

***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

Pour en finir une fois pour toutes avec les « échappées »!

Suzanne Chayer

Qui n'a pas été confronté dans l'exercice de ses fonctions de pharmacien à une histoire d'erreur ou d'horreur médicamenteuse?

Différentes situations se produisent tout au long du continuum du circuit du médicament. Vous serez à même de constater, tout comme moi, que chaque étape du circuit est source d'erreurs potentielles, qui peuvent engendrer des risques pour la santé de nos patients.

Laissez-moi vous en faire part de quelques-unes.

- À l'étape de la prescription :

Un patient se voit prescrire et administrer une dose postopératoire de 20 000 unités de tinzaparine alors que la dose quotidienne maximale recommandée est de 18 000 unités. Les fioles étant disponibles dans la réserve des communs de l'unité, aucune validation par le pharmacien n'avait été effectuée. Le lendemain, le patient présente une importante douleur abdominale et un hématome à l'abdomen. On commence alors à lui prodiguer des soins de confort jusqu'à son décès. OUPS! Une **échappée**!!

- À l'étape de la distribution :

Un patient reçoit une dose de 5 mg s/c d'hydromorphone alors que la prescription mentionne de la morphine à raison de 5 mg s/c. L'infirmière a utilisé les fioles d'hydromorphone de 10 mg/ml envoyées par la pharmacie. Le patient est transféré aux soins intensifs pour une surveillance étroite de son état. OUF! Une **échappée belle**!

- À l'étape de l'administration :

Une infirmière administre une dose de 5 mg d'oxycodone (Oxy-IR^{MD}) à un patient pour qui le médecin avait prescrit 5 mg de morphine par voie orale (MS-IR^{MD}). Le patient devient très somnolent, et on note une diminution de sa fréquence respiratoire, qui passe de 16 respirations par minute à 10 par minute. OUF! Une **échappée belle**!

Un patient se voit administrer par l'infirmière une dose de huit unités d'insuline lispro (Humalog^{MD}) alors que la prescription est de huit unités d'insuline NPH (Humulin N^{MD}). Les notes cliniques révèlent que, après avoir reçu sa médication, le patient semblait dormir profondément. Son décès est constaté quelques minutes plus tard. OUPS! Une **échappée**!

Vous avez sûrement fait le lien entre ces diverses situations, n'est-ce pas?

Est-ce suffisant pour se convaincre de l'importance d'agir afin que de telles situations, malheureusement réelles, se fassent de plus en plus rares?

La survenue de ces événements catastrophiques concerne l'utilisation de médicaments à haut risque qu'on appelle communément *High Alert Medication*¹. Paradoxalement au fait que ces produits possèdent un index thérapeutique étroit, et par conséquent une faible marge de manœuvre, ces médicaments se retrouvent fréquemment au commun des unités de soins. Est-ce logique? Poser la question c'est y répondre...

Plusieurs organismes, dont l'Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada (ISMP), l'Institute for Healthcare Improvement (IHI) et Agrément Canada, ont placé sur leur liste de priorités la gestion des médicaments à haut risque¹⁻³. Chez vous, c'est pour quand? Disposez-vous des ressources nécessaires à l'implantation de ces mesures en ce temps de pénurie?

L'article de Pepin, publié dans ce numéro, présente l'expérience de l'Hôpital général juif⁴. Des pistes de solution sont abordées. On y précise clairement les stratégies recommandées pour mieux gérer les médicaments à haut risque. La mention explicite des médicaments dangereux, l'accès restreint à ces médicaments, l'amélioration de l'accès à l'information, la double vérification indépendante, l'utilisation de lecteurs de codes à barres, la standardisation de la prescription ou l'installation de cabinets sécurisés aux unités de soins sont autant de moyens permettant de bien gérer les risques associés à l'utilisation de ces médicaments.

Avez-vous mis en place certains d'entre eux dans vos milieux? Croyez-vous avoir fait le nécessaire pour prévenir les erreurs liées à ces médicaments?

L'auteur suggère de procéder à une analyse des modes de défaillance et de leur criticité (AMDEC) avant la mise en œuvre de nouveaux protocoles, procédures ou lors de l'achat d'un nouvel équipement dans le but de prévenir la

Suzanne Chayer, B.Pharm., M.Sc., pharmacienne est gestionnaire de risques au CHAU Hôtel-Dieu de Lévis

réalisation du risque⁴. Êtes-vous à l'aise avec ce type d'analyse? Sachez que l'ISMP a développé récemment un modèle de prévention simplifié et adapté aux établissements de santé canadiens qui s'intéressent à effectuer une telle analyse⁵. Le développement d'outils visant à atténuer les conséquences liées à l'erreur qui n'a pu être évitée peut également s'avérer utile. La rédaction d'un protocole d'administration d'un antidote en est un bon exemple.

À l'ère où la qualité est un incontournable, la sécurité devient essentielle!

Je suis d'avis que la qualité commence d'abord par la sécurité et qu'il n'y a pas de qualité sans sécurité.

La qualité a un prix mais l'absence de qualité revient encore plus cher.

Nos patients sont en droit d'exiger des soins sûrs et de qualité. En tant que spécialistes du médicament, les pharmaciens ont l'obligation morale de prendre les moyens nécessaires pour répondre à ces attentes.

Les pharmaciens sont des acteurs clés en matière d'utilisation sûre des médicaments et, à ce titre, peuvent contribuer à éviter les pires cauchemars!

Bonne réflexion!

* : L'expression « échappée belle » signifie, en gestion des risques, qu'une erreur est intervenue sans atteindre quiconque.

Références

1. Institute for safe medication practices. ISMP's List of high alert medications. <http://www.ismp.org/> (site visité le 20 février 2009).
2. Institute for healthcare improvement. High alert medications require heightened vigilance. Dans Institute for healthcare improvement. Topics. Patient safety. Medication systems. Improvement stories. Site de l'Institute for healthcare improvement. <http://www.ihl.org> (site visité le 20 février 2009).
3. Agrément Canada. <http://www accreditation-canada.ca/Default.aspx> (site visité le 20 février 2009).
4. Pepin J. Les médicaments à haut risque. *Pharmactuel* 2009;42:142-6.
5. Poulin MC, Poirier L. L'analyse des modes de défaillances et de leurs effets : une méthode d'analyse proactive des risques en établissement de santé. *Pharmactuel* 2008;41:241-4.

FORMATION CONTINUE



27, 28 et 29 mai 2009 — Chef de département – un défi à ma mesure (reprise de la formation de 2007)

- Lieu : Auberge Duchesnay, Sainte-Catherine-de-la-Jacques-Cartier
 - Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org
- NOTE : cette formation est réservée aux membres actifs de l'A.P.E.S.



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

- Lieu : 9 juin, Montréal — 11 juin, Sherbrooke — 16 juin, Québec
 - Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org
- NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.

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

- Lieu : Théâtre Centaur, Montréal
- Renseignements : http://www.mhi.interv.org/FR_programme.html ou cardio2009@jpd.com



1 et 2 octobre 2009 — Journées d'éducation permanente « CARDIOLOGIE »

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



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

- Lieu : 6 octobre, Montréal — 8 octobre, Sherbrooke — 13 octobre, Québec
 - Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org
- NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



21, 22 et 23 octobre 2009 — Séminaire administratif de l'A.P.E.S. — Les habiletés politiques

- Lieu : Hôtel Le Victorin, Victoriaville
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



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

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

Bortezomib associé au melphalan et prednisone dans le traitement de première intention du myélome multiple

Nathalie Letarte

Titre de l'article : Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Eng J Med 2008;359:906-17¹.

Auteurs : San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M et coll.

Commenditaires : Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development et Millenium Pharmaceuticals.

Cadre de l'étude : Il s'agit de la publication des résultats de l'étude VISTA étudiant l'effet du bortezomib utilisé en association avec le melphalan et la prednisone dans le traitement de première intention des patients atteints du myélome multiple non admissibles à une chimiothérapie intensive avec le soutien de cellules souches hématopoïétiques. Six cent quatre-vingt-deux (682) patients ont été recrutés dans 22 pays d'Europe, d'Asie et d'Amérique entre décembre 2004 et septembre 2006.

Devis : Essai clinique de phase III, à répartition aléatoire, ouvert, multicentrique avec groupe témoin.

Patients : Patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non traité, symptomatique avec une maladie mesurable, qui ne sont pas candidats à une chimiothérapie intensive avec le soutien de cellules souches à cause de l'âge ou de la présence de comorbidités.

