ont été étudiés afin d'expliquer la modulation de la masse osseuse lors de l'utilisation d'un IPP, mais la cause exacte n'a pas été clairement identifiée. Certaines études émettent l'idée que les IPP auraient des effets négatifs sur la masse osseuse, alors que d'autres pensent qu'ils ont aussi des effets positifs. Selon le mécanisme d'action le plus plausible, la diminution de la masse osseuse serait liée à l'hypochlorhydrie associée aux IPP, ce qui entraînerait une baisse de l'absorption du calcium à long terme^{63,64}. Le calcium est principalement absorbé dans le duodénum et dans le jéjunum proximal⁶⁵. On pense que l'acidité gastrique et le milieu faiblement acide du duodénum proximal sont nécessaires à l'extraction du calcium de la nourriture afin que celui-ci soit absorbable⁶⁶.

Cinq études de courte durée utilisant des méthodologies différentes ont évalué le degré d'absorption du calcium lors de la prise concomitante d'un IPP, et ces études ont été révisées par Insogna⁶⁷. Trois d'entre elles mesuraient le calcium sérique, l'une d'elles mesurait l'absorption de calcium à l'aide d'isotopes chez des patients à jeun alors qu'une autre mesurait l'absorption du calcium en utilisant la technique du lavage gastrique. La durée de ces études s'échelonnait entre trois jours et deux mois, et le nombre de patients hémodialysés participant à ces études variait entre 8 et 30. Même si ces études ne recommandent pas l'utilisation d'un IPP, il est difficile de déterminer le rôle des IPP dans la diminution de l'absorption intestinale du calcium étant donné les facteurs limitants et les faiblesses méthodologiques de ces dernières. Des études à répartition aléatoire et à double insu sont donc nécessaires pour pouvoir statuer sur la diminution de l'absorption du calcium pris en concomitance avec un IPP. À l'inverse, quelques études ont laissé entendre que les IPP pouvaient avoir un effet bénéfique sur la masse osseuse^{68,69}. En effet, les IPP pourraient inhiber les ostéoclastes par l'inhibition de la pompe H⁺-ATPases située en bordure de ces derniers. Ainsi, les IPP diminueraient l'environnement acide nécessaire à l'hydrolyse de la matrice osseuse, ce qui favoriserait la conservation de la masse osseuse^{68,69}.

À ce jour, aucune étude n'a été faite selon la méthode de collecte des données prospective pour l'analyse du lien entre l'inhibition de l'acide gastrique et le risque de fracture de la hanche. L'étude de Roux et coll. demeure la seule possédant une méthodologie complète, mais elle n'analysait que le risque de fracture vertébrale⁷⁰. Les pa-

tientes participant à cette étude étaient des femmes postménopausées ayant pris de l'oméprazole pendant un suivi qui a duré six ans⁷⁰. Les taux de fractures vertébrales étaient respectivement de 1,89 et 0,60 pour 100 personnes par année pour les utilisateurs et non-utilisateurs d'oméprazole ($p = 0,009$)⁷⁰. Dans l'analyse multivariée de cette étude, l'oméprazole était un prédicteur indépendant et significatif des fractures vertébrales (RR = 3,5; IC 95 % = 1,14-8,44)⁷⁰.

Quatre études rétrospectives cas-témoins ont été publiées sur le risque de fracture de la hanche associé à la prise d'un IPP. Yang et coll. ont utilisé la base de données « UK General Practice Research Database » afin de sélectionner des patients de 50 ans ou plus ayant subi une fracture de la hanche⁷¹. Dans cette étude, on a rapporté 13 556 cas de fracture de la hanche et 135 386 personnes dans le groupe témoin. L'utilisation des IPP sur une période de plus d'un an était associée à une augmentation du risque de fracture de la hanche (RC = 1,44; IC 95 % = 1,3-1,59). Une seconde analyse cas-témoin a montré une augmentation du risque de fracture de la hanche avec l'utilisation d'IPP par rapport aux anti-H₂ (RC = 1,34; IC 95 % = 1,14-1,38). Un effet dose-réponse a également été observé chez les patients prenant plus de 1,75 fois la dose quotidienne recommandée avec une augmentation du risque relatif de 2,65 (IC 95 % = 1,80-3,90)⁷¹.

Pour leur part, Targownik et coll. ont utilisé la base de données manitobaine « Population Health Research Data Repository »⁷². Cette étude regroupait des patients ayant subi une fracture vertébrale de la hanche et du poignet liée à l'ostéoporose; 15 792 cas et 47 289 témoins ont été sélectionnés⁷². Aucune association entre l'exposition aux IPP et le risque de fracture ostéoporotique jusqu'à six ans d'utilisation continue n'a été observée. Par la suite, le risque de fracture de la hanche devenait significatif après cinq ans d'utilisation continue (RC = 1,62; IC 95 % = 1,02-2,58) et encore plus significatif après sept ans d'utilisation continue (RC = 4,55; IC 95 % = 1,68-12,29)⁷².

La population observée par Vestergaard et coll. provenait d'une base de données danoise, et les fractures de tous types étaient comptabilisées pendant une période d'un an⁷³. Un grand nombre de cas (124 655) et de témoins (373 962) ont été sélectionnés dans cette étude. Lorsque les IPP étaient utilisés durant la période d'observation, une augmentation du risque de fracture (RC = 1,18; IC 95 % = 1,12-1,43) a été observée⁷³. L'effet dose-réponse n'a pu clairement être déterminé dans cette étude; le rapport de cotes était de 1,16 (1,06-1,26) si l'utilisation annuelle était de moins de 25 doses, il était de 1,34 (IC 95 % = 1,26-1,42) si l'utilisation était de 25 à 99 doses et de 1,14 (1,09-1,19) si l'utilisation était de plus de 100 doses⁷³.

La dernière étude cas-témoin a été publiée en 2009, et la population était tirée d'une banque de données californ-

nienne. Cette étude a regroupé 33 752 patients ayant subi des fractures de la hanche et 130 471 témoins prenant des IPP ou des anti-H2 pendant deux ans⁷⁴. Cette étude a conclu en une augmentation de 30 % du risque de fracture de la hanche dans le groupe prenant des IPP ou un anti-H2 (RC = 1,3; IC 95 % = 1,21-1,39). Une administration prolongée d'un IPP ou des dosages plus élevés augmentaient le risque de façon linéaire selon les résultats⁷⁴.

Les résultats semblent consistants quant à l'association entre la prise d'IPP et le risque de fracture de la hanche dans les études du Danemark, du Royaume-Uni, de la Californie ainsi que celle du Manitoba lorsque l'exposition aux IPP durait plus de sept ans. Cependant, on doit considérer que la force de l'association est faible, car les rapports de cotes de ces études sont tous inférieurs à 2. Ainsi, selon les données actuelles, le risque de fractures de la hanche ne devrait pas limiter la prescription des IPP. Ceux-ci doivent être utilisés pour les bonnes indications et pendant une durée appropriée.

Relation entre les IPP et le risque infectieux

Des études ont montré un lien possible entre l'utilisation des IPP et l'accroissement du risque d'infection à *Clostridium difficile* (*C. difficile*) ou une pneumonie acquise en communauté (PAC).

C. difficile

Depuis l'année 2000, le taux d'infections à *C. difficile* a augmenté de 25 % dans nos centres hospitaliers⁷⁵. Selon la méta-analyse de Leonard et coll., l'association entre la prise d'IPP et une hausse des infections à *C. difficile* est probable (RC = 1,96; IC 95 % = 1,28-3,00)⁷⁶. L'étude de Dalton et coll., regroupant 14 719 patients, tire la même conclusion (RC = 1,96; IC 95 % = 1,42-2,72)⁷⁵. Ces résultats concordent avec ceux d'autres études publiées sur le sujet⁷⁷⁻⁷⁹.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer le lien présumé entre la consommation d'IPP et les infections à *C. difficile*. Le mécanisme le plus cité, l'élévation du pH gastrique entraînant une colonisation du tractus gastro-intestinal, demeure encore méconnu. La bactérie, dans son état végétatif, verrait sa survie favorisée par l'augmentation du pH^{76,80}. Des pompes H⁺-K⁺ ATPases seraient présentes non seulement dans l'estomac mais aussi dans le côlon⁸⁰. L'inhibition de la fonction des cellules polymorphonucléaires et des cellules T cytotoxiques ferait aussi partie des mécanismes possibles⁷⁸.

PAC

L'étude la plus citée est celle de Laheij et coll., qui a démontré un lien entre l'utilisation de médicaments inhibant la sécrétion d'acide et l'incidence accrue de la PAC⁸¹. Selon cette étude de population, qui regroupe 364 683 patients et recense 5 551 cas de PAC, les IPP

augmentent l'incidence de pneumonie (RC = 1,89; IC 95 % = 1,36-2,62) de façon significative et proportionnelle à la dose utilisée. Une étude de cohorte a également déterminé que l'augmentation du risque de récurrence d'une PAC était de 51 % chez les usagers de ≥ 65 ans ayant survécu à une pneumonie et qui consommaient un IPP ou un anti-H2⁸². Enfin, une méta-analyse publiée récemment, qui regroupe six études, confirme un lien entre la consommation d'un IPP et l'augmentation du risque de PAC (RC = 1,36; IC 95 % = 1,12-1,65)⁸³.

Une colonisation accrue du tractus gastro-intestinal supérieur par des pathogènes provenant de la cavité orale ainsi qu'une modulation de la fonction des leucocytes sont les deux hypothèses émises afin d'expliquer le lien entre la PAC et les IPP^{81,84}.

La conduite la plus prudente à adopter afin de réduire les risques d'infections (*C. difficile* et PAC) est de s'assurer que l'utilisation des IPP est adéquate pour chaque patient et de revoir périodiquement avec l'usager la pertinence de poursuivre leur administration. De plus, les anti-H2 demeurent potentiellement tout aussi dommageables que les IPP quant à l'augmentation du risque infectieux.

IPP et vitamine B12

L'acidité gastrique favorise l'absorption de la vitamine B12 en lui permettant de se défaire de son lien protéique alimentaire⁸⁵. Des études de courte durée ont démontré que les IPP ont la capacité de diminuer l'absorption de la vitamine B12 et d'augmenter les concentrations sériques d'homocystéine et d'acide méthylmalonique. L'une d'elles, celle de Marcuard et coll., conclut, grâce au test de Shilling modifié, que l'oméprazole 20 mg consommé quotidiennement pendant deux semaines diminue de 3,2 % à 0,9 % l'absorption de cyanocobalamine⁸⁶.

D'autres études ont été menées afin de mesurer les effets de la consommation à long terme d'un IPP, puisque les réserves en vitamine B12 d'une personne en bonne santé sont estimées à cinq ans. Ainsi, Termanini et coll. ont évalué un traitement à l'oméprazole (n = 111, durée = 4,5 ans) ou à un anti-H2 (n = 20, durée = 10 ans) des patients souffrant du syndrome Zollinger-Ellison. Bien qu'ils soient demeurés dans les limites de la normalité pour la majorité des patients, les taux sériques de vitamine B12 étaient significativement plus faibles chez les patients recevant l'oméprazole et ceux qui furent maintenus en hyposécrétion soutenue ou en état d'achlorhydrie. Aucun des huit patients ayant des taux sériques plus bas que la normale n'a développé d'anémie ou une neuropathie périphérique⁸⁷. Shenk et coll. ont publié une étude rétrospective comptant 49 patients porteurs du *H. Pylori* et souffrant de reflux gastro-oesophagien. Ils furent traités avec l'oméprazole pendant 61 mois en moyenne. Seuls les patients ayant développé une

atrophie gastrique (n = 15) ont vu leur concentration sérique en vitamine B12 diminuer significativement de 340 à 285 nmol/L⁸⁸. Sagar et coll. ont démontré des concentrations significativement plus basses en vitamine B12 chez des utilisateurs d'oméprazole (> 1 an) porteurs d'une mutation génétique du CYP2C19⁸⁹. Cette mutation favorise l'accroissement des concentrations sériques et du pouvoir antisécrétoire de l'oméprazole⁸⁹. De leur côté, Den Elzen et coll. n'ont pas réussi à démontrer d'association entre la consommation régulière d'un IPP pendant plus de trois ans et une baisse de la vitamine B12 sérique dans une population âgée de plus de 65 ans⁹⁰. L'acidité résiduelle suffisante ou l'absorption de vitamine B12 non liée sont les hypothèses émises pour expliquer le maintien des taux sériques constants et normaux tout au long de cette étude prospective⁹⁰. En résumé, l'association entre la consommation d'IPP et la baisse de vitamine B12 demeure controversée. Lorsqu'elles sont objectivées, les baisses semblent généralement légères et ne placent pas les patients en situation potentielle de complications cliniques d'ordre hématologique ou neurologique. Pour l'instant, on ne peut recommander des suivis sériques réguliers de la vitamine B12 aux utilisateurs chroniques d'IPP.

IPP et le fer

Il est généralement admis que l'acidité gastrique favorise l'absorption du fer non hémique en lui permettant, entre autres, de se dissocier de la nourriture et de le réduire en fer ferreux. De même, l'hypochlorhydrie secondaire à de nombreuses conditions, telle la gastrectomie partielle, est souvent associée à des anémies par carence en fer⁹¹. Sharma et coll. ont publié les cas de deux patients sous oméprazole incapables de corriger leur anémie ferriprive malgré six mois de prise orale de suppléments de fer⁹². L'arrêt de l'administration d'IPP ainsi que la poursuite de la prise de fer pendant deux mois ont permis de normaliser l'hémoglobine⁹². Hutchinson et coll. ont administré à 14 patients souffrant d'hémochromatose un repas riche en fer non hémique avant et sept jours après la prise d'un IPP⁹³. On a enregistré une diminution de 48 % du recouvrement du fer. Des données rétrospectives de sept d'entre eux ont été colligées avant (moyenne d'âge de 6,1 ans) et pendant (moyenne d'âge de 3,8 ans) la prise d'un IPP. Une diminution du volume de sang retiré annuellement de 2,5 L à 0,5 L pour maintenir une ferritinémie cible a été objectivée⁹³. L'étude de Koop et Bachem tout comme celle de Stewart et coll. n'ont cependant pas prouvé la malabsorption du fer lorsque l'oméprazole était consommé à long terme^{94,95}. L'absorption du fer hémique, qui est peu affectée par l'acidité gastrique, demeure une hypothèse plausible pour expliquer cette contradiction^{94,95}. Pour l'instant, on ne peut recommander la généralisation des contrôles périodiques de ferritine aux utilisateurs chroniques d'IPP. Cependant, une anémie ferriprive supplémentée qui tarde à se corriger en présence d'un IPP méritera une

attention particulière de la part du clinicien. Il faut également prendre en considération le fait que les médicaments autres que les IPP, ceux ayant la capacité de modifier le pH de l'estomac, peuvent interférer dans l'absorption gastro-intestinale du fer.

Conclusion

Malgré toutes les études présentées et les données théoriques, nous ne pouvons affirmer avec certitude que les IPP sont responsables de ces interactions (interactions potentielles avec le clopidogrel, le fer, la vitamine B12 et le calcium) et de la survenue de ces événements (risque de développer de l'anémie, de l'ostéoporose et une infection à *Clostridium difficile* ou une pneumonie acquise en communauté) étant donné la qualité des études actuellement disponibles. D'autres études prospectives, mécanistiques, de plus grande envergure, à répartition aléatoire et à double insu sont souhaitables afin d'établir ou non de manière plus définitive ces liens de causalité. Bien que les études à double insu soient intéressantes pour contrôler certains biais, elles demeurent peu réalisables et soulèvent des questions éthiques. Ainsi, les professionnels de la santé doivent rester vigilants face à ces interactions potentielles. En premier lieu, il est primordial de réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre un traitement à long terme avec un IPP. La voie d'administration *per os* est très utilisée et présente de nombreux avantages par rapport aux voies intraveineuses et transdermiques. Cependant, il faut garder à l'esprit le fait que la modification du pH gastrique vient modifier la pharmacocinétique et l'absorption de certains médicaments sensibles à de telles variations. Il faut donc rester prudent en présence d'une interaction potentielle avec les IPP, car les données actuelles ne peuvent infirmer le lien de causalité.

Pour toute correspondance :

Nicolas Morin

Département de pharmacie

Hôpital de l'Enfant-Jésus

Centre hospitalier affilié universitaire de Québec

1401, 18^e Rue

Québec (Québec) G1J 1Z4

Téléphone : 418 649-0252

Télécopieur : 418 649-5923

Courriel : nicolas.morin.cha@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. IMS Health. Top 15 global therapeutic classes, 2008. [en ligne] http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/Global_Top_15_Therapy_Classes.pdf (site visité le 15 avril 2010)
2. Shin JM, Cho YM, Sachs G. Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by proton pump inhibitors. *J Am Chem Soc* 2004;126:7800-11.
3. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *NEJM* 1988;319:1707-15.
4. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000;118(suppl. 1):9-31.

5. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de esoméprazole (Nexium). Mississauga, Ontario. Octobre 2010.
6. Janssen-Ortho Inc. Monographie de rabéprazole (Pariet). Toronto, Ontario, Septembre 2010.
7. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Monographie de lansoprazole (Prevacid). Lakeforest, Illinois. Septembre 2008.
8. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de oméprazole (Losec). Mississauga, Ontario. Octobre 2010.
9. Nycomed Canada Inc. Monographie de pantoprazole (Pantoloc). Oakville Ontario. Juillet 2007.
10. Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter pylori*. Clin Pharmacokinet 2000;38:243-70.
11. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2006;23(Suppl 2):2-8.
12. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. Clin Pharmacokinet 1996;31:9-28.
13. Bosseckert H, Sander P, Braun W. Tolerability and efficacy of intravenous administration of pantoprazole in routine clinical practice. Clin Drug Invest 2000; 19: 103-9.
14. Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yatoo GN, Shah AH, Gulzar GM et coll. Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding: prospective randomized controlled trial. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:716-21.
15. Müllerer P, Simon B, Khalil H, Lühmann R, Leucht U, Schneider A. Dose-range finding study with the proton pump inhibitor pantoprazole in acute duodenal ulcer patients. Z Gastroenterol 1992;30:771-5.
16. IMS health. top 15 global products, 2008. [en ligne] http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/Global_Top_15_Products.pdf (site visité le 15 avril 2010)
17. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furlberg CD et coll. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents. Circulation 2008;118:1894-909.
18. Phaneuf V. Existe-t-il une interaction liée aux cytochromes entre les inhibiteurs de la pompe à protons et le clopidogrel? *Pharmactuel* 2008;42:272-3.
19. Sanofi-Aventis Canada Inc. Monographie de clopidogrel (Plavix). Laval, Québec. Septembre 2009.
20. Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership, Plavix product information. [en ligne] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020839s0381bl.pdf (site visité le 15 avril 2010).
21. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr et coll. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. Circulation 2007;116:e148-304.
22. The Active Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. NEJM 2009;360:2066-78.
23. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R et coll. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1607-21.
24. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK et coll. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 writing group to review new evidence and update the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction, writing on behalf of the 2004 writing committee. Circulation 2008;117:296-329.
25. King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO et coll. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines: 2007 writing group to review new evidence and update the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention, writing on behalf of the 2005 writing committee. Circulation 2008;117:261-95.
26. Fork FT, Lafolie P, Toth E, Lindgarde F. Gastrointestinal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. Scand J Gastroenterol 2000;35:464-9.
27. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A et coll. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006;55:1731-8.
28. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-39.
29. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. NEJM 2001;345:494-502.
30. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollon F, Forne M et coll. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. Am J Gastroenterol 2007;102:507-15.
31. Bhatt DL, Cryer B, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ et coll. COGENT: a Prospective, randomized, placebo controlled trial of omeprazole in patients receiving aspirin and clopidogrel. Transvascular Cardiovascular Therapeutics annual meeting, September 2009 (résumé).
32. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK et coll. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. NEJM 2001;344:967-73.
33. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH et coll. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. NEJM 2002;346:2033-8.
34. Chen BL, Zhang W, Li Q, Li YL, He YJ, Fan L et coll. Inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel is related to CYP2C19 genetic polymorphisms. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008;35:904-8.
35. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT et coll. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. NEJM 2009;360:354-62.
36. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB et coll. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. JAMA 2009;302:849-57.
37. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. Drug Metab Dispos 2004;32:821-7.
38. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G et coll. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) study. J Am Coll Cardiol 2008;51:256-60.
39. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? Am J Gastroenterol 2010;105:34-41.
40. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT et coll. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. J Clin Pharmacol 2008;48:475-84.
41. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. Am Heart J 2009;157:148 e1-5.
42. Sibbing D, Morath T, Stegheer J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M et coll. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. Thromb Haemost 2009;101:714-9.
43. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y et coll. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. Lancet 2009;374:989-97.
44. Pezalla E, Day D, Pulliadiath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. J Am Coll Cardiol 2008;52:1038-9; author reply 1039.
45. Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA, Kreutz RP, Yao J, Breall JA et coll. A National study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the clopidogrel medco outcomes study. <http://www.scai.org/pdf/20090506Medcoabstract.pdf> (résumé).
46. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED et coll. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 2009;301:937-44.
47. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítok PE, Austin PC, Tu JV et coll. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009;180:713-8.
48. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, Campbell CL, Charnigo RJ, Smyth SS et coll. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO Trial. Circulation 2008;118: (suppl. 1):S815.
49. Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA. Proton pump inhibitors in the absence of clopidogrel therapy do not affect cardiovascular outcomes in coronary stent patients. Presented at American Heart Association scientific forum on quality of care and outcome research, April 24 2009. [en ligne] https://www.medcoresearch.com/servlet/JiveServlet/download/1169-6-1082/QCOR_PPI_and_Plavix_FNL.pdf (site visité le 15 avril 2010).
50. Evanchan J, Donnally MR, Binkley P, Mazzaferri E. Recurrence of acute myocardial infarction in patients discharged on clopidogrel and a proton pump inhibitor after stent placement for acute myocardial infarction. Clin Cardiol 2010;33:168-71.
51. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. Br J Clin Pharmacol 2010;70:383-92.
52. Huang CC, Chen YC, Leu HB, Chen TJ, Lin SJ, Chan WL et coll. Risk of adverse outcomes in Taiwan associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients who received percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2010;105:1705-9.
53. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthelemy O et coll. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;56:134-43.
54. Santé Canada. Avis: Interaction potentielle entre les inhibiteurs de la pompe à protons et Plavix® (clopidogrel). [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2009/plavix_hpc-cps-fra.php (site visité le 15 avril 2010)
55. Food and Drug Administration (FDA). Public-health advisory: Updated safety information about a drug interaction between clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix) and omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). November 17, 2009. [en ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Post-marketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm> (site visité le 15 avril 2010)

56. Food and Drug Administration (FDA). Boxed Warning on Plavix Alerts patients, health care professionals to potential for reduced effectiveness. [en ligne] <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm204253.htm> (site visité le 15 avril 2010)
57. Holmes DR, Jr., Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA «boxed warning»: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:321-41.
58. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, 2nd et coll. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5:2429-36.
59. Ancrenaz V, Daali Y, Fontana P, Besson M, Samer C, Dayer P et coll. Impact of genetic polymorphisms and drug-drug interactions on clopidogrel and prasugrel response variability. *Curr Drug Metab* 2010. [Epub ahead of print]
60. Sorich MJ, Vitry A, Ward MB, Horowitz JD, McKinnon RA. Prasugrel versus clopidogrel for Cytochrome P450 2C19 genotyped subgroups: integration of the TRITON-TIMI 38 trial data. *J Thromb Haemost* 2010;8:1678-84.
61. Statistique Canada. Résultats des fractures de la hanche chez la population à domicile. novembre 2007. IMS Health. <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/071113/dq071113c-fra.htm>, (site visité le 15 avril 2010)
62. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Has mortality after a hip fracture increased? *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1720-6.
63. Wright MJ, Proctor DD, Inogna KL, Kerstetter JE. Proton pump-inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone health. *Nutr Rev* 2008;66:103-8.
64. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *NEJM* 1985;313:70-3.
65. Gueguen L, Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr* 2000;19(suppl. 2):119-36.
66. Bo-Linn GW, Davis GR, Buddrus DJ, Morawski SG, Santa Ana C, Fordtran JS. An evaluation of the importance of gastric acid secretion in the absorption of dietary calcium. *J Clin Invest* 1984;73:640-7.
67. Inogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009;104(suppl. 2):2-4.
68. Farina C, Gagliardi S. Selective inhibition of osteoclast vacuolar H(+)-ATPase. *Curr Pharm Des* 2002;8:2033-48.
69. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K⁺-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int* 1993;53:21-2.
70. Roux C, Briot G, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D et coll. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009;84:13-9.
71. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
72. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319-26.
73. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76-83.
74. Corley DA. Proton pump Inhibitors, H2-antagonists, and risk of hip fracture: a large population-based study. *Gastroenterology* 2009;136(suppl. 1):A70.
75. Dalton BR, Lye-Maccannell T, Henderson EA, Maccannell DR, Louie TJ. Proton pump inhibitors increase significantly the risk of Clostridium difficile infection in a low-endemicity, non-outbreak hospital setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:626-34.
76. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047-56.
77. Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2308-13.
78. Nealis TB, Howden CW. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy? *Am J Ther* 2008;15:536-42.
79. Pant C, Madonia P, Minocha A. Does PPI therapy predispose to Clostridium difficile infection? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:555-7.
80. Nerandzic MM, Pultz MJ, Donskey CJ. Examination of potential mechanisms to explain the association between proton pump inhibitors and Clostridium difficile infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4133-7.
81. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955-60.
82. Eurich DT, Sadowski CA, Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR. Recurrent community-acquired pneumonia in patients starting acid-suppressing drugs. *Am J Med* 2010;123:47-53.
83. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1165-77.
84. Beaulieu M, Williamson D, Sirois C, Lachaine J. Do proton-pump inhibitors increase the risk for nosocomial pneumonia in a medical intensive care unit? *J Crit Care* 2008;23:513-8.
85. Festen HP. Intrinsic factor secretion and cobalamin absorption. Physiology and pathophysiology in the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;188:1-7.
86. Marcuard SP, Albarnaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med* 1994;120:211-5.
87. Termanini B, Gibril F, Sutcliffe VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med* 1998;104:422-30.
88. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Bloemena EC, Sandell M, Nelis GF et coll. Atrophic gastritis during long-term omeprazole therapy affects serum vitamin B12 levels. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1343-6.
89. Sagar M, Janczewska I, Ljungdahl A, Bertilsson L, Seensalu R. Effect of CYP2C19 polymorphism on serum levels of vitamin B12 in patients on long-term omeprazole treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:453-8.
90. den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverein JH, le Cessie S, Assen-delft WJ et coll. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:491-7.
91. Hines JD, Hoffbrand AV, Mollin DL. The hematologic complications following partial gastrectomy. A study of 292 patients. *Am J Med*. 1967;43:555-69.
92. Sharma VR, Brannon MA, Carlsson EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J* 2004;97:887-9.
93. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007;56:1291-5.
94. Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:288-92.
95. Stewart CA, Termanini B, Sutcliffe VE, Serrano J, Yu F, Gibril F et coll. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:83-98.
96. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006;4:2508-9.
97. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N et coll. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *NEJM* 2009;360:363-75.
98. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J et coll. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309-17.
99. Ramirez JF, Selzer F, Chakapiani R et coll. Proton pump inhibitor and clopidogrel combination is not associated with adverse clinical outcomes after PCI: the NHLBI dynamic registry. *JACC* 2009; 53(suppl. 1):A27.

Objectives: To review the literature regarding the potential interactions between proton pump inhibitors and clopidogrel, iron, vitamin B12, and calcium; and regarding the relationship between this class of drugs and the risk of developing anemia, osteoporosis, and an infection.

Data and study selection: A review of the medical literature from 1995 to 2010 was done using PubMed. The data presented derive from clinical studies, literature reviews and from the most recent and relevant guidelines.

Data analysis: Despite the widespread and safe use of proton pump inhibitors, many recent studies have implied that this class of drugs may cause drug interactions thereby diminishing the efficacy of certain drugs and also lead to major adverse events causing heavy comorbidities. Most interactions and reports of events were documented in non-randomized, observational, and retrospective studies. In addition, the results of most of these studies are contradictory and study populations are not uniform.

Conclusion: Despite all of these data and given the low quality of available studies, we cannot affirm with certainty that proton pump inhibitors are responsible for these interactions and the occurrence of certain events. Other prospective, systematic, and, if possible, randomized and double-blind studies are necessary to establish causality.

Key words: proton pump inhibitor; interaction, clopidogrel, iron, vitamin B12, calcium, infection

Réaction anaphylactoïde au rituximab

Marie-Ève Tremblay, Aurélie Closon, Annie Lavoie, Jean-François Bussièrès

Résumé

Objectif : Présenter le cas d'une réaction anaphylactoïde à la suite d'une perfusion de rituximab et déterminer la conduite à suivre lorsqu'un tel événement se produit.

Résumé du cas : Cet article rapporte le cas d'un garçon de huit ans, qui a été hospitalisé pour une microangiopathie thrombotique secondaire à un syndrome hémolytique urémique atypique. Ce patient a développé une réaction anaphylactoïde à la suite d'une perfusion de rituximab de 375 mg/m² par voie intraveineuse.

Discussion : Plusieurs cas de réactions anaphylactoïdes aux anticorps monoclonaux sont rapportés dans la littérature médicale. Certains facteurs de risque ont été identifiés, mais le mécanisme par lequel ces événements sont causés reste inconnu. La surveillance des signes vitaux est essentielle pour tenter d'éviter les réactions anaphylactoïdes. La gestion de ces réactions se fait principalement par la médication. La décision de réintroduire l'anticorps monoclonal dans le traitement d'un patient ayant présenté une réaction anaphylactoïde à cet agent doit être évaluée au cas par cas. Selon l'indication, la substitution du produit par un autre anticorps monoclonal est possible, mais seulement sous supervision médicale et accompagnée d'une prémédication.

Conclusion : Les réactions anaphylactoïdes aux anticorps monoclonaux sont des événements rares qui peuvent être fatals si la prise en charge est insuffisante. Les cliniciens doivent être en mesure de reconnaître les symptômes de ces réactions, de les gérer et, dans certains cas, d'instaurer une prophylaxie.

Mots clés : rituximab, anticorps monoclonaux, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde

Introduction

Les anticorps monoclonaux (AcM) sont des anticorps produits par des cellules hybrides appelées hybridomes. Ces cellules ont la capacité de se multiplier en culture, chacune donnant naissance à une lignée cellulaire, ou clone, qui produit une seule sorte d'anticorps, appelée, pour cette raison, monoclonale¹. Les AcM, dérivés de la souris (chimérique) ou de l'humain (humanisé), sont

notamment utilisés pour le traitement de cancers, de maladies auto-immunes et de maladies inflammatoires^{2,3}. Devant l'utilisation croissante de ces médicaments en établissement de santé, et plus récemment en milieu communautaire, il est important de connaître et de gérer les réactions indésirables qu'ils pourraient engendrer, pour que la prestation de soins dans ces deux milieux soit sûre.

De façon générale, ces médicaments sont administrés par voie parentérale et bien tolérés. Parmi les effets indésirables rapportés, nous avons recensé : des réactions lors de la perfusion, une toxicité hématologique et des infections⁴. L'utilisation de ces médicaments en traitement ambulatoire est possible dans la mesure où les risques de réactions indésirables graves sont réduits, notamment les réactions importantes lors de la perfusion. Les réactions anaphylactoïdes et anaphylactiques sont les réactions les plus graves liées à la perfusion⁵.

Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes causées par les AcM sont des événements rares, dont l'incidence est plus élevée lors de la première perfusion. Il n'en demeure pas moins qu'elles peuvent devenir fatales si un traitement de soutien approprié n'est pas effectué.

Nous décrivons le cas d'une réaction anaphylactoïde à la suite d'une perfusion de rituximab, un AcM chimérique dirigé contre la molécule de surface CD20 des lymphocytes B. Il est le premier cas pédiatrique répertorié par Santé Canada.

Description du cas

Nous rapportons le cas d'un garçon de huit ans (30 kg; 1,30 m; 1,04 m²) qui a été hospitalisé au jour -42 pour une microangiopathie thrombotique secondaire à un syndrome hémolytique urémique (SHU) atypique avec pur-

Marie-Ève Tremblay est candidate au Pharm.D. de 1^{er} cycle à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Aurélie Closon, B.Pharm., est assistante de recherche à l'unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine.

Annie Lavoie, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CHU Sainte-Justine

Jean-François Bussièrès, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, est chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) du CHU Sainte-Justine, et professeur titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

pura thrombotique thrombocytopénique (PTT) probable. À l'admission, il n'avait aucune allergie connue et ne prenait aucune médication.

À la suite de son hospitalisation, il reçoit quotidiennement des plasmaphérèses ainsi qu'un traitement régulier par corticostéroïdes. Au jour -36, il présente une réaction transfusionnelle à la plasmaphérèse se traduisant par de l'urticaire, de l'œdème généralisé, une désaturation et un épanchement pleural. À la suite de cet événement, une prémédication est prescrite avant chaque échange plasmatique, soit une dose de méthyprednisolone 50 mg par voie intraveineuse (IV) et une dose de diphenhydramine 30 mg par voie IV.

Au jour -1, son état est toujours instable. Il commence alors à prendre du mofétil mycophénolate (MMF) 500 mg par voie orale, deux fois par jour. En raison du délai d'action du MMF, du risque d'insuffisance rénale chronique (IRC) et de l'impossibilité de contrôler le SHU avec la plasmaphérèse, on commence dès le lendemain un traitement comprenant du rituximab 375 mg/m² par voie IV, à raison d'une fois par semaine pendant quatre semaines, pour tenter d'induire une réponse par la destruction des autoanticorps.

Au jour 0, le jeune patient reçoit de l'acétaminophène 300 mg par voie orale et de la diphenhydramine 30 mg par voie IV, une prémédication recommandée avant de commencer l'administration du rituximab. À 14 h 45, la perfusion de rituximab (375 mg dans 187,5 ml NaCl 0,9 %) débute à une vitesse de 15 mg/heure. À 16 h, la vitesse de la perfusion est augmentée à 30 mg/heure, puis à 45 mg/heure à 16 h 15, selon le protocole. Cinq minutes après la dernière augmentation de vitesse, soit à 16 h 20, le patient se plaint de difficultés respiratoires et de serrement de la gorge. On note une fréquence cardiaque (FC) 103 battements/minute, une tension artérielle (TA) 132/78 mmHg, une fréquence respiratoire (FR) 28 respirations/minute et une saturation en oxygène (O₂) de 96 %. La perfusion de rituximab est interrompue immédiatement et remplacée par du NaCl 0,9 % à 50 ml/heure. On installe aussi un soutien en oxygène à 40 % au ventimask. La gestion de cette réaction au rituximab requiert l'administration au patient d'une dose d'hydrocortisone 120 mg par voie IV à 16 h 28, d'une dose de diphenhydramine 25 mg par voie IV et du salbutamol 200 mcg en inhalation à 16 h 45. À 17 h, les symptômes semblent s'être résorbés, et le patient refuse de conserver le masque à oxygène. À ce moment-là, ses signes vitaux sont les suivants : une FC 153 battements/minute, une TA 136/80 mmHg, une FR 20 respirations/minute et une saturation en O₂ de 98 % à l'air ambiant. Deux autres inhalations de salbutamol (dose totale de 200 mcg) et une dose de diphenhydramine 25 mg par voie IV sont administrées respectivement à 17 h 15 et à 22 h 30. La plasmaphérèse, prévue deux jours après la perfusion de rituximab, est alors avancée à la suite de l'arrêt précoce de l'AcM. Lors

des plasmaphérèses subséquentes, le patient reçoit une prémédication identique à celle prévue initialement à la suite de la réaction transfusionnelle, soit une dose de 50 mg de méthyprednisolone par voie IV et une dose de diphenhydramine de 30 mg par voie IV. Les échanges plasmatiques pour ce patient ont duré au total trois mois, avec une diminution progressive des fréquences d'administration le dernier mois. Le patient est encore traité par le MMF huit mois après son admission.

Le patient devait recevoir quatre doses de rituximab, mais à la suite de la réaction anaphylactoïde, l'équipe traitante a décidé de mettre fin à cette médication de façon définitive. La dose totale reçue lors de cette perfusion a été égale à 30 mg. Le rituximab n'a été remplacé par aucun autre traitement par la suite. Le patient reçoit son congé au jour 44 avec, comme médication, du MMF 500 mg par voie orale deux fois par jour et de la prednisone 20 mg par voie orale deux fois par jour.

Analyse

Réactions à la perfusion

Les réactions à la perfusion surviennent habituellement 30 minutes à deux heures, et rarement plus de 24 heures, après le début de la perfusion de l'AcM. La majorité des manifestations apparaissent lors de la première ou de la seconde perfusion^{5,6}. Dans 10 à 30 % des cas, la réaction aux AcM apparaît lors de perfusions subséquentes⁶.

Classification des réactions à la perfusion

Le National Cancer Institute (NCI) classe les réactions à la perfusion selon leur degré de gravité, sur une échelle de 1 à 5. Les réactions légères à modérées (degrés 1 et 2) sont associées à un prurit, à une rougeur faciale, à un rash, à une urticaire, à une dyspnée et à une légère hypotension. La majorité des réactions à la perfusion de rituximab sont de degré 1 ou 2. Les réactions graves (degrés 3 et 4) sont caractérisées par un bronchospasme et une anaphylaxie, nécessitant un traitement immédiat. Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sont des événements graves. Le degré 5 correspond au décès⁷.

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes

L'anaphylaxie et la réaction anaphylactoïde (ou pseudoanaphylaxie) sont des manifestations d'hypersensibilité de type I. Elles sont définies comme étant des réactions systémiques, graves et potentiellement fatales⁸. La réaction anaphylactoïde se distingue de l'anaphylaxie par le fait qu'elle se produit sans contact préalable avec l'allergène et qu'elle n'est pas médiée par les IgE⁹. La pathophysiologie de cette réaction découlerait de la dégranulation des mastocytes et de la libération de cytokines^{9,10}. Les symptômes et la gestion de ceux-ci sont les

Tableau I : Différenciation entre une réaction anaphylactique et anaphylactoïde⁹

	Réaction d'hypersensibilité de type 1	
	Réaction anaphylactique	Réaction anaphylactoïde
Définition	Réaction allergique systémique, grave et potentiellement fatale, qui requiert une exposition préalable à l'allergène.	Réaction systémique, sévère et potentiellement fatale, qui se manifeste à la première exposition à une substance
Pathophysiologie	Médiée par les IgE	Non médiée par les IgE; dégranulation des mastocytes.
Causes	Toute substance allergène	Ex : morphine, radio contrastes, AINS, relaxants musculaires
Manifestations	Symptômes cutanés : urticaire, angioedème, rougeur faciale, prurit. Symptômes respiratoires : dyspnée, respiration sifflante. Symptômes abdominaux : nausées, vomissements, crampes abdominales. Autres : syncope, étourdissements, hypotension, céphalées, convulsions.	Même que la réaction anaphylactique
Gestion de la réaction	Ne pas réintroduire l'allergène.	La substance peut être réintroduite.

AINS : anti-inflammatoires; IgE : immunoglobines E

mêmes pour les deux typéactions¹⁰. Le tableau I résume la différence entre une réaction anaphylactique et anaphylactoïde.

Le mécanisme régissant les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes aux AcM reste encore inconnu. Il est possible que ce type de réaction soit causé par la production d'anticorps antichimériques humains (AACH) et anticorps antihumains humains (AAHH) contre, respectivement, les AcM chimériques et humanisés¹¹. Bien qu'aucun lien n'ait encore été établi entre la production de ces anticorps et les AcM, des AACH ont été retrouvés dans le sang de patients à la suite de l'administration de la perfusion d'infliximab¹²⁻¹⁴. La concentration de ces anticorps contre l'infliximab (ATI) augmentait significativement le développement d'une réaction à la perfusion¹⁵⁻¹⁸. Des observations ont démontré que la perfusion d'un AcM entièrement humain, le panitumumab, comporte un faible risque (1-5 %) de provoquer une réaction à la première perfusion comparativement au fort taux d'incidence, soit 40 %, qu'entraîne un AcM humanisé, le trastuzumab^{13,18}. Cette constatation permet donc de croire que c'est l'élément non humain des AcM qui semble être responsable des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes.

Résumé de la littérature scientifique

Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sont peu fréquentes (< 1 %) lors de l'administration d'AcM¹⁹. Elles sont le plus souvent observées en présence du cetuximab, du trastuzumab et du rituximab⁶. Quelques cas

sont aussi rapportés avec l'infliximab et le panitumumab^{6,20}. Le tableau II résume l'incidence, la prophylaxie et la gestion des réactions à la perfusion au rituximab.

Réactions au rituximab

Les réactions à la perfusion de cet AcM ont une incidence respectivement de 77 %, 30 % et 14 % lors de la première, quatrième et huitième exposition²¹. Elles apparaissent habituellement 30 à 120 minutes après le début de la perfusion de rituximab²¹. C'est pourquoi le protocole d'administration du rituximab prévoit une augmentation progressive de la vitesse de perfusion. Selon le fabricant, 80 % des décès survenus à la suite de la perfusion de cet AcM sont causés par une réaction anaphylactoïde caractérisée par une hypotension, un angioedème, un bronchospasme et une hypoxie²¹.

Lors d'une étude clinique américaine de phase II sur l'efficacité et l'innocuité du rituximab pour le traitement du lymphome non hodgkinien agressif, Vose et coll. rapportent un cas (3 %) d'un patient ayant présenté une réaction anaphylactique lors de la première perfusion d'une dose de rituximab de 375 mg/m² par voie IV²². Ce patient s'est rétabli et a pu subséquemment recevoir la thérapie complète, soit six perfusions. Par ailleurs, l'étude ne mentionne pas si le patient a reçu un traitement de soutien ou si l'administration de rituximab a été interrompue à la suite de sa réaction anaphylactique.

Une autre étude multicentrique de phase II européenne a été réalisée sur une période d'un an, dont l'objectif était d'évaluer la toxicité du rituximab et le taux de ré-

Tableau II : Résumé de l'incidence, de la prophylaxie et de la gestion des réactions graves (RS) à la perfusion au rituximab^{6,12,38}

AcM	Incidence des RS (%)	Nombre de cas rapportés par Canada Vigilance (de 2000 à 2009)	Description	Prophylaxie* (doses pédiatriques)	Gestion de la RS	Mesures de soutien* (doses pédiatriques)
Rituximab	< 10	6 cas	- Urticaire, - Hypotension, - Angioedème, - Hypoxie, - Infiltrations pulmonaires, - Anaphylaxie, - Syndrome de détresse respiratoire, - Infarctus du myocarde, - Fibrillation ventriculaire ou bloc cardiogénique.	- Acétaminophène : 10 mg/kg/dose, max. 650 mg ; - Diphenhydramine : 1 mg/kg/dose, max. 50 mg.	- Interruption de la perfusion ; - Mesures de soutien ; - Observation jusqu'à résolution des symptômes.	- Épinéphrine : 1 mg/kg/dose par voie SC, max. 50 mg ; - Diphenhydramine : 1 mg/kg/dose par voie IV, max. 50 mg ; - Hydrocortisone : 4 mg/kg/dose par voie IV, max. 250 mg ; - Supplément liquidien par voie IV ; - Oxygène ; - Salbutamol au besoin.

AcM : anticorps monoclonal;; IV : intraveineux; sc : sous cutané

* Les doses pédiatriques indiquées proviennent du protocole d'administration du rituximab du CHU Ste-Justine

ponse à ce produit dans le traitement du lymphome du manteau et du lymphome lymphocytaire à petites cellules²³. Parmi les 131 patients traités avec le rituximab, un sujet a démontré une réaction anaphylactoïde lors de la première perfusion de 375 mg/m² par voie IV. Cette réaction a causé un arrêt temporaire du traitement. Ce patient a pu compléter ensuite son traitement sans présenter aucune autre réaction. Dans cette même étude, trois autres patients n'ont pu terminer la thérapie en raison d'une réaction allergique grave ou d'une anaphylaxie. Les auteurs ne mentionnent pas si les patients ayant eu ce type de réactions ont reçu un traitement de soutien.

Plus récemment, une étude a été effectuée auprès de 30 patients pédiatriques âgés entre deux et 18 ans sur l'efficacité et l'innocuité du rituximab pour le traitement des cytopénies auto-immunes hématologiques réfractaires ou chroniques²⁴. Un sujet a développé une réaction anaphylactique à la première dose de 375 mg/m² par voie IV de l'AcM, se manifestant par un bronchospasme et une hypotension transitoire. Celui-ci a répondu au retrait du rituximab et à l'administration d'un soutien liquidien par voie IV et de bronchodilatateurs en inhalation. L'arrêt du traitement au rituximab a été définitif.

Discussion

Notre cas concerne un patient ayant présenté une réaction anaphylactoïde 1 heure 35 minutes après le début d'une perfusion de rituximab. Les symptômes observés chez le patient, soit des difficultés respiratoires et de serrement de la gorge, font penser à une réaction d'hyper-sensibilité de degré 4 (très grave). Cette réaction est qualifiée d'anaphylactoïde, car cette perfusion était la première exposition du patient à un AcM.

En appliquant l'algorithme de Naranjo à notre cas, le score obtenu est de 7. Cela indique une relation probable entre les symptômes observés chez le patient et la perfusion de l'AcM²⁵. Aucune autre cause n'a pu être à l'origine de la réaction anaphylactoïde et donc, aucun autre algorithme de Naranjo n'a été appliqué à ce cas.

Facteurs de risque

Certains facteurs ont été identifiés pour définir les patients exposés à un risque élevé de réactions anaphylactiques et anaphylactiques.

L'administration parentérale d'un médicament est la plus immunogénique des voies^{6,26}. L'utilisation d'une perfusion par voie IV de rituximab aurait alors pu contribuer au développement de la réaction anaphylactoïde de notre patient.

Dans un article publié en 2005, E. Kimby discute de la possible contribution du sexe, de l'âge et du type de tumeur à traiter pouvant prédisposer à de graves réactions à la suite de la perfusion de rituximab²⁷.

Prise en charge

Prophylaxie

Une prémédication avec de l'acétaminophène 300 mg par voie orale et de la diphenhydramine 30 mg par voie IV a été prescrite avec l'administration du rituximab. Elle s'est révélée inefficace pour prévenir la réaction anaphylactoïde au rituximab. Des mesures prophylactiques peuvent aider à réduire la gravité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, sans toutefois prévenir leur apparition^{6,28,29}. En fait, l'efficacité de la prophylaxie est controversée. Certaines études affirment qu'elle ne prévient pas les réactions à la perfusion, tandis que d'autres affirment le contraire³⁰⁻³³. Malgré le manque de preuves sur l'efficacité de la prophylaxie, elle représente une bonne solution pour diminuer la gravité des réactions à la perfusion. Elle est particulièrement conseillée lors de la perfusion d'AcM comportant une forte incidence d'événements anaphylactiques, tels que le rituximab et le cetuximab. Le tableau II résume la médication qui peut être administrée en prophylaxie lors d'une perfusion de rituximab en pédiatrie. La prophylaxie consiste en général en l'administration d'acétaminophène et d'antihistaminiques 30 minutes avant la perfusion⁶. Dans certains cas, notamment lors d'antécédents de réactions à la première perfusion ou lorsque les perfusions subséquentes doivent être administrées rapidement, un glucocorticoïde peut être administré. À la lumière de ces informations, notre patient pourrait bénéficier de l'ajout d'un glucocorticoïde en prémédication lors d'une perfusion subséquente à un AcM.

Par ailleurs, une surveillance des signes vitaux avant, pendant et après la perfusion d'AcM est essentielle, voire plus efficace que l'ajustement de la vitesse de perfusion et l'ajout d'une prophylaxie, surtout lors de la première perfusion³⁴. Ainsi, l'administration d'une première dose d'AcM doit se faire dans un lieu de soins où la prise en charge d'une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde peut se faire adéquatement. Le recours à des feuilles d'ordonnances prérédigées s'impose afin que soit balisée la conduite clinique en cas de réactions indésirables. De même, ce type de réaction doit être déclaré à Santé Canada, au moyen du programme MedEffet Canada, pour que soit établi un profil réel des risques.

Gestion de l'effet indésirable

Une réaction anaphylactoïde ou anaphylactique à un AcM nécessite des mesures d'urgence^{20,21}. Il est nécessaire d'arrêter immédiatement la perfusion de cet agent^{35,36}. Lorsque la vie du patient est en danger, la première ligne de traitement consiste en l'administration de

l'épinéphrine³⁷. En cas de besoin, des traitements de soutien doivent aussi être administrés au patient présentant une réaction anaphylactique aux AcM, soit de l'oxygène, un supplément liquidien, des corticostéroïdes, des bronchodilatateurs et des antihistaminiques⁸. La gestion des réactions graves au rituximab est citée au tableau II.

Les lignes directrices standard concernant la réadministration d'un AcM recommandent d'arrêter définitivement le traitement à l'AcM ayant provoqué la réaction anaphylactique³⁶. Par contre, les récentes recommandations proposent une approche plus individuelle³⁶. Par exemple, le rituximab peut être réintroduit dans le traitement du patient, mais avec une réduction de la vitesse de perfusion de 50 %²¹.

Si l'équipe médicale décide qu'il est nécessaire de poursuivre le traitement avec l'AcM à la suite d'une réaction grave, il est possible d'effectuer une désensibilisation. Cette option présente un danger potentiel pour le patient et ne doit être prise en considération que lorsque les autres possibilités de traitement sont épuisées. Un protocole de désensibilisation est proposé par Brennan et coll³⁵.

Dans notre cas, le patient présentait une détresse respiratoire à la suite de la perfusion de rituximab. L'administration d'oxygène, d'un bronchodilatateur, d'un antihistaminique et d'un corticostéroïde a suffi pour contrôler les symptômes de réaction anaphylactoïde du patient. Le garçon n'a pas nécessité le remplacement de son traitement ou l'ajout d'un autre agent biologique, car le traitement au rituximab avait pour but d'accélérer la rémission du patient en attendant une efficacité optimale du MMF.