Interventions : Les patients ont été assignés aléatoirement à recevoir le melphalan (9 mg/m²) et la prednisone (60 mg/m²) par voie orale une fois par jour aux jours 1 à 4, seuls ou en combinaison avec le bortezomib (1,3 mg/m²) IV aux jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32 d'un cycle de 6 semaines pour les cycles 1 à 4, puis aux jours 1, 8, 22 et 29 des cycles 5 à 9 (durée totale de 54 semaines pour les deux groupes).

Points évalués : L'objectif principal était d'évaluer le laps de temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie. Les objectifs secondaires étaient le taux de réponse complète, la durée de la réponse, le temps écoulé avant le traitement suivant du myélome et la survie globale. Des analyses de sous-groupes post hoc ont également évalué l'efficacité du bortezomib chez des patients associés à des facteurs de mauvais pronostic : patients âgés de plus de 75 ans, patients avec une fonction rén-

nale altérée (clairance créatinine < 60 ml/minute) et patients avec un certain profil cytogénétique (délétion 17p ou translocations t(4;14) ou t(14;16)).

Résultats : Trois cent quarante-quatre (344) patients ont été répartis aléatoirement dans le groupe bortezomib et 338 dans le groupe témoin. Les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées dans les deux groupes. Le laps de temps médian jusqu'à la progression de la maladie était de 24 mois pour le groupe bortezomib et de 16,6 mois pour le groupe témoin (Hazard ratio (HR) : 0,48, p < 0,001), selon les investigateurs. Les taux de réponse complète ont été de 30 % et de 4 % pour les groupes bortezomib et témoin respectivement (p < 0,001). Le laps de temps médian avant une deuxième thérapie pour le myélome a été de 20,8 mois pour les patients du groupe témoin mais n'a pas été atteint pour le groupe bortezomib (p < 0,001). Après un suivi médian de 16,3 mois, la survie médiane n'avait pas encore été atteinte pour les deux groupes, mais il semble y avoir un avantage en faveur du bortezomib (HR = 0,61, p = 0,008). Les analyses de sous-groupes chez les patients associés à des facteurs de mauvais pronostics ont démontré que les patients âgés avaient un taux de réponse complète (p = 0,29) et une survie médiane légèrement diminués (p = 0,17). Il n'y avait pas non plus de différences statistiquement significatives pour les autres résultats cliniques chez les patients ayant une fonction rénale altérée et les patients dont la cytogénétique les vulnérabilisait. Le nombre de cycles médians reçu était de huit dans le groupe bortezomib et de sept dans le groupe témoin. Les patients ont reçu 99 % de la dose de melphalan et de prednisone dans les deux groupes. On ne mentionne pas les réductions de doses effectuées dans le groupe bortezomib. Les effets indésirables hématologiques étaient similaires dans les deux groupes. La neuropathie périphérique a été rapportée plus souvent dans le groupe bortezomib, tout comme les effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée). Quinze pour cent des patients du groupe bortezomib et 14 % du groupe témoin ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables.

Nathalie Letarte, B.Pharm., M.Sc., DESG, BCOP, est pharmacienne en oncologie au CHUM, Hôpital Notre-Dame

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?	Oui. Une stratification a été effectuée en fonction du taux de β_2 -microglobulines, de l'albumine sérique et de la région géographique. Il n'est pas mentionné si l'aléation avait été centralisée.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?	Oui.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?	Oui.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	Oui, les résultats de l'évaluation du laps de temps avant la progression et de la survie ont été calculés selon l'intention de traiter. Par contre, les résultats des mesures du taux de réponse ont été présentés par protocole (<i>per protocol analysis</i>).
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?	Non. Les résultats thérapeutiques évalués étaient toutefois objectifs. Les données étaient révisées par un comité central et les analyses étaient effectuées par un laboratoire central.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	Oui.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?	Les patients qui souffraient d'une atteinte osseuse pouvaient recevoir des biphosphonates. Toutefois, ces données ne sont pas rapportées pour aucun des groupes.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Une différence de 7,4 mois de survie sans progression est cliniquement significative. On note également un avantage de survie en faveur du groupe bortezomib.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Les différences entre les 2 groupes sont statistiquement significatives et consistantes dans les résultats thérapeutiques évalués.

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

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	Oui. Actuellement, les patients non admissibles à la chimiothérapie intensive reçoivent du melphalan et de la prednisone avec ou sans thalidomide, médicament non commercialisé au Canada. Cette nouvelle combinaison s'avère supérieure à la thérapie conventionnelle du melphalan associé à la prednisone.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?	Oui. Les résultats sont très intéressants. La toxicité du bortezomib est toutefois importante. Les auteurs mentionnent que des analyses de qualité de vie ont été effectuées mais les résultats ne sont pas présentés.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs?	Oui.

Tableau I. Résumé des résultats

Résultats ¹	Groupe Bortezomib (n=344)	Groupe Témoin (n=338)	
Temps écoulé jusqu'à la progression*	24 mois	16,6 mois	p<0,001 HR=0,48
Taux de réponse (<i>per protocole</i>) [±]	(n=337)	(n=331)	
• Réponse partielle et complète	71 %	35 %	p<0,001
• Réponse complète	30 %	4 %	p<0,001
Durée de la réponse [±]	(n=337) 19,9 mois	(n=331) 13,1 mois	NR
Temps écoulé avant une 2 ^e thérapie *	Non atteint	20,8 mois	p<0,001
Survie globale * (après un suivi médian de 16,3 mois)	Non atteinte	Non atteinte	p=0,008 HR=0,61

HR : Rapport de risques (hazard ratio) ; NR : non rapporté

*: Résultats présentés selon l'intention de traiter, selon les critères de European Group for Blood and Marrow Transplantation ;

± : Résultats présentés par protocole (*per protocol analysis*), selon les critères de European Group for Blood and Marrow Transplantation.

Discussion

Le myélome multiple est un cancer hématopoïétique caractérisé par une prolifération de plasmocytes, de paraprotéines dans le sérum et les urines et par l'atteinte de différents organes cibles (os, rein, sang). L'âge médian des patients au moment du diagnostic est de 70 ans, et 90 % d'entre eux sont âgés de plus de 40 ans². Actuellement, le traitement standard administré aux patients atteints d'un myélome multiple demeure un traitement d'induction suivi d'une chimiothérapie intensive associée à un soutien de cellules souches hématopoïétiques (communément appelé autogreffe). Toutefois, plusieurs patients ne peuvent recevoir ce traitement à cause de comorbidités, d'un faible statut de performance ou de l'âge (> 65 ans). Ces derniers reçoivent alors un traitement de chimiothérapie conventionnelle, dont l'un est utilisé depuis des décennies, qui consiste en une combinaison de melphalan et de prednisone^{2,3}. Bien que la majorité des patients obtiennent une réponse à une thérapie de première intention, la progression de la maladie est quasi inévitable. Des thérapies de deuxième ou troisième lignes peuvent entraîner des réponses cliniques, mais habituellement de plus courte durée que la première réponse. Ainsi, le myélome multiple demeure une maladie incurable pour la quasi-totalité des individus affectés^{2,3}. Au Canada, on estime que 2 100 nouveaux cas seront diagnostiqués en 2008, dont 300 chez les hommes au Québec, et que 1 350 personnes en mourront⁴.

L'étude VISTA visait à évaluer les avantages de l'ajout du bortezomib à la thérapie habituelle¹. Cette étude a utilisé un protocole de recherche adéquat, la répartition aléatoire, l'essai ouvert, multicentrique, avec groupe témoin, où le biais de sélection a été réduit au maximum. Les caractéristiques des patients recrutés étaient bien équilibrées dans les deux groupes et représentent assez bien la population que l'on traite dans cette indication. La majorité des patients était âgée de 65 à 75 ans.

Les résultats présentés au tableau I sont probants. On note une différence de 7,4 mois dans le laps de temps médian avant la progression et un avantage de survie pour le bortezomib. Les taux de réponse ont été mesurés selon les critères de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation. Les taux de réponse complète et partielle sont deux fois plus importants pour le groupe bortezomib. Autrement dit, il faudrait traiter trois patients afin d'obtenir au moins une réponse partielle chez un patient. Les auteurs ont discuté toutefois d'analyses *post hoc* ayant été effectuées. Ces analyses étaient basées sur les critères de réponses différents, soit ceux de l'*International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*, publiés après le début de la présente étude⁵. Ces derniers sont maintenant les critères de référence utilisés dans les nouvelles études. Les résultats de réponse complète présentés selon cette méthode sont d'ailleurs supérieurs : 33 % pour le groupe bortezomib et 4 % pour

le groupe témoin. Il faut par contre être prudent lors de l'interprétation des résultats extrapolés selon ces critères, car ils diffèrent de ceux pour lesquels l'étude a été bâtie initialement.