Conclusion

Cet article rapporte le cas d'une réaction anaphylactoïde au rituximab faite par un enfant de huit ans. Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes aux AcM sont des événements rares qui peuvent être fatals si la prise en charge est insuffisante. Les cliniciens doivent être en mesure de reconnaître les symptômes de ces réactions, de les gérer et, dans certains cas, d'instaurer une prophylaxie. Il demeure difficile de prédire ce type de réaction. Par contre, il est possible de réduire les risques d'apparition de réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes aux AcM par l'administration d'une prophylaxie. La surveillance des signes vitaux lors de la perfusion est essentielle, et une intervention rapide lorsque les premiers symptômes d'hypersensibilité apparaissent est nécessaire⁶. La décision de réintroduire l'AcM dans le traitement d'un patient ayant présenté une réaction anaphylactoïde ou anaphylactique à cet agent doit être évaluée au cas par cas. Selon l'indication, la substitution du produit par un autre AcM est possible, mais seulement sous supervision médicale et accompagnée d'une prémédication¹⁰.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières

CHU Sainte-Justine, Département de pharmacie

3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603 • Télécopieur : 514-345-4820

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

Références

- Office québécois de la langue française. Grand dictionnaire terminologique : Monoclonal. [en ligne] <http://www.olf.gouv.qc.ca/ressources/gdt.html> (site visité le 5 mars 2010).
- Dillman RO. Monoclonal antibodies for treating cancer. *Ann Intern Med* 1989;111:592-603.
- Dillman RO. Antibodies as cytotoxic therapy. *J Clin Oncol* 1994;12:1497-515.
- Klastersky J. Adverse effects of the humanized antibodies used as cancer therapeutics. *Curr Opin Oncol* 2006;18:316-20.
- Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Portner BV, Houts AC. Retrospective chart review of severe infusion reactions with rituximab, cetuximab, and bevacizumab in community oncology practices: assessment of clinical consequences. *Support Care Cancer* 2008;16:393-8.
- Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions in oncology. *Oncologist* 2007;12:601-9.
- NCI Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE). [en ligne] http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (site visité le 1  mars 2010).
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A et coll. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report: Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
- Gleich GJ, Leiferman KM. Anaphylaxis: Implications of monoclonal antibody use in oncology. *Oncology* 2009;23(suppl. 1):7-13.
- Kang SP, Saif MW. Infusion-related and hypersensitivity reactions of monoclonal antibodies used to treat colorectal cancer-identification, prevention, and management. *J Support Oncol* 2007;5:451-7.
- Lenz HJ. Anti-EGFR mechanism of action: Antitumor effect and underlying cause of adverse events. *Oncology* 2006;20:5-13.
- Khazaeli M, LoBuglio A, Falcey J, Paulter V, Fetzer M, Waksal H. Low immunogenicity of a chimeric monoclonal antibody (MoAb), IMC-C225, used to treat epidermal growth factor receptor-positive tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:207a.
- Genentech, Inc. Monographie de produit: Herceptin. [en ligne] http://www.roche-canada.com/gear/glossary/servlet/staticfilesServlet?type=data&communityId=re753002&id=static/attachedfile/re7300002/re77300002/AttachedFile_05114.pdf (site visité le 1  mars 2010).
- Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT et coll. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:711-5.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C et coll. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-74.
- Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med* 2005;72:250-6.
- Baert F, Noman M, Verneire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A et coll. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
- Rowinsky EK, Schwartz GH, Gollob JA, Thompson JA, Vogelzang NJ, Figlin R et coll. Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3003-15.
- Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Reviews* 1999;18:465-71.
- Schering-Plough Canada Inc., Monographie de produit : Remicade [en ligne] http://www.schering-plough.ca/local/files/REMICADE%20Product%20Monograph/07OCT2009/Approved_REMICADE%20PM_07OCT2009_French_parts%201-2.pdf (site visité le 1  mars 2010).
- Genentech Inc. Monographie de produit : Rituxan [en ligne] http://www.roche-canada.com/gear/glossary/servlet/staticfilesServlet?type=data&communityId=re753002&id=static/attachedfile/re7300002/re77300002/AttachedFile_06614.pdf (site visité le 1  mars 2010).
- Vose JM, Link BK, Grossbard ML, Czuczman M, Grillo-Lopez A, Gilman P et coll. Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:389-97.
- Foran JM, Rohatiner AZS, Cunningham D, Popescu RA, Solal-Celigny P, Ghielmini M et coll. European Phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:317-24.
- Rao A, Kelly M, Musselman M, Ramadas J, Wilson D, Grossman W et coll. Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:822-5.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
- O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, Stinchcombe TE, Moore DT, Berlin JD et coll. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol* 2007;25:3644-8.
- Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005;31:456-73.
- Zanotti KM, Markman M. Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions. *Drug Saf* 2001;24:767-79.
- Weiss RB. Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 1992;19:458-77.
- Sany J, Kaiser MJ, Jorgensen C, Trape G. Study of the tolerance of infliximab infusions with or without betamethasone premedication in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1647-9.
- Wasserman MJ, Weber DA, Guthrie JA, Bykerk VP, Lee P, Keystone EC. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. *J Rheumatol* 2004;31:1912-7.
- Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:917-24.
- Siena S, Glynn-Jones R, Adenis A, Thaler J, Preusser P, Aguilar EA et coll. Reduced incidence of infusion-related reactions in metastatic colorectal cancer during treatment with cetuximab plus irinotecan with combined corticosteroid and antihistamine premedication. *Cancer* 2010;116:1827-37.
- Ream MA, Tunison D. Hypersensitivity reactions. Dans : Yasko JM, ed. *Nursing Management of Symptoms Associated with Chemotherapy*. Bala Cyn-wyd, PA: Meniscus Health Care; 2001. p.213-24.
- Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1259-66.
- Chung CH. Managing Premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist* 2008;13:725-32.
- Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein IL, Nicklas RA. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(suppl. 2):483-523.
- Santé Canada. Recherche dans la base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance : rituximab. Canada Vigilance. [en ligne] <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/arquery-recherche/index-fra.jsp> (site visité le 5 mars 2010).

Objective: To present a case of an anaphylactoid reaction during rituximab administration and to determine management when such a reaction occurs.

Case summary: This article discusses the case of a boy 8 years of age who was hospitalized for thrombotic microangiopathy secondary to an atypical hemolytic uremic syndrome. This patient developed an anaphylactoid reaction following an intravenous infusion of rituximab at 375 mg/m².

Discussion: Numerous cases of anaphylactoid reactions to monoclonal antibodies have been reported in the medical literature. Many risk factors have been identified but the mechanism by which these reactions occur remains unknown. Monitoring vital signs is essential in attempting to avoid anaphylactoid reactions. Such reactions are generally managed with medication. The decision to re-introduce the monoclonal antibody in a patient who has had an anaphylactoid reaction must be made on a case by case basis. It is possible to substitute another monoclonal antibody according to the indication, but this should be done only under medical supervision and with premedication.

Conclusion: Anaphylactoid reactions to monoclonal antibodies are rare events that can be fatal if their management is not adequate. Clinicians should be able to recognize and manage symptoms of such reactions and, in certain cases, to administer prophylactic treatment.

Key words: rituximab, monoclonal antibodies, anaphylactic reaction, anaphylactoid reaction

Innovation : une clinique réseau d'anticoagulothérapie dans votre pharmacie

Stéphane Côté

Résumé

Objectif : La population vieillissante du Québec augmente la nécessité d'assurer des suivis dans un réseau aux prises avec une pénurie de médecins. Cet article présente une clinique réseau d'anticoagulothérapie mise en place par les pharmaciens de la Beauce.

Mise en contexte : La Clinique réseau d'anticoagulothérapie permet aux pharmaciens communautaires d'ajuster et de suivre les ratios normalisés internationaux de ses patients. Ce service se révèle un outil de valorisation du rôle du pharmacien comme intervenant de première ligne tout en présentant des avantages cliniques pour la population de Chaudière-Appalaches, il contribue à engendrer des gains d'efficacité considérables et favorise le développement d'un réseau d'expertise.

Résultats : Depuis la mise en place de la clinique réseau d'anticoagulothérapie, l'efficacité clinique de la warfarine est passée de 45 %, lorsque le suivi était fait de façon traditionnelle par les médecins, à 70 % lorsque le suivi est effectué par les pharmaciens. Une diminution des coûts liés à la santé a été observée : une réduction de 20 000 \$ par an pour le centre de santé et de services sociaux en services de laboratoire, une diminution de 10 à 20 heures par semaine en temps d'exercice d'une infirmière en centres locaux de services communautaires (soit une économie de 15 000 à 20 000 \$/an), une réduction moyenne de 2612,5 heures pour les médecins et une économie pour la Régie de l'assurance maladie du Québec de 20 000 \$ en frais d'honoraires aux pharmaciens.

Discussion : Les économies ont été évaluées à 1 250 000 \$ pour l'ensemble de la région de la Beauce.

Conclusion : La Clinique réseau d'anticoagulothérapie représente un projet novateur. Sa mise en place a démontré une amélioration de la performance clinique de la warfarine.

Mots clés : anticoagulothérapie, suivi, ajustement, pharmacien

Introduction

L'utilisation de la warfarine date de plus de 50 ans. De fréquents ajustements de doses sont nécessaires pour avoir un résultat dans les cibles thérapeutiques désirées. La Clinique réseau d'anticoagulothérapie (CRA) émerge d'un contexte où l'augmentation de la complexité de la

pharmacothérapie, à laquelle s'ajoutent des modifications organisationnelles (pénurie de main-d'œuvre) et professionnelles (*Loi 90*), nous oblige à mettre en place de nouvelles pratiques¹. Par définition, la CRA est un maillage entre les centres locaux de services communautaires (CLSC) et les médecins du territoire, le département de pharmacie clinique du Centre de santé et services sociaux (CSSS) de Beauce et l'ensemble des pharmaciens communautaires de Beauce-Etchemin². Le réseau des pharmaciens prend en charge l'instauration, l'ajustement et le monitoring des doses de warfarine, en fonction des résultats de laboratoire². La prise en charge de l'anticoagulothérapie par les pharmaciens se traduirait par :

- a) l'amélioration de la rigueur de l'exécution des ordonnances³⁻⁵ ;
- b) la responsabilisation des pharmaciens communautaires dans leur rôle professionnel^{3,4} ;
- c) la diminution des risques thromboemboliques (meilleure gestion des interactions médicamenteuses, amélioration de l'observance thérapeutique)³⁻¹⁶ ;
- d) la diminution des hospitalisations et des visites à l'urgence³⁻¹⁶ ;
- e) l'amélioration de l'accessibilité des patients aux services (élargissement des heures de services, services de proximité pour les usagers, utilisation de nouvelles technologies)^{3,4,8,11,14,15}.

L'implantation de la CRA exige le respect de certaines contraintes. On retrouve les éléments suivants :

- a) le respect de la confidentialité des données relatives au patient doit être assuré en tout temps ;
- b) l'inscription volontaire du patient à la clinique ;
- c) le patient demeure sous la responsabilité du médecin ;
- d) le pharmacien communautaire participe et adhère volontairement aux valeurs de la clinique réseau.

Historique

La CRA est le produit d'un amalgame entre les fonctions traditionnelles dévolues au pharmacien hospitalier qui se spécialise en anticoagulothérapie, les fonctions traditionnelles du pharmacien communautaire et le contexte de pénurie qui prévalait lors de sa mise en place en 2005. À l'époque, le pharmacien du CSSS de Beauce, monsieur

Stéphane Côté, B.Pharm., diplômé de 2^e cycle en pharmacie communautaire, pharmacien à la Pharmacie Grenier, Côté et associé, et professeur de clinique à l'Université Laval

Richard Morency, avait eu l'idée d'implanter une telle clinique dans le centre hospitalier régional, mais il a essuyé un refus de la part de l'Agence régionale. La gestion de la clinique aurait été assurée par les pharmaciens du CSSS. La pénurie de pharmaciens au CSSS de Beauce de même que le manque important de médecins de famille dans la région nous ont amenés à créer la CRA. Du côté de la pharmacie communautaire, le principal obstacle était l'obtention des résultats de laboratoire. En 2003, les premiers tests effectués à l'aide de l'appareil Coaguchek^{MD} étaient onéreux, et il était pratiquement impossible d'obtenir les résultats de laboratoire du médecin ou du CSSS.

Après quelques discussions, monsieur Morency et l'auteur de cet article ont alors décidé de mettre sur pied la CRA. Pour ce faire, une modification de la structure du réseau déjà en place était nécessaire. Le patient a le choix d'aller au CLSC, en clinique médicale ou au CSSS pour effectuer sa prise de sang. Le sang est alors apporté au CSSS de Beauce pour son analyse. Le résultat est transmis à un logiciel de laboratoire (Mediresult^{MD}). Le pharmacien communautaire a donc été intégré dans le réseau à la phase finale du processus, puisqu'il doit transmettre les résultats de la prise de sang à un pharmacien communautaire, à la place du médecin. Le pharmacien n'aura alors qu'à se servir de son expertise pour l'analyse des résultats.

À la suite de la modification du réseau, il fallait convaincre les pharmaciens communautaires de l'utilité d'un tel projet. Les discussions organisées par les pharmaciens ont été très ouvertes et fluides, et elles se tenaient mensuellement dans le cadre du club de lecture. Tous les pharmaciens (salariés, propriétaires, ainsi que ceux du CSSS ou du Centre d'hébergement et de soins de longue durée [CHSLD]) étaient présents à raison d'une rencontre par six semaines et étaient très motivés à participer à ce projet clinique de premier plan.

Un groupe de six pharmaciens (Johanne Desjardins, Sonia Picard, Julien Sylvain, Geneviève Coulombe, Richard Morency et l'auteur) a été formé pour préparer un cadre de référence, ou guide de travail, pour les pharmaciens. Imaginez que nous étions en 2003 et que nous n'avions guère entendu parler de la *Loi 90*¹. De plus, les pharmaciens communautaires manquaient de pratique dans l'ajustement des médicaments. Il fallait donc avoir un guide des plus complets possible (ajustements, interactions, gestion financière et doses supraphérapeutiques). Les collaborateurs de la CRA ont donné leur accord pour la publication des outils mis en place.

Résultats et discussion

Depuis maintenant cinq ans, les pharmaciens effectuent les suivis systématiques des RNI, l'ajustement des résultats obtenus et la prise des rendez-vous avec le CLSC pour l'obtention des tests suivants. Des 1200 patients

sous anticoagulant en Beauce, nous en avons pris en charge 850 dans les 35 pharmacies de la région.

Les pharmaciens devaient d'abord suivre une formation d'une demi-journée. Par la suite, ils s'inscrivaient au laboratoire du CSSS de Beauce pour obtenir l'autorisation de recevoir les résultats de RNI directement à la pharmacie avec le consentement préalable des patients. Si un patient préfère que ce soit le médecin qui s'occupe de l'ajustement, ce dernier continue alors de le suivre.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- 1) 10 450 RNI analysés par les pharmaciens par année ou 12,2 INR par patient et par an, y compris les résultats sous- et supraphérapeutiques et la désanticoagulation ;
- 2) l'efficacité clinique (définie par un résultat de RNI dans les écarts thérapeutiques) est passée de 45 % lorsque l'ajustement était effectué par un médecin à 70 % dans le cadre de la CRA. Ces résultats ont été obtenus par la comparaison des résultats de RNI des deux années précédant l'implantation du CRA (à l'aide du logiciel Médiresult^{MD}) avec les RNI obtenus annuellement par les pharmaciens à la suite du développement du projet. Cette amélioration de l'efficacité clinique se traduit en une diminution moyenne de 2400 prélèvements sanguins par année, soit une économie d'environ 20 000 \$/an pour le laboratoire du CSSS de Beauce ;
- 3) une diminution du temps d'exercice d'une infirmière en CLSC (visite à domicile pour les prises de sang) de 10 à 20 heures par semaine, soit une économie de 15 000 à 20 000 \$ par année ;
- 4) une économie pour la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) de 20 000 \$ en frais d'honoraires aux pharmaciens. En effet, l'ajustement des doses de warfarine par les pharmaciens a mené à une réduction du nombre d'ordonnances à exécuter, puisqu'il y a eu une diminution des modifications des posologies ;
- 5) 2612,5 heures par année d'économie de temps d'exercice d'un médecin (10 450 résultats de RNI multipliés par 15 minutes par intervention) ;
- 6) la satisfaction des patients. En effet, le fait que les pharmaciens s'informent de leur état de santé et les appellent à la maison est très apprécié dans un système où les patients sont souvent laissés à eux-mêmes.

Une évaluation de notre pratique pour mesurer les retombées possibles de la CRA sur l'incidence des hospitalisations, le nombre d'hémorragies, de même que le taux de mortalité serait intéressante à effectuer. Ce projet de recherche est en préparation. Toutefois, plusieurs études confirment d'ores et déjà qu'une clinique d'anticoagulothérapie permet une diminution :

- de 80 % des complications thromboemboliques⁵⁻¹⁶ ;
- de 77 % des saignements significatifs⁵⁻¹⁶ ;

Figure 1 : Ordonnance de suivi

ORDONNANCE DE CLINIQUE D'ANTICOAGULOTHÉRAPIE		
A. PARAMÈTRES DU CLIENT	Poids : _____ Kg	Taille : _____ cm
	Créatinine : _____	
B. ORDONNANCE Initier et ajuster la warfarine afin de maintenir le RNI à l'intérieur des paramètres en E		
C. EXCLUSION Les clients souffrant des pathologies suivantes sont exclus de la clinique d'anticoagulation		
- Syndrôme antiphospholipidiques, anticardiolipide ou anticoagulant lupique - Déficit en protéine C ou protéines S - Antécédent de chirurgie bariatrique (syndrome de l'intestin court) - Grossesse	- Histoire d'événement thrombotique sous anticoagulation adéquate - Traitement antinéoplasique actifs - Instabilité persistante du RNI - Éthylisme - Insuffisance rénale (cl de cr. < 30 ml/min)	
D. APPLICATION DE PROTOCOLE PARTICULIER		
☐ Protocole de désanticoagulation et de réanticoagulation en ambulatoire ☐ Protocole d'anticoagulation en ambulatoire		
E. PARAMÈTRES D'ANTICOAGULATION		
INDICATION (INTENTION THÉRAPEUTIQUE)	RNI visé	DURÉE PRÉVUE
☐ Traitement de la Thrombose veineuse ☐ Traitement de l'embolie Pulmonaire ☐ Prophylaxie ambulatoire de la thrombose veineuse ☐ Prothèse valvulaire biologiques ☐ Prothèse valvulaire Mécaniques ☐ Infarctus du myocarde ☐ Valvulopathie ☐ Fibrillation auriculaire ☐ Embolie systémique récurrente ☐ Cardioversion	☐ 2.0 – 3.0 ☐ autres (.....)	☐ 3 mois ☐ 6 mois ☐ 12 mois ☐ long terme ☐ Autre : _____
☐ Prothèses valvulaires mécaniques (risque élevé) ☐ Maintien perméabilité d'un accès vasculaire ☐ Autres : _____	☐ 2.5- 3.5 _____ _____	
Port de bas support requis : _____		
Pathologie associées : _____		
F. FACTEURS DE COMORBIDITÉS		
Facteurs thrombotiques	Risques de saignement	
Autres : _____		

Cl de cr : clairance de la créatinine ; cm : centimètre ; kg : kilogrammes ; RNI : ratio normalisé international

Verso →

Figure 1 : Ordonnance de suivi (suite)

G. HISTORIQUE PHARMACOLOGIQUE DE LA WARFARINE		
Doses actuelles de Warfarine :		
Historique de la Warfarine		
Date	Warfarine	Résultat de RNI

H. LE PHARMACIEN COMMUNIQUE AVEC LE MD LORSQUE :
• Présence de saignement mineur persistant ou de saignement majeur, • Valeur cible entre 2,0 -3,0 aviser si RNI < 1.8 et RNI > 5.0, • Valeur cible entre 2,5 -3,5 aviser si RNI < 2,2 et RNI > 5.0, • Éthylisme, instabilité persistante, non observance Autre : _____

Paramètres de communication du médecin

Nom du médecin traitant	No de téléphone	No de téléavertisseur	No de télécopieur

La durée de validité d'une ordonnance d'un md référant est de 21 jours

Médecin: _____	Date : _____ / _____ / _____
Signature : _____	

FORMULAIRE : 2	ORDONNANCE D'ANTICOAGULOTHÉRAPIE	(REV :2005-01-16)
----------------	----------------------------------	-------------------

Cl de cr : clairance de la créatinine ; cm : centimètre ; kg : kilogrammes ; RNI : ratio normalisé international

Figure 2 : Aide mémoire à l'enseignement

AIDE MÉMOIRE POUR L'ENSEIGNEMENT

MATIÈRE A ENSEIGNEMENT	Fait	Compris
1. Raison de l'anticoagulation et durée prévue,	☐	☐
2. Rôle des anticoagulants,	☐	☐
3. Posologie et horaire d'administration des médicaments,	☐	☐
4. Effets indésirables,	☐	☐
5. Précautions,	☐	☐
6. Interactions avec les médicaments prescrits et non prescrits,	☐	☐
7. Recommandations par rapport aux habitudes de vie : alcool, diète, travaux manuels dangereux, sports de contact, rasoirs, brosse à dents etc...	☐	☐
8. Quoi faire en cas de saignement, application d'une pression pendant au moins 10 minutes au site du saignement importance de l'observance,	☐	☐
9. Comment reconnaître les signes de saignement et que faire si présence de saignement,	☐	☐
10. Comment et quand contacter la clinique d'anticoagulothérapie ou son médecin,	☐	☐
11. Raison et importance des prélèvements sanguins pour les RNI,	☐	☐
12. Conservation des médicaments,	☐	☐
13. Importance d'aviser tous les professionnels de la santé de la prise d'anticoagulant,	☐	☐
14. Importance de porter sur soi une carte ou un bracelet précisant la prise d'un anticoagulant,	☐	☐
15. Façon d'utiliser le carnet d'anticoagulation	☐	☐
16. Remise des documents : fiche d'information sur la warfarine, liste des médicaments pouvant augmenter les risques de saignements, carnet d'anticoagulation, feuillet d'initiation sur une alimentation équilibrée en vitamine K, dépliant Médic-Alerte, code médicament.	☐	☐

RNI : ratio normalisé international

Figure 3 : Rapport au médecin

Nom de la pharmacie	RAPPORT DE CLINIQUE D'ANTICOAGULOTHÉRAPIE
	DATE :

CONFIDENTIEL

Cette télécopie contient des renseignements confidentiels. Si vous en prenez connaissance sans en être le destinataire, prenez avis que sa diffusion est interdite. Si vous avez reçu ce message par erreur, nous vous prions d'en aviser immédiatement l'expéditeur par téléphone.

IDENTIFICATION DU DESTINATAIRE	
À l'attention de	
Clinique médicale	
No. télécopieur	

IDENTIFICATION DU PATIENT	
Nom	
Adresse	
No. téléphone	
No. RAMQ	

RÉSULTAT OBTENU		
DATE DU TEST	HEURE	INR

DOSE UTILISÉE	
---------------	--

INTERVENTION FAITE
Suite au résultat, nous avons effectué les changements suivants :

COMMENTAIRES s'il y a lieu	
-------------------------------	--

PATIENT AVISÉ	☐ oui ☐ non
---------------	---

DATE DU PROCHAIN INR	
----------------------	--

No : numéro; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; INR : ratio normalisé international

- de 50 % des saignements fatals⁵⁻¹⁶ ;
- du risque thromboembolique de 53,8 événements pour 1000 clients par année à 6,6 pour 1000 clients par année⁷ ;
- du risque d'hémorragie de 56,6 événements pour 1000 clients par année à 15,8 événements pour 1000 clients par année⁷.

Si on extrapole les résultats des différentes recherches à l'environnement actuel, nous pouvons affirmer que, dans un cadre réaliste, des gains d'efficience de 1041 journées de travail sont possibles pour le CSSS de Beauce et que les économies engendrées seraient de l'ordre de 1 250 000 \$ pour l'ensemble de la région. Ce processus a été entrepris comme projet pilote et était donc gratuit pour le patient. De plus, nous voulions obtenir des données sur l'utilité et l'efficacité des services des pharmaciens dans un projet d'ajustement des doses auprès d'une population au Québec. Les coûts réels d'une telle clinique réseau se monteraient seulement de 115 000 \$ par année, soit environ 20 \$ par intervention effectuée par un pharmacien.

Conclusion

La CRA s'inscrit comme un projet novateur et d'avenir. Elle améliore de façon significative l'efficacité de la warfarine, et son fonctionnement en mode réseau assure aux patients une plus grande accessibilité. Elle offre des solutions réelles aux problèmes de pénurie qui frappent la plupart des professions. Le maillage entre les différents acteurs du milieu de la santé permet une meilleure gestion de la qualité et des risques. Le patient est donc en mesure de se rendre compte de la valeur ajoutée liée à la simplification des procédures, à l'amélioration de l'accessibilité aux services et de la qualité du service. Imaginez alors si l'activité de la clinique réseau pouvait s'étendre à la gestion et au suivi des maladies chroniques, telles que l'hypertension, le cholestérol et le diabète.

Pour toute correspondance :
Stéphane Côté
Pharmacie Grenier, Côté et associés
1855, 46^e Rue Nord
St-Joseph de Beauce (Québec) G5Z 1G7
Téléphone : 418 397-5522
Télécopieur : 418 397-5501
Courriel : stephane.c@cogocable.ca

Références

- Loi modifiant le Code des professions et d'autres dispositions législatives dans le domaine de la santé, L.Q. 2002, c. 33, art. 22. [en ligne] <http://www.canlii.org/fr/qc/legis/lois/lrq-c-p-10/derniere/lrq-c-p-10.html> (site visité le 11 juillet 2010).
- Morency R, Côte S, Desjardins J, Sylvain J, Picard S, Coulombe G. La clinique réseau d'anticoagulation : Cadre de référence 2005:1-28.
- Ferro LA, Marcrom RE, Garrelts L, Bennett, MS, Boyd EE, Eddinger L et coll. Collaborative practice agreements between pharmacists and physicians. *J Am Pharm Ass* 1998;38:655-65.
- Knowlton CH, Thomas OV, Williamson A, Gammaitoni AR, Kirchain WR, Buttar ML et coll. Establishing community pharmacy-based anticoagulation education and monitoring programs. *J Am Pharm Ass* 1999;39:368-74.
- Chiquette E, Amato MG, Bussey HL. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care. *Arch intern Med* 1998;158:1641-7.
- Ansell JE, Buttar ML, Thomas OV, Knowlton CH and Anticoagulation guideline Task force. Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. *Ann Pharmacother* 1997;31:604-15.
- Ansell JE, Hughes R. Evolving models of warfarin management: anticoagulation clinics, patient self-monitoring and patient management. *Am Heart J* 1996;132:1095-100.
- Poon IO, Lal L, Brown EN, Braun UK. The impact of pharmacist-managed oral anticoagulation therapy in older veterans. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:21-9.
- Foss MT, Schoch PH, Sintek CD. Efficient operation of high-volume anticoagulation clinic. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:443-9.
- Ernst ME, Brandt KB. Evaluation of 4 years of clinical pharmacist anticoagulation case management in a rural, private physician office. *J Am Pharm Assoc* 2003;43:630-6.
- Ellis RF, Stephens MA, Sharp GB. Evaluation of a pharmacy-managed warfarin-monitoring service to coordinate inpatient and outpatient therapy. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:387-94.
- Locke C, Ravnar SL, Patel R, Uchinozo JA. Reduction in warfarin adverse events requiring patient hospitalization after implementation of a pharmacist-managed anticoagulation service. *Pharmacotherapy* 2005;25:685-9.
- Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a Centralized Clinical Pharmacy Anticoagulation Service on the Outcomes of Anticoagulation Therapy. *Chest* 2005;127:1515-22.
- Dager WE, Branch JM, King JH, White RH, Quan RS, Musallam NA, et coll. Optimization of Inpatient Warfarin Therapy: Impact of Daily Consultation by a Pharmacist - Managed Anticoagulation Service. *Ann Pharmacother* 2000;34:567-72.
- Wilt VM, Gums JG, Ahmed OI, Moore LM. Outcome analysis of a pharmacist-managed anticoagulation service. *Pharmacotherapy* 1995;15:732-9.
- Airee A, Guirguis AB, Mohammad RA. Clinical outcomes and pharmacists' acceptance of a community hospital's anticoagulation management service utilizing decentralized clinical staff pharmacists. *Ann Pharmacother* 2009;43:621-8.

Objective: In Quebec, both an aging population and a shortage of physicians emphasize the need for follow-up of patients. This article discusses the implementation of an anticoagulation clinic by pharmacists in the Beauce region of Quebec.

Context: The anticoagulation clinic enables community pharmacists to follow and adjust the international normalized ratios of their patients. This service has shown itself to be useful in raising awareness about the role of the pharmacist as a front-line professional. As well as demonstrating the clinical benefits to the Chaudière-Appalaches population, the clinic also helps to considerably increase efficiency and promotes the development of a network of expertise.

Results: Since the implementation of the anticoagulation clinic, the clinical efficacy of warfarin has increased from 45%, when monitoring was traditionally done by physicians, to 70%, when monitoring was done by pharmacists. A decrease in health-related costs was also observed: a reduction of \$20,000 per year in laboratory costs for the Health and Social Service Centres, a decrease of 10-20 hours a week in CLSC nursing time (resulting in cost savings of \$15,000 to \$20,000 per year), an average reduction of 2612.5 hours for physicians, and savings in billing fees by pharmacists of \$20,000 for the Régie de l'assurance maladie du Québec.

Discussion: Cost savings were evaluated at \$1,250,000 for the entire Beauce region.

Conclusion: The anticoagulation clinic is an innovative project. Its implementation has resulted in a demonstrable improvement in the clinical performance of warfarin.

Key words: anticoagulation therapy, monitoring, adjustment, pharmacist

Mise à niveau du circuit du médicament au CHUM

Geneviève Cayer, Denis Bois

Résumé

Introduction : La prestation sécuritaire de soins repose sur un circuit du médicament optimal, et le recours à la distribution de médicaments en doses unitaires fait partie des stratégies reconnues depuis plusieurs décennies.

Problématique : Bien qu'il soit plus sécuritaire que le système de distribution traditionnel, le système de distribution en doses unitaires requiert davantage de ressources humaines et matérielles et augmente de façon importante la charge de travail des membres du département de pharmacie.

Résolution de la problématique : Forts de ce constat et d'une revue des principales lignes directrices sur le sujet, le chef du département de pharmacie et son équipe ont recommandé à la direction du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, en janvier 2003, de procéder à l'implantation d'un système unidose intégré à l'échelle des trois sites. Nous décrivons la mise à niveau du circuit du médicament dans trois sites d'un centre hospitalier universitaire. La solution technologique retenue comporte deux robots, deux carrousels, trois ensacheuses, 29 cabinets et 112 chariots de médicaments.

Conclusion : L'implantation s'est déroulée avec succès sur une période de 18 mois. Cet article décrit succinctement la démarche effectuée et la solution technologique déployée.

Mots clés : circuit du médicament, robot, carrousel, ensacheuse, cabinets automatisés décentralisés, chariots

Introduction

La prestation sécuritaire de soins repose sur un circuit du médicament optimal, et le recours à la distribution de médicaments en doses unitaires (c.-à-d. système unidose – SU) fait partie des stratégies reconnues depuis plusieurs décennies¹. Dans sa mise à jour de 2010 de la norme sur la gestion des médicaments, Agrément Canada reconnaît la pertinence de mettre en place un système de distribution unitaire quotidien, particulièrement pour les patients dont le séjour est de courte durée². Dans un énoncé de position sur la distribution des médicaments, publié en 2008, la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH) soutient la mise en place d'une distri-

bution unidose, notamment parce qu'elle permet la réduction des erreurs, la diminution de la charge de travail du personnel soignant, l'amélioration de la pharmacovigilance, la réduction des stocks et une meilleure adaptation à l'informatisation des processus³. Dans le rapport canadien sur la pharmacie hospitalière de 2007-2008, les personnes interrogées rapportent, dans une proportion de 64 %, avoir recours à un système centralisé de doses unitaires pour la distribution des médicaments aux patients en établissement de santé⁴.

Au Québec, un groupe d'experts en systèmes automatisés et robotisés de distribution des médicaments (SARDM) ont revu le circuit du médicament et proposé, dans un rapport synthèse, en 2005, l'introduction de différentes technologies afin de soutenir le circuit du médicament⁵. Bien qu'il soit plus sécuritaire que le système de distribution traditionnel, le SU requiert davantage de ressources humaines et matérielles et augmente de façon importante la charge de travail des membres du département de pharmacie.

Dès 2002, l'équipe du département de pharmacie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) mettait en marche un projet de mise à niveau du circuit du médicament, comportant un rehaussement technologique significatif de tout le système de distribution. L'objectif de cet article est de décrire la stratégie de mise à niveau du circuit du médicament au CHUM et le système mis en place.

Problématique

Le CHUM est un établissement universitaire de 1039 lits répartis en trois sites, soit l'Hôpital Notre-Dame, l'Hôpital Saint-Luc et l'Hôtel-Dieu de Montréal. Chaque site comporte un département de pharmacie. Préalablement à la mise en place de ce projet, l'Hôtel-Dieu et l'Hôpital Saint-Luc avaient recours à un système multidose partiellement robotisé avec le recours à une ensacheuse (ATC-212^{MD}, Baxter) pour la distribution du renouvellement des services de médicaments, tandis que l'Hôpital Notre-Dame avait recours à un système unidose non robotisé. Dans les trois cas, le personnel technique effec-

Geneviève Cayer, B.Pharm., M.Sc., MBA, est pharmacienne et adjointe en innovation et services pharmaceutiques au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Denis Bois, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien et chef du Département de pharmacie au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

tuait manuellement la distribution des premières doses. Aux unités de soins, les médicaments distribués au nom des patients étaient entreposés dans des casiers et, faute d'espace, ces casiers pouvaient contenir simultanément les médicaments de plusieurs patients.

Une étude maison réalisée en 2001 a démontré que le temps investi par le personnel infirmier dans le processus du circuit du médicament à l'étage (c.-à-d. planification, préparation et administration des doses) représentait 21 % de leurs activités. Outre le fait qu'il s'agit d'une importante portion de temps consacrée aux soins indirects des patients, l'étude a démontré plusieurs problèmes liés au circuit, notamment la préparation de doses de médicaments de plusieurs patients à la fois, l'utilisation inappropriée de la feuille d'administration des médicaments, l'identification inadéquate de certaines doses, etc.

Résolution de la problématique

Forts de ce constat et d'une revue des principales lignes directrices sur le sujet, le chef du département de pharmacie et son équipe ont recommandé à la direction du CHUM, en janvier 2003, de procéder à l'implantation d'un système unidose intégré à l'échelle des trois sites. À partir du profil des patients, des unités de soins, des ordonnances et des transactions liés aux médicaments, un plan d'affaire a été développé et présenté à l'Agence de santé et de services sociaux de Montréal en mai 2003. À partir du plan d'affaire, un cahier des charges a été développé afin de procéder à un appel d'offres public. À partir de l'analyse des soumissions conformes reçues, McKesson Canada a été désigné comme attributaire pour le rehaussement technologique du circuit du médicament au printemps 2005.