Le myélome multiple est une maladie qui est habituellement traitée avec plusieurs lignes de traitement^{2,3}. Le laps de temps prolongé qui précède le traitement subséquent démontre que la durée de réponse au traitement est intéressante et retardera le début des traitements suivants. Le laps de temps médian qui précède la thérapie suivante n'a pas encore été atteint pour le groupe bortezomib, alors que la moitié des patients du groupe témoin a reçu un traitement après 20,8 mois. Il est à noter que 45 % des patients du groupe témoin qui ont nécessité un autre traitement ont reçu du bortezomib. Cette donnée aurait pu jouer en défaveur du bortezomib, mais on note tout de même une différence de survie entre les groupes.

Après un suivi médian de 16,3 mois, les deux groupes n'ont pas atteint la survie médiane. Par contre, 13 % des patients du groupe bortezomib et 22 % des patients du groupe témoin sont décédés, ce qui est statistiquement significatif. En d'autres termes, en traitant 11 patients avec la combinaison à base de bortezomib, on pourrait éviter un décès. Un suivi plus long permettra d'évaluer si ces résultats persistent dans le temps. D'ailleurs, au moment d'analyser les données, 14 % des patients du groupe bortezomib et 10 % des patients du groupe témoin recevaient toujours la thérapie. Plusieurs analyses de sous-groupes ont été effectuées. Elles ne seront pas discutées ici, car elles n'étaient pas toutes prévues dans l'analyse initiale.

Le bortezomib n'est pas dépourvu d'effets indésirables. Le taux global d'effets indésirables était de 46 % pour le groupe bortezomib et de 36 % pour le groupe témoin. La neuropathie périphérique a été rapportée plus souvent chez les patients recevant le bortezomib (44 % versus 5 %), particulièrement pour les grades 3 et 4 (13 % versus 0), soit des neuropathies interférant avec les activités quotidiennes ou la perte de fonctions sensorielles. Les auteurs rapportent toutefois que 74 % des patients ont vu ces effets disparaître ou diminuer à un grade moindre en moins de deux mois après l'arrêt du traitement. Cet effet est important compte tenu que les autres modalités de traitement ultérieures (thalidomide, lenalidomide, vincristine) causent également des neuropathies. Les neuropathies causées par le bortezomib affectent sensiblement la qualité de vie des patients⁶. Une évaluation de la qualité de vie aurait été effectuée chez les patients de l'étude, mais aucun résultat n'est rapporté. Ces données auraient été intéressantes compte tenu que ces patients sont dans un contexte de première intention de traitement et qu'ils peuvent compter sur un avantage de survie. On a plus fréquemment rapporté d'autres effets liés au bortezomib : effets gastro-intestinaux, fièvre, fatigue, anorexie, asthé-

nie, rash et œdème périphérique. Quinze pour cent des patients du groupe bortezomib et 14 % du groupe témoin ont abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables. Il n'est pas mentionné quels effets indésirables auraient causé les abandons.

Depuis quelques années, d'autres études ont également démontré un avantage en ajoutant la thalidomide ou, plus récemment, le lenalinomide (étude de phase II) à la combinaison de melphalan et de prednisone⁷⁻⁹. Trois combinaisons semblent donc supérieures à l'association de melphalan et de prednisone classique. Des combinaisons à base de thalidomide ou de lenalinomide et de dexaméthasone ont également montré des résultats intéressants en première intention de traitement^{10,11}. Des comparaisons entre ces nouvelles modalités n'ont toutefois pas encore été effectuées. La disponibilité de ces différents agents au Québec guidera probablement le choix pour l'instant. La thalidomide n'est pas commercialisée au Canada mais est toutefois disponible par le truchement du programme d'accès spécial. Le lenalinomide a reçu son avis de conformité en octobre 2008, comme traitement en association avec la dexaméthasone, mais seulement pour le traitement de deuxième intention du myélome multiple¹². Son remboursement par la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) a également été refusé pour une autre indication (syndrome myélodysplasique) et n'a pas été évalué pour le traitement du myélome multiple¹³. L'accessibilité de ces deux molécules demeure donc limitée. Les résultats positifs de l'étude VISTA permettront donc d'utiliser le bortezomib en association avec le melphalan et la prednisone, ce qui améliorera l'efficacité du traitement des patients atteints de myélome multiple. D'ailleurs, sur la base de ces données, Santé Canada a émis, en septembre 2008, un avis de conformité pour l'utilisation du bortezomib en association pour le traitement de première intention du myélome multiple chez des patients non admissibles à la chimiothérapie intensive¹⁴. Cette indication n'est toutefois pas inscrite à la Liste de médicaments-Établissement de la Régie de l'assurance maladie du Québec en date de mars 2009¹³. Le bortezomib est commercialisé et utilisé au Canada depuis 2005 pour le traitement, en monothérapie, du myélome multiple récidivant ou réfractaire¹⁴.

En conclusion, l'étude VISTA démontre un avantage clair de survie sans progression de la maladie et de survie globale avec l'utilisation du bortezomib en association avec la combinaison melphalan-prednisone pour des patients atteints de myélome multiple qui ne peuvent bé-

néficier d'une chimiothérapie intensive accompagnée du soutien de cellules souches hématopoïétiques. Un suivi à plus long terme confirmera les résultats de survie publiés. Cette nouvelle thérapie devra un jour être comparée à d'autres nouvelles thérapies de première intention, mais on peut d'ores et déjà affirmer que la combinaison melphalan-prednisone n'est plus un premier choix de traitement.

Pour toute correspondance :

Nathalie Letarte

Département de pharmacie

CHUM, Hôpital Notre-Dame

1560, rue Sherbrooke est

Montréal (Québec) H2L 4M1

Téléphone : 514 890-8008, poste 27204

Télécopieur : 514 412-7814

Courriel : nathalie.letarte.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M et coll. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Eng J Med* 2008;359:906-17.
2. Munshi NC, Tricot G, Barlogie B. Plasma cells neoplasms. Dans: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, rédacteurs. *Cancer principles and practice of Oncology*, 7e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 2465-99.
3. National Comprehensive Cancer Network Clinical Guidelines in Oncology. Multiple myeloma. Version 2.2009. [En ligne]. <http://www.nccn.org> (site visité le 25 octobre 2008).
4. Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2008, Toronto, Canada, 2008. 113 p.
5. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K et coll. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.
6. Argyriou AA, Iconomou G and Kalofonos H. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008;112:1593-9.
7. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B et coll. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.
8. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V et coll. Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomised controlled trial. *Blood* 2008;112:3107-14.
9. Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, Di Raimondo F, Giuliani N et coll. Melphalan, prednisone and lenalinomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007;25:4459-65.
10. Dimopoulos MA, Kastritis E. Thalidomide plus dexamethasone as primary therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:690-1.
11. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, Fonseca R, Vesole D, Williams M et coll. A randomised trial of lenalinomide plus high-dose dexamethasone versus lenalinomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2007;110:31a.
12. Santé Canada. Avis de conformité Revlimid. [En ligne]. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/index-fra.php> (site visité le 25 octobre 2008).
13. Liste de médicaments-Établissement. Gouvernement du Québec. 18 février 2009. [En ligne]. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/lois/liste_med_etab.shtml (site visité le 20 mars 2009).
14. Santé Canada. Avis de conformité Velcade. [En ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/index-fra.php> (site visité le 25 octobre 2008).

Comparaison entre le métoclopramide et l'halopéridol dans le contrôle des nausées et vomissements en post-chimiothérapie dans le cancer du poumon

Cindy Tremblay, Pierre-Yves Gagnon, Benoît Drolet

Résumé

Objectifs : Comparer l'efficacité du métoclopramide et de l'halopéridol, associés à la dexaméthasone, dans la prévention des nausées et vomissements en post-chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer du poumon et comparer la tolérance de ces deux régimes.

Méthodologie : Étude rétrospective effectuée à la clinique d'oncologie de l'Hôpital Laval, du mois de mai à décembre 2005. Différentes variables ont été recueillies, dont l'intensité des nausées, la fréquence des vomissements, des haut-le-cœur, le nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséux complémentaires pris par le patient, ainsi que les effets indésirables survenus à la suite du traitement de chimiothérapie.

Résultats : Sur cinquante et un patients inclus dans l'étude, vingt et un patients ont fait partie du groupe halopéridol et trente du groupe métoclopramide, pour un total respectif de 83 et 78 cycles de chimiothérapie. L'halopéridol prévenait complètement les nausées dans 51,8 % des cas comparativement à 38,4 % pour le métoclopramide. Aucune différence significative n'était observée entre les deux groupes pour ce qui est de la moyenne des vomissements, le nombre de haut-le-cœur ainsi que le nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséux complémentaires pris par le patient. L'incidence d'effets indésirables avait tendance à être plus élevée dans le groupe métoclopramide.