Objectifs de la démarche

Les objectifs de la mise à niveau proposée du circuit du médicament du CHUM sont : a) accroître la sécurité du circuit du médicament et améliorer la qualité des soins aux patients, b) augmenter l'efficacité du circuit du médicament, c) réduire la charge de travail du personnel soignant compte tenu de la pénurie, d) utiliser de façon optimale les compétences des différents acteurs, e) se conformer aux lignes directrices (c.-à-d. Agrément Canada, ordres professionnels). Ces objectifs ne peuvent être atteints sans une réingénierie complète des processus, tant à la pharmacie qu'aux unités de soins.

Solution technologique proposée

Après une analyse approfondie et compte tenu des lieux physiques et des activités en place, deux solutions ont été retenues en janvier 2006, soit le trio robot/carrousel/ensacheuse à l'Hôpital Notre-Dame et à Saint-Luc et un duo ensacheuse/étagère intelligente à l'Hôtel-Dieu⁶⁻⁸. Le robot permet un assemblage automatisé de toutes les doses orales et parentérales par tiroir-patient. Le carrousel complète le robot en permettant une pige manuelle avec code-barres et signal lumineux. L'étagère intelligente offre un processus équivalent au carrousel sans l'économie d'espace et le déplacement dynamique de la tablette appropriée que permet le carrousel. De plus, la solution retenue comporte 29 cabinets automatisés décentralisés pour les unités de soins critiques (c.-à-d. soins intensifs et urgences) et 112 chariots de médicaments pour les 32 unités de soins des trois sites^{9,10}. La solution retenue représente un investissement de plus de 6,5 millions de dollars pour le traitement de plus de 4000 ordonnances chaque jour¹¹. La figure 1 illustre le profil de l'équipe et certains équipements retenus. Le

Tableau I : *Profil des technologies utilisées et des activités du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2010*

Variables	Hôpital Notre-Dame	Hôpital Saint-Luc	Hôpital Hôtel-Dieu
Profil des technologies utilisées dans le circuit du médicament			
Robot	Robot-Rx ^{MD}	Robot-Rx ^{MD}	Aucun
Carrousel	MedCarousel ^{MD}	MedCarousel ^{MD}	Aucun
Ensacheuse	Pacmed ^{MD}	Pacmed ^{MD}	Pacmed ^{MD}
Étagère intelligente	Aucun	Aucun	Intellishelf ^{MD}
Cabinets	13 AcuDose-Rx ^{MD}	8 AcuDose-Rx ^{MD}	8 AcuDose-Rx ^{MD}
Chariots	51 Acute Care Cart ^{MD}	36 Acute Care Cart ^{MD}	25 Acute Care Cart ^{MD}
Profil des activités du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2010			
Nombre d'admissions	11 069	13 938	8 278
Nombre de doses achetées prêtes à l'usage (excepté les doses préparées par la pharmacie)	~ 2 000 000	~ 1 500 000	~ 1 500 000

Figure 1 : Profil de l'équipe et de certains équipements CHUM : Hôpital Saint-Luc



tableau illustre le profil des technologies utilisées et des volumes d'activités du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2010.

Réaménagements physiques

À partir des solutions technologiques proposées, nous avons reconnu la nécessité de procéder à un réaménagement physique des départements de pharmacie des trois sites. Une fois l'analyse des processus et des équipements terminée, des plans et devis ont été préparés, et les travaux ont été réalisés de décembre 2006 à septembre 2007 sans interruption des opérations habituelles. En ce qui concerne les unités de soins, des réaménagements physiques mineurs ont été requis, particulièrement pour l'installation des cabinets automatisés décentralisés.

Stratégie d'implantation

Afin de soutenir ce projet d'envergure, nous avons élaboré une stratégie d'implantation soutenue par un comité directeur (c.-à-d. en présence des directeurs suivants : Direction des finances (DF), Direction des services hospitaliers (DSH), Direction des soins infirmiers (DSI), Direction des ressources technologiques (DRT), Direction des services techniques (DST) et chef de département de pharmacie), un comité de coordination (c.-à-d. avec la présence d'un représentant des directions suivantes : DSH, DSI, DRT, DST, Direction des regroupements de clientèles, Direction des ressources humaines, Génie biomédical et de pharmacie et au moins un représentant du fournisseur) et un comité d'implantation (composé de 10 personnes, dont un pharmacien, un assistant technique en pharmacie et une infirmière par site). À titre d'exemple, les comités directeur, de coordination et d'implantation se sont réunis respectivement 2, 30 et 60 fois tout au long du projet.

Parmi les conditions de succès identifiées, le projet devait reposer sur un leadership fort de la part de la pharmacie et des soins infirmiers. Ainsi, un chargé de projet de chaque secteur a été nommé et a œuvré tout au long du projet. La direction des ressources humaines a contribué à la stratégie d'implantation en fournissant des experts (c.-à-d. conseillère en développement organisationnel, conseillère en gestion du changement, expert en révision de processus). Des visites de sites externes ont été effectuées par les membres du comité d'implantation, notamment au Centre hospitalier affilié de Québec et au Centre hospitalier régional de Trois-Rivières, où la même solution technologique était déjà implantée.

Afin de permettre à chaque site d'assumer un leadership dans le projet et une appropriation des technologies et du changement, des responsabilités distinctes ont été octroyées à chacun en regard de certains processus et de certaines technologies. Ainsi, l'Hôpital Saint-Luc était responsable d'implanter le trio robot/carrousel/en-sacheuse utilisé pour le renouvellement du service quotidien des doses unitaires de médicaments (reservices) tandis que l'Hôpital Notre-Dame était responsable d'implanter le même trio pour la distribution des premières doses; parallèlement, l'Hôtel-Dieu était responsable d'implanter les cabinets automatisés décentralisés. Dans chacun des cas, une unité de soins type était choisie pour l'arrimage des changements opérés à la pharmacie à ceux de l'unité de soins, la mise en place d'une stratégie efficace de formation, le suivi des opérations et des outils requis.

Implantation

Au terme des travaux de réaménagement, McKesson a procédé, durant deux semaines, à l'installation de deux robots, de deux carrousels et de trois ensacheuses. Parallèlement, Lyonville a procédé à la livraison de 112 chariots de médicaments, dont la livraison à l'étage et l'installation ont été réalisées par l'équipe d'implantation lors du déploiement progressif aux unités de soins.

Un projet pilote s'étendant sur quatre mois (de mai à septembre 2007) a été réalisé au site Saint-Luc pour la robotisation du reservice des médicaments de l'unité de greffe hépatique (c.-à-d. 9^e ouest). À partir des ordonnances validées, les doses de médicaments à resservir en quantité correspondant à 24 heures de traitement sont dispensées quotidiennement par le tandem robot-carrousel de 7 h 30 à 15 h et sont livrées à 15 h par chariot de transfert à toutes les unités de soins. Tous les médicaments servis sont ensachés unitairement et identifiés par un code barre.

Une fois la période de rodage terminée, le système a été déployé progressivement sur une période de huit mois au site Saint-Luc (10 unités, achevés en janvier 2008), de neuf mois au site Notre-Dame (13 unités, de septembre 2007 à avril 2008) et de cinq mois au site Hôtel-Dieu (8 unités, février 2008 à juin 2008). Lors de chaque déploiement, le personnel infirmier des trois quarts de travail a reçu une formation, dont une revue des bonnes pratiques liées à la planification, à la préparation et à l'administration des médicaments à l'étage. Cette démarche a été grandement facilitée par la présence d'infirmières-coach disponible sur place afin de répondre aux questions et agir à titre de « gardien des processus ».

En ce qui concerne les premières doses, des difficultés informatiques nous ont obligés à déplacer le projet pilote au site Saint-Luc. À partir des ordonnances validées, les doses de médicaments à servir une première fois sont dispensées par le tandem robot-carrousel dans un système d'enveloppes de 8 h à 22 h et sont livrées par le messenger de la pharmacie aux unités de soins. L'implantation des premières doses s'est déroulée plus rapidement et a été achevée en avril 2008 aux sites Saint-Luc et Notre-Dame.

En ce qui concerne les cabinets automatisés décentralisés, un projet pilote d'un mois (novembre 2007) a été réalisé à l'unité des soins intensifs et à l'unité coronarienne de l'Hôtel-Dieu. Le projet a été réalisé après l'importation des données requises, la détermination des modalités de fonctionnement et la formation du personnel à la pharmacie et aux unités de soins. L'implantation des cabinets automatisés décentralisés a été achevée en janvier 2008 au site Hôtel-Dieu (5 mois), en avril 2008 au site Saint-Luc (8 mois) et en septembre 2008 au site Notre-Dame (9 mois).

Gestion du changement et certification

Afin d'assurer une gestion adéquate du changement, plusieurs stratégies ont été utilisées, notamment des réunions d'équipes régulières, une présence marquée sur le terrain avec les utilisateurs de chacun des trois quarts de travail, une résolution rapide des problématiques et des irritants et un soutien constant de la part du fournisseur. La robotisation remplaçant partiellement le travail humain, l'équipe d'implantation a investi beaucoup de temps en rencontres et en gestion du changement pour que les solutions implantées soient comprises et acceptées de tous. La réingénierie des processus est susceptible de modifier les tâches et de causer un déplacement de certaines tâches d'un quart de travail à l'autre. Des ajustements ont dû être faits tant aux unités de soins qu'à la pharmacie.

Au terme de chaque implantation à l'étage, une évaluation de la pratique des soins infirmiers était réalisée par les infirmières de l'équipe d'implantation, et une certification, attestée par une plaque affichée au poste de soins, était remise à chaque équipe lorsque l'audit de conformité était satisfaisant. En outre, le comité d'implantation a mis en place un plan de communication comportant la création d'un logo et d'une épinglette représentant le projet, la mise en place d'un concours « Baptisez votre robot » (les robots s'appellent Ulysse et Samuel), le recours à des bannières, une fête marquant le passage de chaque étape clef par l'organisation de pauses de reconnaissance (gâteaux et café) et par des soirées de gala de reconnaissance.

Autres retombées du projet

Outre l'implantation de la solution technologique retenue, le projet a permis la création d'un comité interprofessionnel permanent du circuit du médicament, la centralisation des activités d'approvisionnement en médicaments du département de pharmacie et une réorganisation du travail permettant la libération de ressources en assistance technique en soutien à la recherche en oncologie, à la satellite des soins intensifs et au triage à l'urgence.

Conclusion

Nous décrivons la mise à niveau du circuit du médicament dans un centre hospitalier universitaire, touchant trois sites. La solution technologique retenue comporte deux robots, deux carrousels, trois ensacheuses, 29 cabinets et 112 chariots de médicaments. L'implantation s'est déroulée avec succès sur une période de 18 mois. Cet article décrit succinctement la démarche effectuée et la solution technologique déployée.

Pour toute correspondance :
Denis Bois
Département de pharmacie
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
1058, rue Saint-Denis
Montréal (Québec) H2X 3J4
Téléphone : 514 890-8000, poste 36163
Télécopieur : 514 412-7381
Courriel : denis.bois.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Schnell BR. A study of unit-dose drug distribution in four Canadian hospitals. *Can J Hosp Pharm* 1976;29:85-90.
2. Agrément Canada. Norme sur la gestion des médicaments. Critères 13.1-13.5. [en ligne] <http://www.accreditation.ca/> (site visité le 2 juillet 2010).
3. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Distribution des médicaments : énoncé sur les produits unidoses et les additifs intraveineux (2008). [en ligne] http://www.cshp.ca/dms/dmsView/1_S_Unit_Dose_FR_2008.pdf (site visité le 2 juillet 2010).
4. Hall K, Harding J, Lefebvre P, Bussières JF, Babich M, McGregor P et coll. Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 2007-2008. [en ligne] <http://www.lillyhospitalsurvey.ca> (site visité le 2 juillet 2010).
5. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Rapport – Les systèmes automatisés et robotisés utilisés pour la distribution des médicaments en établissements de santé. [en ligne] <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/publication.nsf/4b1768b3f849519c852568fd0061480d/0582d5ecaf1885f6852570a500694f8e?OpenDocument> (site visité le 2 juillet 2010). 6. Mckesson Canada – Robot Rx. [en ligne] <http://www.mckesson.ca/documents/businessFr/Automation/Robot-Rx.pdf> (site visité le 2 juillet 2010).
7. Mckesson Canada – Medcarousel. [en ligne] <http://www.mckesson.ca/documents/businessFr/Automation/MedCarousel.pdf> (site visité le 2 juillet 2010).
8. Mckesson Canada – Pacmed. [en ligne] <http://www.mckesson.ca/documents/businessFr/Automation/PACMED.pdf> (site visité le 2 juillet 2010).
9. Mckesson Canada – Acudose-Rx. [en ligne] <http://www.mckesson.ca/documents/businessFr/Automation/AcuDose-Rx.pdf> (site visité le 2 juillet 2010).
10. Lyonville – Acute care carts. [en ligne] <http://www.lionville.com/carts.html> (site visité le 2 juillet 2010).
11. Lacoursière A. Des robots qui distribuent des médicaments. *Cyberpresse* 26 mars 2009. [en ligne] <http://www.cyberpresse.ca/actualites/quebec-canada/sante/200903/26/01-840346-des-robots-qui-distribuent-des-medicaments.php> (site visité le 2 juillet 2010).

Introduction: Safe delivery of care depends on an optimal medication use process. Recourse to unit dose drug distribution has been a recognized strategy for several decades.

Problem: Although safer than the traditional system of distribution, unit dose distribution requires more human and material resources and significantly increases the work load of pharmacy department personnel.

Problem solution: Based on this principle and with a review of guidelines on the subject, the pharmacy department head and his team in January 2003 recommended that the Centre hospitalier de l'Université de Montréal management proceed with implementation of the unit dose system on all three of its sites. We describe the upgrade of the medication use process in three sites of a university health centre. The technological solution chosen consisted of two robots, two carousels, three packaging machines, 29 cabinets, and 112 medication carts.

Conclusion: Implementation was successfully achieved over a period of 18 months. This article concisely describes the process and the selected technological solution.

Key words: medication use process, robot, carousel, packaging machine, decentralized automated cabinets, carts.

Une pharmacienne responsable du processus d'agrément à l'Hôpital général juif

Jocelyne Pepin

Résumé

Objectif : Décrire le rôle de coordonnatrice du Programme d'agrément au sein d'un centre hospitalier et les étapes requises pour se préparer à la visite d'Agrément Canada.

Mise en contexte : Depuis plusieurs années, les pharmaciens de l'Hôpital général juif participent aux activités des comités d'amélioration de la qualité et à l'agrément. Bien que les activités de ces pharmaciens soient orientées vers les normes et les pratiques relatives à l'utilisation des médicaments, ils peuvent être sollicités à participer au processus d'agrément pour l'ensemble de l'établissement. Cet article présente l'expérience d'une pharmacienne ayant participé à la coordination et à la préparation de son établissement pour l'agrément.

Conclusion : Le rôle de coordonnatrice exige temps, dévouement et énergie. Cette fonction nécessite d'excellentes aptitudes de mobilisation des collaborateurs et également des aptitudes à travailler en équipe. Cette expérience permet de mieux connaître le système de soins, les acteurs du milieu et leur rôle au sein de ce système.

Mots clés : agrément, pratiques organisationnelles requises, plan d'amélioration du rendement, amélioration de la qualité

Introduction et mise en contexte

Depuis la création des comités pour l'amélioration continue de la qualité au début des années 1990, les pharmaciens de l'Hôpital général juif ont toujours été engagés dans le processus d'agrément. Mon engagement, d'abord comme membre de l'équipe de médecine et ensuite de par mon expérience très positive à titre de coprésidente de ce comité en 2006, m'a amenée à accepter le poste de coordonnatrice du processus d'agrément pour l'ensemble de l'Hôpital pour l'exercice 2009.

L'application du nouveau processus, nommé Qmentum, exigé par Agrément Canada, a représenté un défi de taille¹. D'abord, il a fallu le comprendre, puis l'enseigner et enfin dresser un plan stratégique et un échéancier serré pour réussir à mobiliser 21 équipes et 4800 personnes. Mener à bien un exercice d'agrément pour un grand centre demande une ouverture d'esprit, beaucoup de dynamisme et de disponibilité de la part

de toutes les équipes concernées. Tout professionnel de la santé qui veut relever un défi de cette ampleur doit aimer passionnément les domaines de la qualité des soins et services et de la gestion des risques et avoir un puissant désir de connaître les enjeux et les défis de tous les secteurs du centre hospitalier.

Description de l'expérience et discussion

Au début des années 1990, l'Hôpital général juif, comme plusieurs autres centres hospitaliers a dû s'adapter à un nouveau concept, l'amélioration continue de la qualité. Tous les pharmaciens de l'Hôpital général juif ont participé au processus de formation des groupes de travail. Ces équipes sont par la suite devenues les équipes d'agrément.

À l'invitation des co-directeurs du Programme de la qualité, avec l'appui de la pharmacienne en chef et grâce à mon expérience positive comme membre de l'équipe de médecine de 1990 à 2003 et comme coprésidente en 2006, j'ai été amenée à accepter le poste de coordonnatrice en vue de la visite d'Agrément Canada de novembre 2009.