Conclusion : Les résultats démontrent que l'halopéridol serait au moins aussi efficace que le métoclopramide pour prévenir les nausées et vomissements associés au traitement du cancer du poumon par la chimiothérapie et que le métoclopramide serait moins bien toléré que l'halopéridol pour cette indication.

Mots-clés : Halopéridol, métoclopramide, prophylaxie antiémétique, chimiothérapie, cancer du poumon.

Introduction

Les protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement du cancer du poumon entraînent de multiples effets indésirables. Les nausées et vomissements (N/V) font partie des effets indésirables les plus fréquemment

rencontrés lors de ces traitements^{1,2}. Malgré l'instauration de prophylaxies antiémétiques entourant le traitement de chimiothérapie depuis plusieurs années, ces symptômes restent encore parmi les effets indésirables les plus craints par les patients³⁻⁴. Les N/V entraînés par les traitements de chimiothérapie sont d'ailleurs la cause majeure de refus ou d'abandon des traitements par les patients^{1,5}. De plus, les N/V peuvent entraîner de graves conséquences, comme l'anorexie, la malnutrition, la fatigue, les désordres électrolytiques et la déshydratation, qui peuvent tous contribuer à l'augmentation de la morbidité⁶⁻⁸. Un meilleur contrôle de la prévention et du soulagement de ces N/V à la suite de l'administration d'une chimiothérapie à potentiel émétique (PE) élevé représente donc une partie importante des interventions à effectuer.

La prophylaxie antiémétique standard fournie à la suite d'une chimiothérapie prescrite à la clinique d'oncologie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) est constituée de métoclopramide et de dexaméthasone pris régulièrement pour une durée de deux à cinq jours, selon le PE de la combinaison d'agents de chimiothérapie reçue. Sur le plan clinique, le métoclopramide est parfois mal toléré par certains patients, ce qui entraîne des effets indésirables incommodes, dont des réactions extrapyramidales (REP), de la somnolence et de la diarrhée. L'halopéridol, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques (D2), comme le métoclopramide, est déjà reconnu pour être efficace dans le soulagement de certains types de nausées. Par extrapolation, ceci permet de croire que l'halopéridol aurait également une certaine efficacité pour diminuer les nausées induites par les traitements de chimiothérapie. Il est donc utilisé comme solution de remplacement

Cindy Tremblay, B.Pharm., M.Sc., était étudiante à la maîtrise en pharmacie d'hôpital à l'Hôpital Laval lors de la réalisation de son projet de résidence. Elle est actuellement pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval)

Pierre-Yves Gagnon, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval)

Benoît Drolet, B.Pharm., Ph.D., est chercheur à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval) et professeur à la faculté de pharmacie de l'Université Laval

du métoclopramide, en combinaison avec la dexaméthasone, depuis plusieurs années à la clinique d'oncologie de l'IUCPQ. Son utilisation a permis de constater que l'halopéridol semble mieux toléré que le métoclopramide, tout en ayant une efficacité d'apparence similaire. De plus, les risques d'inobservance sont moins élevés étant donné la plus faible quantité de comprimés à prendre quotidiennement sous halopéridol, soit deux fois par jour au lieu de quatre fois par jour pour le métoclopramide. Cependant, l'efficacité et la bonne tolérance de cette nouvelle approche ne sont pas validées dans la littérature médicale. En effet, peu de données parlent en faveur de l'utilisation de l'halopéridol dans le contexte des N/V en post-chimiothérapie. Quelques études appuient l'utilisation de l'halopéridol en prévention des N/V dans différents contextes, comme les nausées post-opératoires, celles causées par la radiothérapie, par la prise d'opioïdes et par les désordres gastro-intestinaux. Certaines études de longue date approuvent également son utilisation dans les N/V induits par un traitement de chimiothérapie⁹. Cependant, ces seules études disponibles, qui concernent l'usage de l'halopéridol comme prophylaxie antiémétique, l'utilisent en pré-chimiothérapie par voie intraveineuse ou intramusculaire, ce qui ne s'apparente pas au protocole fourni présentement à l'IUCPQ. À notre connaissance, aucune étude comparant l'utilisation de l'halopéridol et du métoclopramide par voie orale, en association avec la dexaméthasone, en post-chimiothérapie, n'a été publiée jusqu'à maintenant.

L'objectif principal de cette étude était donc d'évaluer et de comparer l'efficacité du métoclopramide et celle de l'halopéridol, pris en concomitance avec la dexaméthasone, dans le traitement préventif des N/V en post-chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer du poumon. L'objectif secondaire était d'évaluer et de comparer la tolérance de ces deux régimes chimioprophylactiques.

Méthodologie

Protocole de recherche de l'étude et échantillon

Le protocole de recherche retenu pour cette étude rétrospective était celui d'une étude étiologique de cohorte quasi expérimentale, menée à partir de données cumulées par les pharmaciens de la clinique d'oncologie de l'IUCPQ.

Étaient inclus dans l'étude tous les patients âgés de 18 ans ou plus atteints d'un cancer du poumon, entreprenant une nouvelle ligne de chimiothérapie ayant un PE modéré à élevé, tel que l'a défini l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), entre le 1^{er} mai 2005 et le 30 décembre 2005, à l'IUCPQ¹⁰. Étaient exclus de l'étude les patients hospitalisés ou ne pouvant recevoir leur traitement de chimiothérapie à la clinique d'oncologie de l'IUCPQ, ceux dont le degré de compréhension était insuffisant ou chez qui le statut de performance était supérieur à 2, déterminé par l'Eastern Cooperative Oncology

Group (ECOG), ainsi que ceux allergiques à l'un des médicaments inclus dans la prophylaxie antiémétique¹¹. L'admissibilité des candidats était déterminée, selon les critères précédents, lors de la rencontre avec le patient au démarrage de son traitement de chimiothérapie, à la suite du dépouillement de son dossier médical.

La répartition des patients dans l'un des deux groupes était déterminée par la période où le traitement de chimiothérapie débutait. De mai à août 2005, les patients entreprenant un traitement de chimiothérapie recevaient la prophylaxie antiémétique contenant le métoclopramide, et de septembre à décembre 2005, ils recevaient celle contenant l'halopéridol. Chaque patient conservait la chimioprophylaxie qui lui avait été attribuée au départ pendant tous les cycles de chimiothérapie subséquents. Cependant, si un patient destiné à recevoir l'un ou l'autre des traitements subissait un effet indésirable lié aux médicaments étudiés ou encore si le contrôle des nausées et vomissements n'était pas atteint, il était possible de le transférer dans l'autre groupe. Un nombre d'environ 50 patients était prévu au début de l'étude, soit environ 25 patients par groupe. Ce nombre a été déterminé à l'aide de données statistiques compilées à la clinique d'oncologie durant la dernière année.

Traitement

La prophylaxie antiémétique donnée avant le traitement de chimiothérapie était la même pour tous les patients inclus dans l'étude, soit du granisétron oral 1-2 mg et de la dexaméthasone 10-20 mg IV 30 à 60 minutes avant la chimiothérapie. Dans le premier groupe, la prophylaxie antiémétique en post-chimiothérapie fournie aux patients recevant un traitement de chimiothérapie à PE modéré à élevé était constituée de métoclopramide, à raison de deux comprimés de 10 mg quatre fois par jour, et de dexaméthasone, à raison d'un comprimé de 4 mg deux fois par jour, pris de façon régulière pendant deux à cinq jours, selon le PE de la combinaison d'agents de chimiothérapie reçue. Chaque combinaison d'agents de chimiothérapie était servie pendant un nombre de jours fixe. La prophylaxie débutait au premier jour de l'administration de la chimiothérapie. Ce protocole fait partie des recommandations des organismes officiels d'oncologie¹²⁻¹⁴. Dans le second groupe, le métoclopramide était substitué par l'halopéridol, à raison d'un comprimé de 1 mg deux fois par jour. La dose choisie reflète celle qui est la plus fréquemment utilisée dans le contrôle des N/V dans un contexte différent de celui de la chimiothérapie. L'agent complémentaire prescrit et proposé aux patients était le prochlorpérazine à raison de 10 mg quatre fois par jour au besoin en cas de nausées ou de vomissements. L'usage de dimenhhydrinate était permis mais aucune prescription ne leur était remise.

Mesures et suivi

La collecte des données organisée par les pharmaciens de la clinique d'oncologie de l'IUCPQ s'effectuait à l'aide d'un questionnaire préparé à cet effet. Celui-ci, comprenant des questions fermées, se présentait sous forme de grille d'autoévaluation que le patient devait remplir au cours des sept jours qui suivaient son traitement de chimiothérapie. Les informations retrouvées dans cette grille avaient trait à l'intensité des nausées ressenties (aucune, légère, modérée, grave), à la fréquence des vomissements, au nombre de haut-le-cœur ainsi qu'au nombre de comprimés ou de suppositoires complémentaires de prochlorpérazine ou de dimenhhydrinate consommés par le patient pour soulager les N/V. Une réponse complète au traitement représentait une protection complète contre les N/V.

Autre variable

La collecte des effets indésirables (EI) était effectuée par le pharmacien présent à la clinique d'oncologie de l'IUCPQ, par entrevue dirigée semi-structurée, lorsque le patient remettait la grille remplie à sa visite subséquente. Le pharmacien évaluait les cinq EI les plus fréquents liés au métoclopramide et à l'halopéridol, soit la somnolence, les tremblements, l'akathisie, la diarrhée et les étourdissements. Il était possible de noter d'autres effets secondaires survenus, potentiellement liés aux médicaments étudiés.

Analyse statistique

Les variables continues des données démographiques ont été exprimées avec des moyennes et des écarts-types (statistique t de Student ou test sur les rangs de Wilcoxon), alors que les variables nominales ont été représentées par des pourcentages (test du Khi-carré). Les analyses des résultats ont été effectuées en termes de cycles plutôt qu'en termes de patients, puisque les traitements de chimiothérapie pouvaient différer d'un cycle à l'autre chez un même patient. Pour les variables qualitatives, soit l'intensité des nausées, un modèle log-linéaire multinomial à mesures répétées a servi à l'analyse des données. La fréquence des vomissements, la fréquence des haut-le-cœur et le nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséux complémentaires consommés par jour sont des variables quantitatives discrètes qui ont été comparées à l'aide de moyennes et d'écarts-types par jour pour chaque groupe, à l'aide d'un modèle linéaire généralisé à distribution de Poisson et à mesures répétées. Les EI, pour leur part, sont des valeurs nominales dichotomiques, dont on a comparé les proportions de « oui », avec leur intervalle de confiance. Les seuils d'observation $< 0,05$ ont été considérés comme étant significatifs. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS v9.1.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Résultats

Description de la population

Pour la période de mai à décembre 2005, 51 patients étaient inclus dans l'étude. Vingt et un patients faisaient partie de groupe halopéridol et trente patients du groupe métoclopramide. Neuf des patients inclus dans le groupe métoclopramide faisaient aussi partie du groupe halopéridol, puisqu'ils avaient changé de chimioprophylaxie en cours de traitement ($p = 0,0068$). En termes de cycles de chimiothérapie, le groupe halopéridol comptait 83 cycles comparativement à 78 pour le groupe métoclopramide.

Le tableau I décrit les caractéristiques des patients dans chaque groupe. Le même nombre de patients était inclus dans chaque groupe, et l'âge moyen des deux groupes était semblable. Le groupe métoclopramide comprenait 53,3 % d'hommes comparativement à 61,9 % ($p = 0,579$) dans le groupe halopéridol. Les types de cancer étaient semblables dans chaque groupe ($p = 0,1596$), mais les CPNPC étaient les plus fréquents dans chaque groupe parmi les trois types. Le tableau I fournit également les caractéristiques des patients, mais pour chacun des cycles. Le groupe halopéridol comprenait 37 patients (44,6 %) sous carboplatine et 46 patients (55,4 %) sous cisplatine, comparativement à 20 (25,6 %) et 56 (71,7 %) dans le groupe métoclopramide ($p = 0,0205$). La moyenne du nombre de cycles par patient était équivalente dans les deux groupes, soit autour de $2,93 \pm 1,48$ dans le groupe métoclopramide par rapport à $3,10 \pm 1,54$ dans le groupe halopéridol.

Efficacité sur l'intensité des nausées

L'analyse de l'intensité des nausées s'étendait sur une période de sept jours après un cycle de chimiothérapie. L'intensité était évaluée selon quatre degrés, soit aucune, légère, modérée ou sévère. Une réponse complète au traitement représentait une protection complète contre les N/V. La figure 1 représente le profil de l'efficacité, selon chaque degré d'intensité des nausées, de chacun des médicaments pour les jours un à sept. Au jour un, qui représente l'émèse aiguë, les deux médicaments avaient une efficacité semblable. Aux jours deux à quatre, l'halopéridol avait tendance à entraîner moins de nausées légères, modérées et graves. Aux jours cinq et six, les deux médicaments semblaient équivalents sur le plan du soulagement des nausées, avec un léger avantage pour l'halopéridol, sauf pour les nausées légères du jour cinq, qui avaient tendance à être plus élevées dans le groupe halopéridol. Cependant, aucun de ces résultats n'était statistiquement significatif. Le pourcentage de nausées survenues, tous les degrés d'intensité confondus, est représenté à la figure 1. Au jour un, les deux médicaments semblent avoir une efficacité similaire, avec une incidence de nausées légèrement supérieure dans le groupe halopéridol. Pour les jours deux à sept, les patients du

Tableau I : Caractéristiques de base**Patients inclus dans l'étude**

Caractéristiques	Groupe halopéridol Nombre de cycles = 21	Groupe métoclopramide Nombre de cycles = 30	Valeur p
Âge (années) ¹	59,9 +/- 7,74 (38-71)	60,7 +/- 9,76 (38-75)	0,28
Sexe²			
Hommes	13 (61,9 %)	16 (53,3 %)	0,57
Femmes	8 (38,1 %)	14 (46,7 %)	
Type de cancer²			
CPNPC	15 (71,4 %)	27 (90,0 %)	0,15
CPPC	2 (9,5 %)	2 (6,7 %)	
Mixte	4 (19,1 %)	1 (3,3 %)	
Chimiothérapie antérieure²	0	2 (6,7 %)	0,50
Radiothérapie concomitante²	5 (23,8 %)	6 (20,0 %)	0,74
Patients ayant changé de groupe²	0	9 (30,0 %)	0,0068

Cycles de l'étude

Caractéristiques	Groupe halopéridol Nombre de cycles = 83	Groupe métoclopramide Nombre de cycles = 78	Valeur p
Type de platine²			
Cisplatine	46 (55,4 %)	56 (71,8 %)	0,02
Carboplatine	37 (44,6 %)	20 (25,6 %)	
Type de chimiothérapie²			
Cisplatine			
Cisplatine/vinorelbine	19 (41,3 %)	38 (67,9 %)	0,001
Cisplatine/gemcitabine	11 (23,9 %)	9 (16,1 %)	
Cisplatine/pemetrexed	0	5 (8,9 %)	
Cisplatine/étoposide	16 (34,8 %)	4 (7,1 %)	
Carboplatine			
Carboplatine/vinorelbine	11 (29,7 %)	12 (60,0 %)	0,0059
Carboplatine/gemcitabine	22 (59,5 %)	4 (20,0 %)	
Carboplatine/paclitaxel	2 (5,1 %)	0	
Carboplatine/docétaxel	0	2 (10,0 %)	
Carboplatine/étoposide	2 (5,4 %)	2 (10,0 %)	
Autres (CAV)	0	2 (2,6 %)	

1- Moyenne ± écart-type

2- n (%)

3- Nombre de cycles

CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules ; CPPC : cancer du poumon à petites cellules ; CAV : cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine

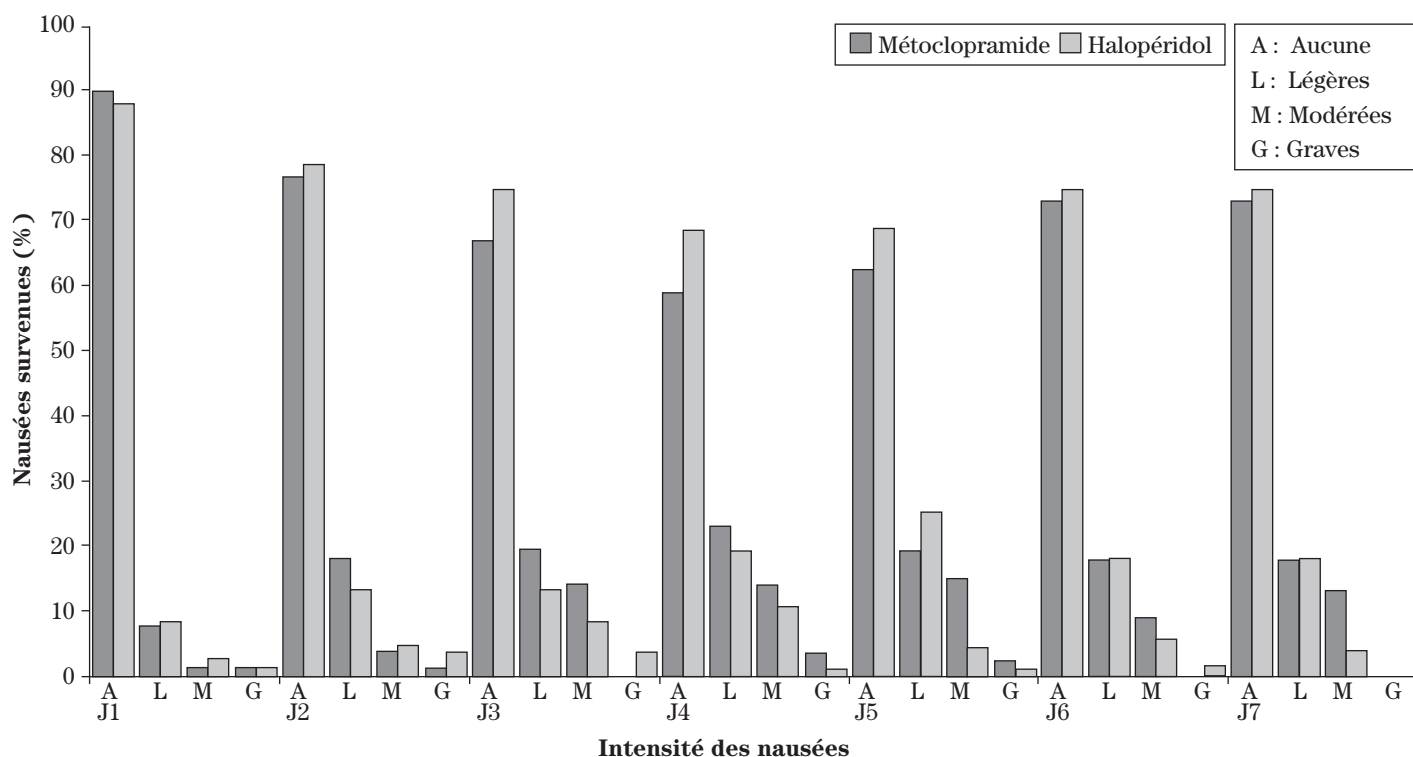
groupe métoclopramide avaient tendance à être moins bien soulagés de leurs nausées ($p = 0,0983$). Finalement, en observant les données de protection complète contre les nausées, au tableau II, pour tous les jours confondus, il semblait y avoir plus de patients qui n'avaient eu aucune nausée dans le groupe halopéridol que dans le groupe métoclopramide (51,8 % vs 38,4 %, $p = 0,1133$). L'incidence des nausées, tous les degrés d'intensité confondus, a donc tendance à être plus élevée dans le groupe métoclopramide, sans que les résultats soient significatifs.

Fréquence des vomissements, des haut-le-cœur et nombre de comprimés ou de suppositoires anti-nauséeux complémentaires

Le tableau II présente les résultats obtenus quant à la fréquence des vomissements et des haut-le-cœur, de même que le nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséeux complémentaires consommés par les patients. Ces mêmes données sont représentées graphiquement à la figure 2. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ($p = 0,9228$) pour la moyenne des vomissements survenus. Les résultats quant à la protection complète de vomissements sont représentés au tableau II, soit une protection complète de 85,5 % dans le groupe halopéridol par rapport à 84,6 % dans le groupe métoclopramide ($p = 1,00$). Le nombre de haut-le-cœur des deux groupes semblait plus élevé dans le groupe métoclopramide pour les jours trois à sept ($p = 0,1186$), sans

Figure 1. Pourcentage de nausées survenues

A. Pourcentage des nausées survenues, pour chaque niveau d'intensité, dans chaque groupe pendant les jours 1 à 7 de post-chimiothérapie



B. Pourcentage des nausées survenues, tous niveaux d'intensité confondus, dans chaque groupe pendant les jours 1 à 7 de post-chimiothérapie

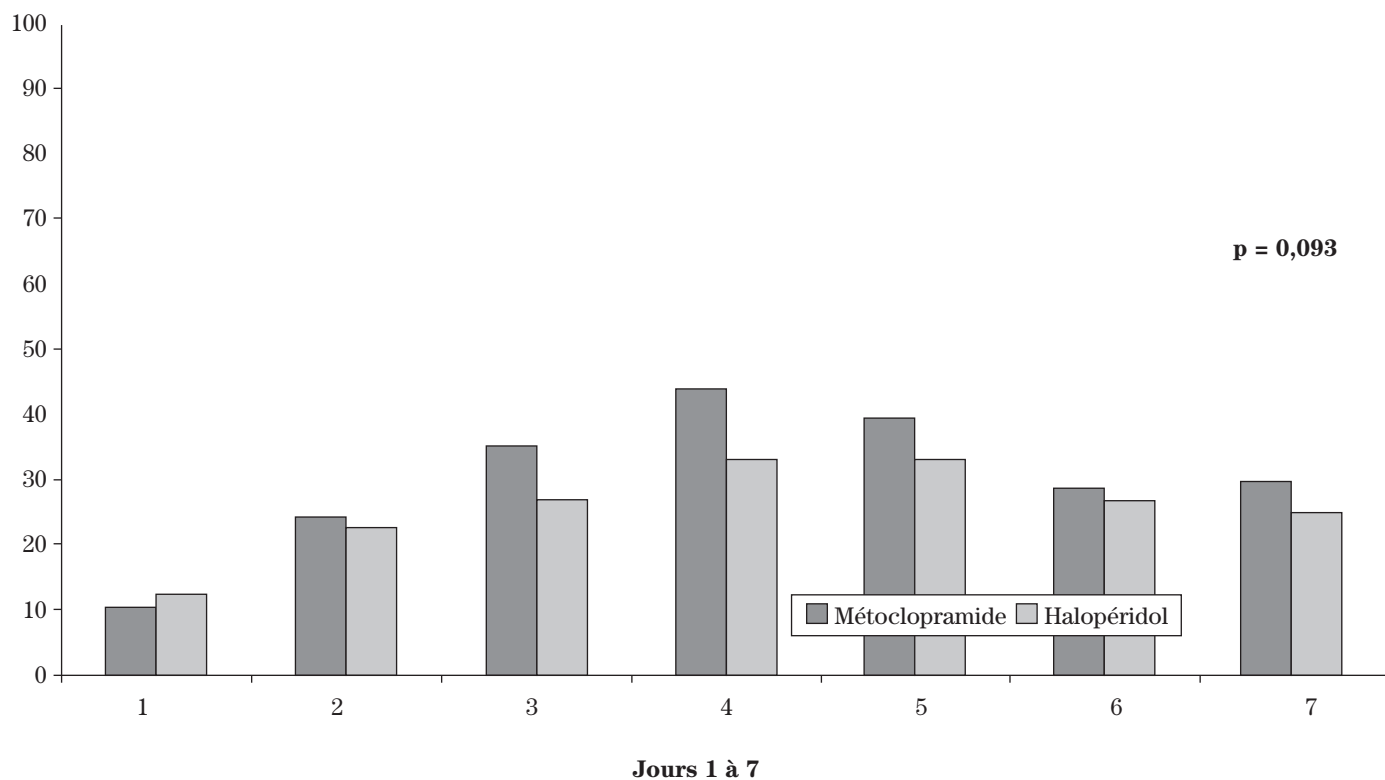


Tableau II : *Protection complète contre les nausées et vomissements, fréquence des vomissements, des haut-le-cœur et nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséeux complémentaires pour les deux groupes à l'étude*