Étapes du processus d'agrément

1. Planification et échéancier

Qmentum étant un processus long et complexe, une saine planification a été requise au départ de même que l'établissement d'un échéancier serré¹. Certaines équipes étaient déjà en place, mais plusieurs autres ont dû être créées pour répondre aux normes requises. Les directeurs des divers départements ont procédé au choix des coprésidents d'équipes. Après une séance de formation, les coprésidents d'équipes ont reçu comme premier mandat de choisir les membres de leur équipe en fonction des normes requises pour leur secteur. Une période de deux mois leur a été allouée pour mener à bien ce processus.

Jocelyne Pepin, B.Pharm., MS.c., est pharmacienne et adjointe au chef du département de pharmacie à l'Hôpital général juif de Montréal

2. Questionnaires

Chaque chef d'équipe devait ensuite distribuer à ses membres et collaborateurs des questionnaires ciblant la qualité du service dans leur secteur d'activité. De plus, deux autres questionnaires, l'un portant sur la qualité de vie au travail et l'autre sur la culture de la sécurité dans l'établissement, ont été distribués. Environ la moitié des questionnaires remis ont été remplis directement sur le site web d'Agrément Canada. Les autres l'ont été sur papier et introduits dans le site web par une assistante administrative. Afin de mettre en valeur le processus et d'aider toutes les équipes à atteindre leurs objectifs, une semaine intensive d'autoévaluation a été organisée. Plusieurs postes informatiques ont été installés dans un endroit public et très passant, et des mesures incitatives ont été prises, comme des prix à gagner. Les résultats se sont révélés très positifs. Les membres du conseil d'administration ont tous répondu directement dans le site web aux deux questionnaires destinés à l'équipe de gouvernance durable.

3. Plan d'amélioration de la qualité du rendement

À la fin septembre, l'équipe de gouvernance a reçu ses résultats, et à la mi-novembre, la plupart des autres équipes ont reçu les leurs. Certaines équipes ont demandé une période plus longue au départ pour réussir à atteindre leur objectif. Leurs résultats ont été disponibles le 1^{er} janvier. Nous avons rencontré toutes les équipes afin d'expliquer ces résultats à l'aide de drapeaux, dont les différentes couleurs indiquaient les priorités.

4. Plan d'action

Chaque équipe a été invitée à revoir les résultats et à mettre en place un plan d'action en fonction des drapeaux rouges, prioritaires ou non, des drapeaux jaunes prioritaires et des pratiques organisationnelles requises s'appliquant à leur secteur d'activités.

5. Pratiques organisationnelles requises

Les personnes ou groupes responsables de chacune de ces pratiques organisationnelles requises (POR) ont établi un plan d'action soit pour revoir et évaluer les pratiques ou pour mettre en place ces nouvelles pratiques. Sur le lecteur réseau S:\ un fichier intitulé *Accreditation 2009* a été créé et toute l'information ainsi que les liens pertinents ont été ajoutés et mis à jour pour chacune de ces POR. Tout le personnel avait accès à ce site. Au printemps, deux sessions d'information sur les POR ont été organisées pour informer tous les chefs d'équipe et les membres des équipes d'agrément afin qu'ils soient tous à jour.

Pour accroître les connaissances de l'ensemble du personnel hospitalier portant sur le processus d'agrément

et sur chacune des POR, des documents en anglais et en français, « L'agrément cette semaine » et « *Accreditation this Week* » ont été publiés hebdomadairement pendant les 25 semaines qui précédaient l'agrément et la semaine suivant la visite. Une ou deux POR y étaient présentées par les responsables, et une section « Questions de la semaine » était ajoutée au bas du document. Ces questions portaient directement sur la ou les POR présentées et étaient destinées à un large auditoire. De plus, à partir de la dixième semaine, un second document, publié dans les deux langues, comportait des suggestions de réponses aux questions de la semaine. Toutes les éditions étaient disponibles à tout le monde dans le fichier de l'agrément.

6. Preuves

Toutes les équipes ont été invitées à compléter l'information dans le site web pour soumettre les preuves des actions posées. Toutes les entrées ont été revues et corrigées avant l'envoi final.

7. Stratégies de communication

Traditionnellement, la préparation pour la visite d'Agrément se faisait uniquement par des équipes. Le nouveau processus Qmentum nous incite à l'étendre à tout le personnel hospitalier¹. Une bonne stratégie de communication s'avère donc essentielle. Des rencontres mensuelles au moment de la mise en place du processus, et ensuite toutes les deux semaines, ont été organisées avec tous les chefs d'équipe. Une mise à jour des projets et stratégies entourant les pratiques organisationnelles requises ainsi que le processus y étaient présentés et discutés. De plus, un comité restreint d'experts, formé du directeur des services professionnels, de la directrice des soins infirmiers, de membres du Programme de la qualité m'a grandement aidée à mettre en place les stratégies nécessaires au projet.

Un fichier *Accreditation 2009* a été créé dans le lecteur réseau S:\ de même qu'un site Internet. Plusieurs articles ont été écrits pour le Pulse, outil de communication utilisé à l'interne et distribué à tout le personnel. Un article a aussi paru dans le *Benjamin Franklin Newsletter*, outil de communication interne et externe de l'Hôpital général juif. De plus, comme nous l'avons mentionné précédemment, un document d'information portant sur chacune des pratiques organisationnelles requises a été publié hebdomadairement pendant 25 semaines avant la visite et une semaine après la visite. La version électronique de ces documents était annoncée toutes les semaines dans *Coup d'œil*, outil de communication informatique. De courts messages destinés à tous ont aussi été ajoutés sur toutes les télévisions et, dans les dernières semaines, des affiches créées par le département des Relations publiques ont été placées près de tous les ascenseurs.

Plusieurs présentations ont été faites à divers groupes ciblés, tels les bénévoles, les préposés aux bénéficiaires, mais également à tous les membres des équipes d'agrément, à plusieurs comités des soins infirmiers et médicaux. Une mise à jour a été faite aux membres du conseil d'administration à chacune des réunions. De plus, introduite quelques mois avant la visite, une courte mise à jour a été faite lors de chacune des réunions du comité exécutif.

Une représentante d'Agrément Canada a été invitée à mi-parcours pour présenter les critères d'Agrément Canada et répondre aux questions des chefs et membres d'équipe et des membres du comité d'experts. Une vidéo montrant la méthode des traceurs, mode d'évaluation des visiteurs d'Agrément Canada, a été distribuée à toutes les équipes pour être visionnée par le plus grand nombre d'employés possible.

8. Préparation pour la visite

En plus de toute la stratégie de communication mise en place pour informer le personnel hospitalier, des visites simulées ont été organisées quatre à six semaines avant la date d'évaluation prévue dans la plupart des secteurs. Une formation préalable avait été donnée aux professionnels intéressés à jouer le rôle de visiteur. Une grille d'évaluation adaptée aux différents secteurs d'activité a permis aux responsables d'évaluer les forces et faiblesses de chacun et de mettre en place des mesures appropriées. De plus, certaines équipes ont développé d'autres initiatives de communication, telles que les olympiades organisées par le département de l'urgence, les ateliers d'information mis en place par le département de chirurgie et les multiples séances d'information données au personnel de la pharmacie. Des séances de préparation à la visite ont aussi été organisées pour l'équipe administrative et les membres du conseil d'administration. Une consultante externe, agissant comme chef de visite pour Agrément Canada, a participé à un exercice de simulation de visite avec le groupe administratif. En plus de préparer le personnel, nous avons dû aussi penser à la logistique pour la réservation des salles, l'installation du matériel informatique, l'accès des visiteurs à divers sites, la préparation de tous les documents requis, et bien davantage.

9. Visite d'Agrément

La visite d'Agrément s'est déroulée du 1^{er} au 5 novembre 2009. Plutôt que de désigner certaines personnes pour jouer le rôle d'accompagnateurs, les chefs d'équipes étaient responsables de venir chercher les visiteurs à leur salle de travail pour les mener au secteur correspondant à leur spécialité et les ramener à la fin de la visite ou encore les mener au secteur suivant. Cette rencontre permettait une discussion informelle et personnalisée entre les membres du personnel et les

représentants d'Agrément Canada. Tous ont grandement apprécié cette façon de faire.

10. Postagrément

Une version préliminaire du rapport d'agrément a été laissée au directeur général le dernier jour de la visite. Le rapport final a été disponible environ deux semaines après la visite de même que la décision du comité d'Agrément Canada. Certaines conditions devant être remplies pour avril et octobre 2010 ont été émises. Chaque équipe ayant reçu une ou plusieurs conditions à remplir s'est remise au travail pour instaurer les mesures appropriées. Toutes les équipes doivent maintenir leurs activités portant sur l'évaluation des pratiques organisationnelles requises en prévision de la prochaine visite.

Un formulaire d'évaluation du processus d'agrément a été envoyé aux chefs et aux membres des équipes. Les résultats sont encourageants. En dépit de tout le travail accompli par les participants, 40 des 42 personnes ayant répondu à ce jour affirment qu'elles sont prêtes à poursuivre le travail et à reprendre l'expérience pour 2012. Quelques semaines après la visite, un évènement spécial a été organisé pour remercier les membres du personnel et plus particulièrement les chefs et membres des équipes d'agrément.

Conclusion

La responsabilité du processus d'agrément pour un grand centre hospitalier requiert beaucoup de temps, de dévouement et d'énergie. Réussir à mobiliser de manière dynamique autant de gens ne peut se faire qu'avec une équipe extrêmement motivée et active et avec l'appui inconditionnel de la direction du centre hospitalier. Professionnellement, cette expérience m'a permis une incursion dans tous les secteurs d'activité, une connaissance approfondie du système et surtout une reconnaissance incroyable de la part du milieu.

Pour toute correspondance :

Jocelyne Pepin

Adjointe, Département de pharmacie

Hôpital général juif

3755, chemin de la Côte-Ste-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1E2

Téléphone : 514 340-8217

Télécopieur : 514 340-8201

Courriel : jpepin@phar.jgh.mcgill.ca

Référence

1. Agrément Canada. Programme Qmentum. [En ligne] <http://www.accreditation.ca/programmes-d-agrements/qmentum/> (site visité le 30 juin 2010).

Objective: To describe the role of the coordinator in the hospital accreditation program and the required steps in preparing for the Accreditation Canada visit.

Context: For several years, pharmacists at the Jewish General Hospital have been participating in the activities of the quality improvement and accreditation committees. Although the pharmacists' activities are focused on standards and practices related to medication use, pharmacists can also be asked to participate in the accreditation process for the institution as a whole. This article presents the experience of one pharmacist who was involved in leading the preparation of her establishment for accreditation.

Conclusion: The role of the coordinator demands time, dedication, and energy. This work calls for strong aptitudes for teamwork and motivational leadership of all collaborators. The experience results in a better understanding of the healthcare system and of the workplace actors at its centre.

Key words: accreditation, required organizational practices, plan for improvement of organizational performance, quality improvement

Le mofétilmycophénolate : un nouvel agent tératogène?

Lyne Tardif, Maryse Bernard

Mots-clés : mofétilmycophénolate, acide mycophénolique, tératogénicité, anomalies congénitales, embryopathie, grossesse

Exposé de la question

Avec le développement de thérapies immunosuppressives efficaces, il est possible que des femmes ayant reçu une transplantation d'organe puissent envisager une grossesse sans compromettre leur condition médicale ni la santé de leurs futurs enfants^{1,2}. Le mofétilmycophénolate (MMF) est indiqué pour la prévention du rejet des greffes solides et fait aussi partie des agents utilisés pour le traitement de certaines maladies auto-immunes³. Cependant, plusieurs notifications de cas récentes ont sonné l'alarme quant au risque tératogène potentiel de cet agent immunosuppresseur. Quelles sont donc les données appuyant ce potentiel tératogène, et comment pouvons-nous conseiller une patiente traitée avec du MMF, qui planifie une grossesse?

Pharmacologie et données animales

À la suite de son administration, le mofétilmycophénolate est hydrolysé en acide mycophénolique (AMP), son métabolite actif³. L'AMP est un puissant inhibiteur sélectif de l'inosine-monophosphate déshydrogénase, qui inhibe la voie de synthèse de la guanosine, une purine nécessaire à l'activation et à la prolifération des lymphocytes T et B³.

Diverses malformations ont été observées lors de l'administration de mofétilmycophénolate à des rats et à des lapins à des doses n'excédant pas les doses humaines employées lors de transplantations rénales (basées sur la surface corporelle). Parmi ces malformations, on note l'agnathie (sous-développement de la mâchoire), l'anophthalmie (absence d'yeux), l'agénésie rénale ainsi que des hernies ombilicales et diaphragmatiques. Les malformations rapportées sont survenues sans que des signes de toxicité maternelle n'aient été décelés^{4,5}.

Utilisation du MMF chez l'humain

Le transfert placentaire de l'AMP a été décrit dans une notification de cas : des niveaux thérapeutiques du médicament ont été mesurés à la naissance chez un enfant dont la mère avait pris du MMF pendant toute sa grossesse⁶. Chez l'humain, l'expérience quant à l'utilisation du MMF durant la grossesse est limitée. Il existe des notifications de cas de naissances normales et anormales

avec l'usage de ce médicament par les femmes enceintes. L'issue de 122 grossesses est exposée au MMF^{2,7,8-11}. Les données actuelles proviennent principalement de femmes transplantées ayant été exposées au médicament alors que la grossesse n'était pas connue. Parmi les cas rapportés, la durée d'exposition, les doses employées ainsi que les autres médicaments pris en concomitance sont variables. Certains de ces médicaments, tels que la prednisone, comportent d'ailleurs eux-mêmes un risque tératogène⁸.

Un modèle spécifique d'anomalies

À ce jour, on compte 16 notifications de cas publiées, rapportant des malformations majeures avec l'utilisation du MMF. Tous les cas impliquent une exposition au moins durant le premier trimestre et parfois tout au long de la grossesse. Les malformations rapportées se résument en un phénotype comportant de la microtie (aplasie du pavillon de l'oreille) (10/16), une atteinte du canal auditif (7/16), une atteinte oculaire (6/16), une fente labiale et palatine (8/16), de l'hypertélorisme oculaire (3/16), une anomalie rénale (3/16) ou cardiaque (5/16)^{8-10,12,13}. Ce phénotype est d'ailleurs similaire à celui observé lors des études animales. Il est important de préciser que certaines des femmes ayant donné naissance à un enfant présentant des malformations alors qu'elles étaient sous MMF ont également donné naissance à un enfant en bonne santé alors qu'elles ne prenaient pas ce médicament.

Le registre post commercialisation de la compagnie Roche fait état de 77 grossesses exposées au MMF (trimestre d'exposition non précisé). On y rapporte 14 malformations majeures, telles que des anomalies oculaires, rénales, cardiaques et des fentes labiales et palatines⁵. Le registre américain de transplantation, le *National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR)*, fait état de 33 grossesses exposées au MMF chez 24 femmes transplantées (trimestre d'exposition non précisé) et rapporte quatre malformations majeures^{2,5,11}. Il est fort probable qu'il y ait chevauchement entre les cas de ces registres et les notifications mentionnées précédemment. Les taux augmentés d'avortements spontanés, de pertes fœtales

Lyne Tardif, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CHU Sainte-Justine

Maryse Bernard, B.Pharm., M.Sc., était étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique à l'Hôpital 3Maisonneuve-Rosemont lors de la rédaction de cet article

et de prématurité observés dans ces registres pourraient être associés au médicament lui-même, mais la contribution de la condition maternelle ne peut être écartée^{2,11}.

Ainsi, le nombre de cas rapportés et la répétition d'un modèle d'anomalies constituent un signal d'une association probable entre le MMF et une embryopathie caractéristique. La période critique d'exposition correspond probablement au premier trimestre. À ce jour, aucune corrélation ne peut être établie entre la dose de MMF et le risque de malformation majeure⁷. Les femmes exposées au MMF pendant l'embryogenèse devraient être informées de ces données et adressées à un centre tertiaire pour un suivi étroit de l'évolution de leur grossesse, comportant des échographies détaillées¹⁴.

Le mycophénolate de sodium est également commercialisé au Canada sous le nom Myfortic^{MD}. L'embryotoxicité de cet agent est sans doute similaire à celle observée avec le MMF⁴.

Délai recommandé avant la conception

En raison de ces données, la compagnie Roche a émis, en octobre 2007, un avis recommandant l'utilisation de deux méthodes de contraception fiables pendant le traitement au MMF, et ce, jusqu'à six semaines après l'arrêt du médicament^{3,5}. Cependant, compte tenu de la demi-vie d'élimination du médicament, il est peu probable qu'un enfant dont la mère a cessé le médicament plus d'une semaine avant la conception puisse présenter l'embryopathie décrite⁴.