Protection complète contre les nausées et vomissements			
Protection complète contre les nausées et vomissements	Groupe halopéridol Nombre de cycles = 83	Groupe métoclopramide Nombre de cycles = 78	Valeur p
Nausées ¹			
Jour 1	73 (87,9 %)	70 (89,7 %)	0,80
Jours 2-3	58 (69,9 %)	48 (61,5 %)	0,31
Jours 4-5	53 (63,8 %)	41 (52,2 %)	0,15
Jours 6-7	59 (71,1 %)	51 (65,3 %)	0,49
Jours 1-7	43 (51,8 %)	30 (38,4 %)	0,11
Vomissements			
Jours 1-7	71 (85,5 %)	66 (84,6 %)	1,00
Fréquence des vomissements ²			
Jour 1	0,04 +/- 0,33	0,01 +/- 0,11	0,92
Jour 2	0,04 +/- 0,19	0,09 +/- 0,61	
Jour 3	0,05 +/- 0,22	0,10 +/- 0,50	
Jour 4	0,10 +/- 0,37	0,08 +/- 0,39	
Jour 5	0,11 +/- 0,49	0,06 +/- 0,37	
Jour 6	0,00 +/- 0,00	0,05 +/- 0,27	
Jour 7	0,05 +/- 0,35	0,01 +/- 0,11	
Fréquence des haut-le-cœur ²			
Jour 1	0,10 +/- 0,51	0,04 +/- 0,25	0,11
Jour 2	0,19 +/- 0,79	0,12 +/- 0,66	
Jour 3	0,22 +/- 1,18	0,54 +/- 1,95	
Jour 4	0,31 +/- 1,27	0,51 +/- 1,47	
Jour 5	0,27 +/- 1,00	0,40 +/- 1,18	
Jour 6	0,12 +/- 0,67	0,27 +/- 1,02	
Jour 7	0,11 +/- 0,49	0,31 +/- 1,34	
Nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséeux complémentaires ²			
Jour 1	0,11 +/- 0,52	0,06 +/- 0,57	0,26
Jour 2	0,13 +/- 0,51	0,06 +/- 0,25	
Jour 3	0,24 +/- 0,73	0,21 +/- 0,65	
Jour 4	0,31 +/- 0,76	0,18 +/- 0,48	
Jour 5	0,28 +/- 0,69	0,18 +/- 0,55	
Jour 6	0,23 +/- 0,61	0,21 +/- 0,61	
Jour 7	0,22 +/- 0,59	0,13 +/- 0,37	

1- n (%)

2- Moyenne ± écart-type

pour autant qu'il y ait de différence significative. Finalement, pour ce qui est du nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséeux complémentaires pris dans chaque groupe, les patients du groupe halopéridol avaient tendance à en consommer plus que les patients du groupe métoclopramide (p = 0,2649), mais la différence entre les deux groupes n'atteignait pas un seuil significatif.

Effets indésirables

Le métoclopramide entraînait plus de somnolence (22 % vs 9 %, p = 0,0315) et tendait également à causer davantage d'étourdissements (16 % vs 10 %, p = 0,313) et d'akathisie (5 % vs 1 %, p = 0,3416) que l'halopéridol, alors

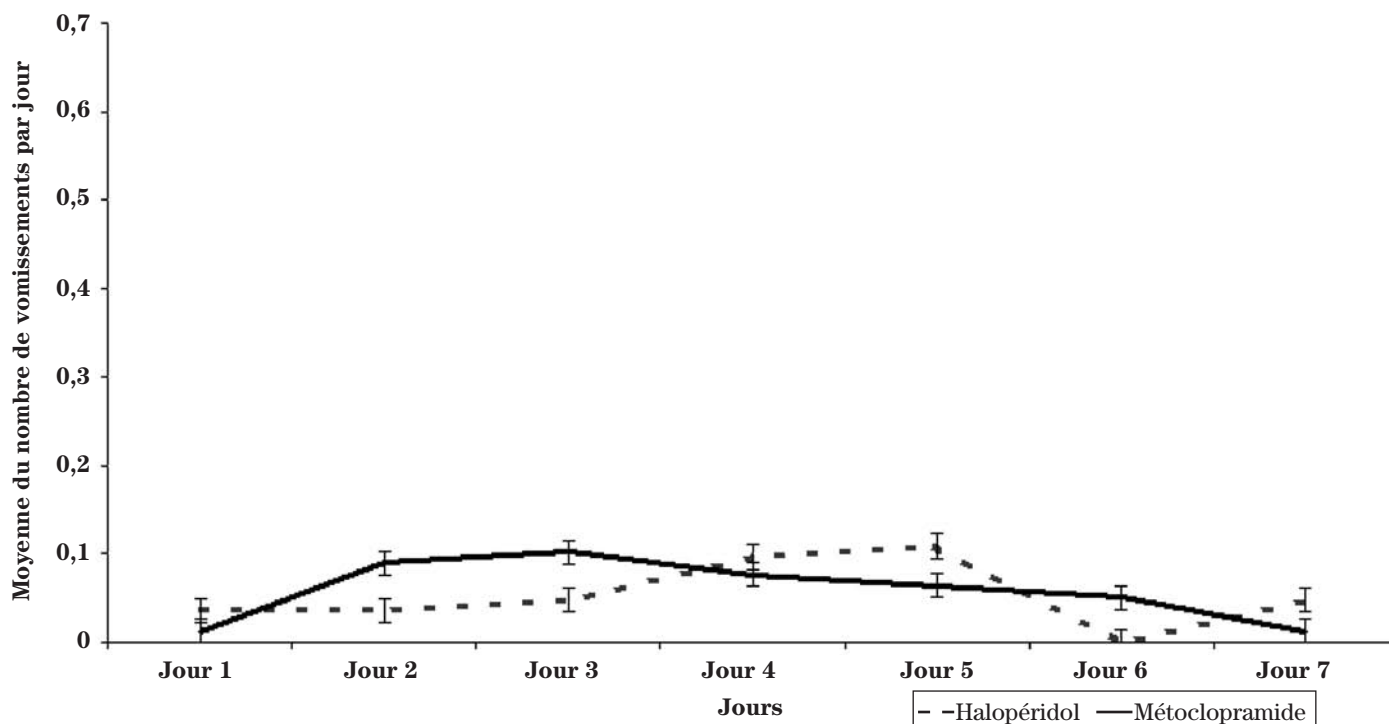
que les patients du groupe halopéridol avaient tendance à expérimenter plus de tremblements (23 % vs 14 %, p = 0,2696). L'incidence des diarrhées était semblable dans les deux groupes, avec 3 % dans le groupe métoclopramide et 4 % dans le groupe halopéridol (p = 1,00).

Autres résultats

Tel que nous l'avons mentionné, neuf patients du groupe métoclopramide ont changé de prophylaxie antiémétique en cours de traitement de chimiothérapie. Ils ont donc fait partie des deux groupes. Une analyse de ce sous-groupe de patients a été effectuée afin de comparer les résultats d'un même patient alors qu'il était dans l'un

Figure 2. *Moyenne du nombre de vomissements, de haut-le-cœur et nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséeux complémentaires consommés dans chaque groupe pendant les jours 1-7 de post-chimiothérapie*