Approche clinique

Une femme ayant reçu une transplantation d'organe sans épisode de rejet et chez qui la condition est stable depuis plus d'un an peut envisager une grossesse^{1,2,9,14}. Il est important d'avoir une bonne maîtrise des comorbidités (hypertension, diabète) avant la conception^{1,14}. Les risques d'une grossesse doivent être clairement expliqués à la patiente, notamment le risque augmenté de pré éclampsie, d'avortements spontanés et de prématurité^{2,11,14}. Le risque de rejet du greffon durant la grossesse doit aussi être évalué par l'équipe médicale¹⁴. Puisque l'interruption du traitement immunosuppresseur n'est pas une option, une thérapie à base de cyclosporine, d'azathioprine ou de tacrolimus avec ou sans corticostéroïdes devrait être envisagée pour les patientes transplantées qui désirent une grossesse^{1,14}. Le MMF devrait, si possible, être remplacé par une autre thérapie trois à six mois avant la conception afin de s'assurer de l'efficacité du nouveau régime⁸. Une fois la grossesse confirmée, une prise en charge étroite de la patiente doit être prévue pour la surveillance d'infections, d'hypertension et de pré éclampsie^{1,14}. Les femmes enceintes exposées au MMF après une transplantation peuvent être adressées au registre *NTPR* qui cumule des données sur le déroulement des grossesses de patientes greffées.

Leurs coordonnées sont disponibles sur leur site web⁵.

Comme les patientes greffées, celles traitées pour une maladie auto-immune doivent planifier leur grossesse, et leur traitement doit être modifié afin que les médicaments ne comportent pas de risque tératogène aussi important que celui associé au MMF. Le choix du traitement dépend de la condition de la patiente¹⁵.

Exposition paternelle au MMF

Les auteurs du rapport issu du *NTPR* font état de 843 grossesses ayant été conçues alors que le père était traité avec différents immunosuppresseurs, dont le MMF. Sur les 178 grossesses dont on connaît l'issue, le risque de malformations congénitales semble comparable à celui observé dans la population générale¹¹.

Conclusion

Avec les informations disponibles à ce jour, il est possible d'affirmer qu'il existe une association très préoccupante entre l'usage du MMF durant la grossesse et un risque de malformations majeures spécifiques. L'ampleur de ce risque reste toutefois difficile à estimer, puisque les données actuelles s'appuient essentiellement sur des notifications de cas. Les femmes traitées avec le MMF devraient être informées des risques tératogènes associés à ce médicament et des méthodes contraceptives fiables à utiliser. D'autres options de traitement devront leur être proposées au moment où elles envisagent une grossesse.

Références

1. Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(suppl. 4):50-5.
2. Armenti VT, Constantinescu S, Moritz MJ, Davison JM. Pregnancy after transplantation. *Transplant Rev* 2008;22:223-40.
3. Roche. Monographie du mofétilmycophénolate (CellCept). Mississauga, Ontario. Avril 2009.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. 8e éd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p.1255-8.
5. Food and Drug Administration. Important changes in the CellCept (mycophenolate mofetil) prescribing information – Use of CellCept is associated with increased pregnancy loss and congenital malformations/change from pregnancy category C to pregnancy category D, [En ligne]. <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM154077.pdf> (site visité le 13 mars 2010).
6. Tjeertes IF, Bastiaans DE, Van Ganzewinkel CJ, Zegers SH. Neonatal anemia and hydrops fetalis after maternal mycophenolate mofetil use. *J Perinatol* 2007;27:62-4.
7. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: Case report and review of literature. *Am J Med Genet A* 2009;149(A):1241-8.
8. Pisoni CN, D'Cruz D. The safety of mycophenolate mofetil in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:219-22.
9. Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, Sáenz P, Roma E, Poveda JL et coll. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am J Med Genet Part A* 2008;146A:1-7.
10. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplant* 2006;82:1698-702.
11. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Radomski JS, Gaughan WJ, McGroarty CH et coll. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Outcomes of pregnancy later after transplantation. *Clin Transpl* 2007;29:42.
12. Jackson P, Paquette L, Watiker V, Randolph L, Ramanathan R, Seri I. Intrauterine exposure to mycophenolate mofetil and multiple congenital anomalies in a newborn: possible teratogenic effect. *Am J Med Genet A* 2009 Jun;149A:1231-6.

13. Dei Malatesta MF, Rocca B, Gentile T, Hadjistilianou T, Borri M, de Francosco S et coll. A case of coloboma in a newborn to a woman taking mycophenolate mofetil in pregnancy after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:1407-9.
14. McKay DB, Josephson MA. Reproduction and transplantation: report on the AST consensus conference on reproductive issues and transplantation. *Am J Transpl* 2005;5:1592-9.
15. Weber F, Mahone M, Malo J, Précourt A, Spiesser-Robelet L. Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé. Dans : Ferreira E, rédactrice. *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique*. 1re éd. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine; 2007. p.507-38.

FORMATION CONTINUE

25 mars 2011 — 26^e journée annuelle de pharmacothérapie du Centre d'information pharmaceutique de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

Hôtel Sheraton Laval • Renseignements : Louise Pepin tél. : 514 338-2213 ou www.infocip.com



26 au 29 janvier 2011 — 50 ans d'actions! – Congrès annuel

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



22 et 24 février 2011 — Soirées de formation et de développement « Les produits naturels »

• Lieu : 22 février, Québec – 24 février, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

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



24 et 25 mars 2011 — Journées de formation « Le traitement de la douleur »

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



14 et 19 avril 2011 — Soirées de formation et de développement « Innovation concernant les voies non usuelles d'administration des médicaments »

• Lieu : 14 avril, Québec – 19 avril, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

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

12 mai 2011 — Journée des séminaires des résidents en pharmacie

• Lieu : locaux du pavillon Jean-Coutu, Université de Montréal, de 8 h à 16 h • Renseignements : Johanne Lorion (johanne.lorion@umontreal.ca) 514 343-6111, poste 4215

16, 17 et 18 juin 2011 — 20^e Symposium de cardiologie interventionnelle

• Lieu : Théâtre Centaur, Montréal • Renseignements : www.mhi.interv.org ou cardio2011@jpd.com



13 et 15 septembre 2011 — Soirées de formation et de développement « Antidotes »

• Lieu : 13 septembre, Québec – 15 septembre, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

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



29 et 30 septembre 2011 — Journées de formation « Revue de traitements »

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



15 et 17 novembre 2011 — Soirées de formation et de développement « Oncologie »

• Lieu : 15 novembre, Québec – 17 novembre, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

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



24 et 25 novembre 2011 — Journées de formation « Neurologie et psychiatrie »

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

Module de formation continue du *Pharmactuel*

Le *Pharmactuel* offre un module de formation continue accessible à tous. L'ordre des pharmaciens accordera 3 UFC aux pharmaciens ayant suivi cette formation.

Les membres actifs devront obligatoirement répondre en ligne au questionnaire de formation continue. Aucun formulaire transmis par télécopie ne sera accepté. Pour avoir accès au module de formation continue et répondre aux questions, vous devez vous rendre sur le site du *Pharmactuel* et cliquer sur l'encadré qui annonce le module. Par la suite, vous n'avez qu'à suivre les étapes proposées. Vous pouvez également accéder au module par le site de l'A.P.E.S. www.apesquebec.org, sous l'onglet « formation continue ».

Les membres associés de l'A.P.E.S., les pharmaciens non membres et les résidents en pharmacie pourront demander un formulaire de réponse par courriel.

QUESTIONS

ÉVALUATION CRITIQUE DE LA DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE

- Quel énoncé concernant la méthodologie de l'essai clinique HEAAL est VRAI?
 - Les patients inclus n'avaient jamais reçu d'IECA.
 - Les patients étaient répartis aléatoirement dans deux groupes destinés à recevoir le losartan ou le captopril.
 - Chez les patients vierges de tout traitement aux ARA, la dose de losartan était progressivement augmentée sur une période de deux semaines avant la répartition aléatoire.
 - Les patients recevant des β -bloqueurs étaient exclus.
- Quel énoncé parmi les suivants est FAUX?
 - L'essai clinique HEAAL a démontré une efficacité supérieure pour le groupe losartan 50 mg comparativement au groupe losartan 150 mg en ce qui a trait à la mortalité, toutes causes confondues, et aux hospitalisations liées à l'IC des patients intolérants aux IECA.
 - On a observé, lors d'essais cliniques préliminaires, une augmentation de l'activité plasmatique de la rénine et des concentrations circulantes d'angiotensine avec l'augmentation des doses de losartan.
 - Les ARA produisent un blocage plus efficace des effets de l'angiotensine, en antagonisant tant la voie dépendante de l'ECA que la voie indépendante de celle-ci, mais ils n'inhibent pas la dégradation de bradykinine, comme le font les IECA.
 - Une hypothèse visant à expliquer les résultats décevants des essais cliniques ELITE-II et OPTIMAAL postule que la dose de losartan utilisée n'était pas optimale.

PHARMACOTHÉRAPIE

- Trouver l'affirmation FAUSSE
 - Les IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) ont tous des métabolites inactifs sauf le lansoprazole, qui a un métabolite actif.
 - La biodisponibilité des IPP varie de 30 % (oméprazole) à 91 % (lansoprazole) selon l'agent.
 - Il y a une forte liaison des IPP aux protéines, et il faut ajuster la dose lorsque les patients ont une albuminémie basse.
 - Comme les IPP sont métabolisés par voie hépatique, leur élimination est retardée en situation d'insuffisance hépatique.
- Parmi les énoncés suivants, lequel est VRAI :
 - Les IPP ont démontré une diminution du risque d'infection à *Helicobacter Pylori*.
 - Les métaboliseurs lents du CYP 2C19 ont davantage d'événements cardiovasculaires lorsqu'ils sont traités avec le clopidogrel que les gens n'ayant pas de déficience de ce cytochrome.
 - Le clopidogrel est métabolisé en son métabolite actif exclusivement par le CYP 2C19.
 - Tous les IPP augmentent le risque cardiovasculaire lorsqu'ils sont pris avec le clopidogrel.
- Quel énoncé est VRAI?
 - Plusieurs études à répartition aléatoire et à double-insu ont statué sur la diminution de l'absorption du calcium pris en concomitance avec un IPP.
 - Plusieurs études ont été faites en collectant les données de façon prospective afin d'analyser le lien entre l'inhibition de l'acide gastrique et le risque de fracture de la hanche.
 - Quatre études rétrospectives cas-témoins ont été publiées sur le risque de fracture de la hanche associé à la prise d'un IPP.
 - La force de l'association est plus importante dans les études du Danemark, du Royaume-Uni, de la Californie ainsi que dans celle du Manitoba, car les rapports de cotes de ces études sont tous supérieurs à 2.

- Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai :
 - Il faut éviter la consommation des IPP, puisqu'ils augmentent significativement le risque infectieux et les décès associés aux pneumonies acquises en communauté et aux colites à *C. difficile*.
 - Il est préférable de suivre l'évolution des concentrations sériques en fer et vitamine B12 lorsqu'il y a prise à long terme d'un IPP.
 - La prise d'un IPP à long terme (plus de cinq ans) expose à un risque significativement plus grand de complications d'ordre hématologique et neurologique.
 - Une anémie ferriprive supplémentée qui tarde à se corriger en présence d'un IPP méritera une attention particulière de la part du clinicien.

CAS CLINIQUE EN DIRECT DE L'UNITÉ

- Lequel des énoncés suivants caractérise une réaction anaphylactoïde?
 - La réaction anaphylactoïde (ou pseudo-anaphylaxie) est une manifestation d'hypersensibilité de type 4.
 - La réaction anaphylactoïde ne nécessite pas un contact préalable avec l'allergène et n'est pas médiée par les IgE.
 - Toute substance allergène peut être la cause d'une réaction anaphylactoïde.
 - Les manifestations d'une réaction anaphylactoïde sont très différentes d'une anaphylaxie.
- Parmi les énoncés suivants concernant la réaction au rituximab, lequel est FAUX?
 - Les réactions à la perfusion de cet AcM ont une incidence respectivement de 77 %, 30 % et 14 % lors de la première, quatrième et huitième exposition.
 - Elles apparaissent habituellement 30 à 120 minutes après le début de la perfusion de rituximab.
 - Pour diminuer les risques de développer une réaction, le protocole d'administration du rituximab prévoit une diminution progressive de la vitesse de perfusion.
 - 80 % des décès survenus à la suite d'une perfusion de cet AcM sont causés par une réaction anaphylactoïde caractérisée par une hypotension, un angioedème, un bronchospasme et une hypoxie.
- À propos de la prise en charge des réactions anaphylactoïdes et anaphylactiques à la suite d'une perfusion d'AcM, lequel des énoncés est FAUX?
 - La prophylaxie consiste en général en l'administration d'acétaminophène, de glucocorticoïdes, d'antihistaminiques et d'un bronchodilatateur.
 - Une surveillance des signes vitaux avant, pendant et après la perfusion d'AcM est essentielle.
 - L'arrêt immédiat de la perfusion de l'AcM est nécessaire.
 - Des traitements de soutien peuvent être donnés au patient présentant une réaction anaphylactique aux AcM, soit de l'oxygène, un supplément liquidien, des corticostéroïdes, des vasopresseurs, des bronchodilatateurs et des antihistaminiques.

AU CENTRE DE L'INFORMATION

- Une patiente de 30 ans greffée rénale en 2005 qui reçoit présentement du tacrolimus, de la prednisone et du mofétilmycophénolate peut-elle envisager une grossesse?
 - Non, car les risques de rejet du greffon sont considérables et parce que le mofétilmycophénolate est tératogène.
 - Oui, mais son traitement immunosuppresseur devrait idéalement être modifié. Si le mofétilmycophénolate ne peut être remplacé, la patiente doit être informée de son potentiel tératogène et être référée à un centre spécialisé.
 - Oui, à condition qu'elle soit stabilisée, que ses comorbidités soient bien maîtrisées et qu'elle n'ait présenté qu'un seul épisode de rejet.
 - Oui, à condition que sa thérapie immunosuppressive soit modifiée, car le mofétilmycophénolate est associé à un risque augmenté d'avortements spontanés, de pertes fœtales et de prématurité.

Veillez noter que le questionnaire sera disponible en ligne et à l'A.P.E.S. jusqu'au 31 mars 2011 inclusivement.



**FORMULAIRE DE RÉPONSE POUR L'OBTENTION D'UNITÉS DE FORMATION CONTINUE
DE L'ORDRE DES PHARMACIENS DU QUÉBEC**

ACTIVITÉ

Titre : Pharmactuel, volume 43, numéro 4 (Octobre – Novembre – Décembre 2010)

Type : Autoapprentissage (publication électronique)

Date(s) : Du 12 janvier au 31 mars 2011

Répondre à toutes les questions. SVP écrire lisiblement. Les réponses illisibles, ambiguës ou multiples seront rejetées.

Noircir les cases appropriées

1	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		6	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
2	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		7	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
3	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		8	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
4	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		9	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
5	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		10	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐

Nom : _____

Prénom : _____

Téléphone : _____

Date : _____ N° de permis : _____

Lieu d'exercice : ☐ Établissement ☐ Officine ☐ Industrie ☐ Autre

Cette activité a fait l'objet d'une demande d'accréditation par l'Ordre des pharmaciens du Québec afin que des UFC soient accordées aux participants qui auront un minimum de 7 bonnes réponses sur 10.

Veuillez retourner ce formulaire par la poste ou par télécopieur à :

A.P.E.S.
4050, rue Molson, bureau 320
Montréal (Québec) H1Y 3N1

Télécopieur : 514 286-1081

13. Dei Malatesta MF, Rocca B, Gentile T, Hadjistilianou T, Borri M, de Francosco S et coll. A case of coloboma in a newborn to a woman taking mycophenolate mofetil in pregnancy after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:1407-9.
14. McKay DB, Josephson MA. Reproduction and transplantation: report on the AST consensus conference on reproductive issues and transplantation. *Am J Transpl* 2005;5:1592-9.
15. Weber F, Mahone M, Malo J, Précourt A, Spiesser-Robelet L. Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé. Dans : Ferreira E, rédactrice. *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique*. 1re éd. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine; 2007. p.507-38.

FORMATION CONTINUE

25 mars 2011 — 26^e journée annuelle de pharmacothérapie du Centre d'information pharmaceutique de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

Hôtel Sheraton Laval • Renseignements : Louise Pepin tél. : 514 338-2213 ou www.infocip.com



26 au 29 janvier 2011 — 50 ans d'actions! – Congrès annuel

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



22 et 24 février 2011 — Soirées de formation et de développement « Les produits naturels »

• Lieu : 22 février, Québec – 24 février, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

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



24 et 25 mars 2011 — Journées de formation « Le traitement de la douleur »

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



14 et 19 avril 2011 — Soirées de formation et de développement « Innovation concernant les voies non usuelles d'administration des médicaments »

• Lieu : 14 avril, Québec – 19 avril, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

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

12 mai 2011 — Journée des séminaires des résidents en pharmacie

• Lieu : locaux du pavillon Jean-Coutu, Université de Montréal, de 8 h à 16 h • Renseignements : Johanne Lorion (johanne.lorion@umontreal.ca) 514 343-6111, poste 4215

16, 17 et 18 juin 2011 — 20^e Symposium de cardiologie interventionnelle

• Lieu : Théâtre Centaur, Montréal • Renseignements : www.mhi.interv.org ou cardio2011@jpd.com



13 et 15 septembre 2011 — Soirées de formation et de développement « Antidotes »

• Lieu : 13 septembre, Québec – 15 septembre, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

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



29 et 30 septembre 2011 — Journées de formation « Revue de traitements »

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



15 et 17 novembre 2011 — Soirées de formation et de développement « Oncologie »

• Lieu : 15 novembre, Québec – 17 novembre, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

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



24 et 25 novembre 2011 — Journées de formation « Neurologie et psychiatrie »

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