A. Moyenne du nombre de vomissements par jour survenus dans chaque groupe pendant les jours 1 à 7 de post-chimiothérapie



B. Moyenne du nombre de haut-le-cœur par jour survenus dans chaque groupe pendant les jours 1 à 7 de post-chimiothérapie

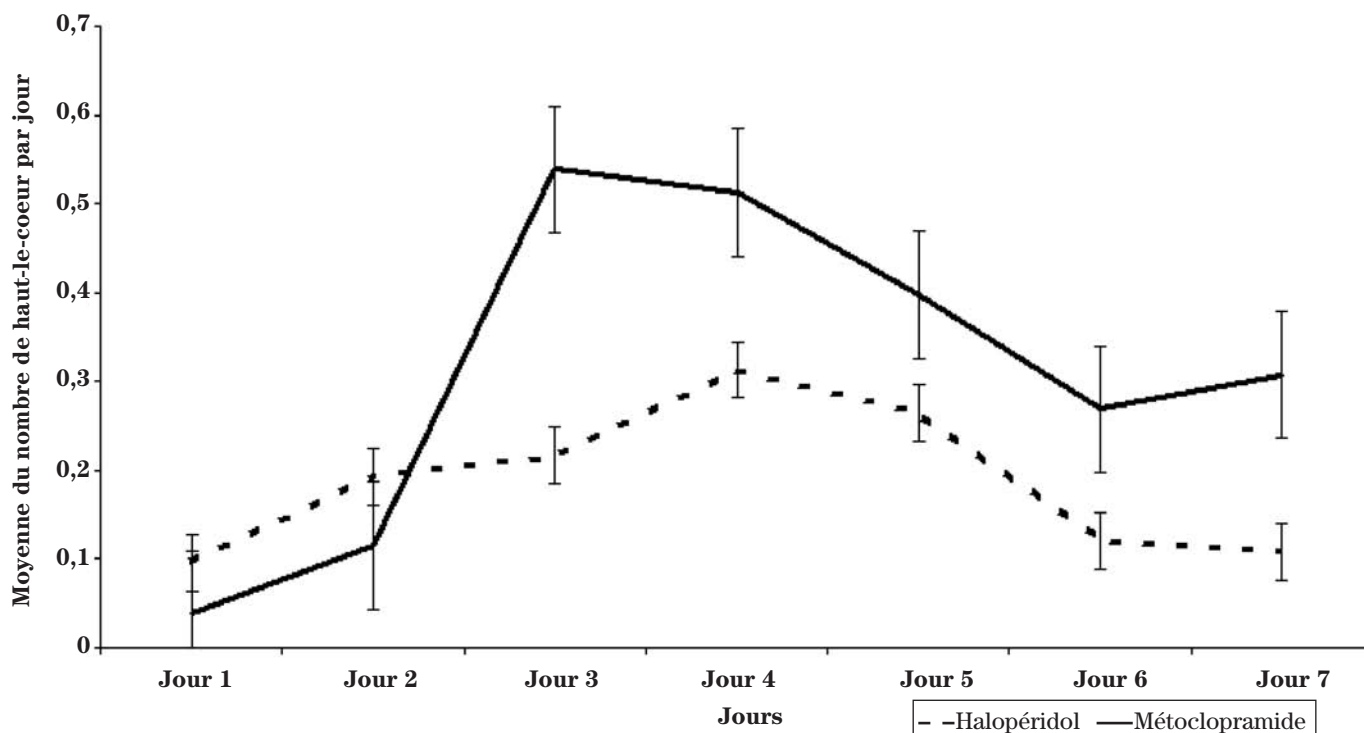
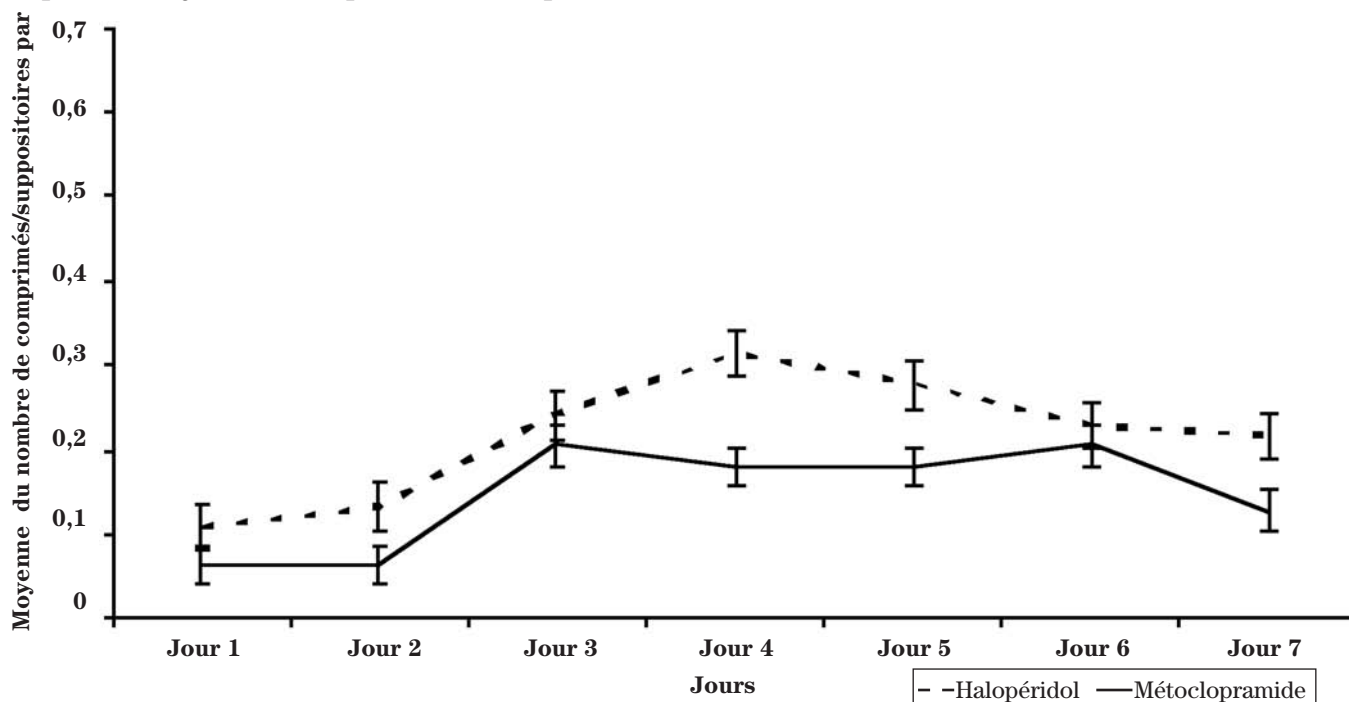


Figure 2. *Moyenne du nombre de vomissements, de haut-le-cœur et nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséeux complémentaires consommés dans chaque groupe pendant les jours 1-7 de post-chimiothérapie (suite)*

C. Moyenne du nombre d'entredoses de comprimés/suppositoires antiémétiques par jour consommés dans chaque groupe pendant les jours 1 à 7 de post-chimiothérapie



puis dans l'autre des deux groupes à l'étude. Pour ce qui est de l'incidence des nausées, la différence entre les deux groupes n'était pas significative ($p = 0,8616$), tout comme l'intensité des nausées ($p = 0,6837$) ainsi que la fréquence des vomissements ($p = 1,00$). Les raisons pour lesquelles les patients ont changé de groupe ont été répertoriées. Huit des neuf patients ont dû changer de prophylaxie antiémétique en raison d'effets indésirables, alors qu'un seul a changé de prophylaxie antiémétique en raison d'un manque de contrôle des nausées et des vomissements par le métoclopramide. Les effets indésirables qui ont mené au changement de traitement étaient l'akathisie (deux patients), la somnolence (deux patients), l'insomnie et l'hyperactivité (deux patients), la confusion (un patient) et les tremblements (un patient).

Discussion

Les résultats obtenus ont permis de constater que, sur le plan clinique, l'halopéridol serait au moins aussi efficace que le métoclopramide dans la prévention des N/V en post-chimiothérapie tout en étant généralement mieux toléré. Ces résultats viennent s'ajouter aux données scientifiques disponibles concernant la prévention des N/V en post-chimiothérapie, puisqu'aucune étude portant sur un tel usage de l'halopéridol en comparaison avec le métoclopramide n'a été publiée jusqu'à maintenant.

Dans le cadre de la présente étude, les protocoles antiémétiques établis par l'IUCPQ étaient utilisés en post-chimiothérapie. La prophylaxie antiémétique utilisée en pré-chimiothérapie n'était pas évaluée, puisque celle-ci était la même pour tous les patients. Ces protocoles ont été établis en fonction de ceux proposés dans les recommandations officielles¹²⁻¹⁴. Dans ces protocoles antiémétiques, les doses d'halopéridol utilisées sont de 1 mg deux fois par jour, selon ce qui a déjà été mentionné dans la littérature médicale, soit de 0,5 à 2 mg par jour, en contexte de N/V, et selon les recommandations des organismes officiels, qui proposent des doses de 1 à 4 mg toutes les six heures après la chimiothérapie¹²⁻¹⁸.

Une grille d'autoévaluation validée et remplie par le patient permettait de recueillir les données. Cette grille avait été produite et validée auparavant par un autre centre hospitalier, où elle servait à recueillir les données dans le cadre d'études en contexte de N/V en post-chimiothérapie. Les études ayant évalué l'efficacité de médicaments antiémétiques dans un contexte de N/V induits par un traitement de chimiothérapie comportaient différentes mesures, dont le nombre de vomissements, l'usage de comprimés ou de suppositoires antinauséeux complémentaires, l'incidence des nausées ainsi que leur importance. Cette dernière mesure est plus difficile à évaluer, mais une échelle discrète (aucune, légère, modérée et grave) s'est démontrée fiable¹⁹. Le questionnaire

validé utilisé s'inspirait donc d'études évaluant la méthodologie appropriée pour mesurer l'efficacité des médicaments antiémétiques. La méthodologie de certaines études semblables a également guidé l'élaboration de cette grille d'évaluation²⁰⁻²⁶. Le nombre de haut-le-cœur a été ajouté aux données recueillies pour nuancer la fréquence des vomissements. De même, le nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséeux complémentaires consommés par le patient permet de voir si le nombre de vomissements ou une faible intensité des nausées pourraient être liés à cette consommation.

Ce genre de collecte comporte cependant quelques désavantages. En effet, le manque de collaboration d'un patient dont l'état de santé est mauvais, une faible compréhension de la grille d'autoévaluation, un questionnaire rempli avec du retard ou des patients perdus de vue pourraient entraîner un biais de sélection ainsi qu'un biais d'information, qui auraient pour effet de modifier à la baisse l'importance des résultats. Le nombre de grilles qui n'ont pas été remises en raison de leur perte ou de la cessation du traitement de chimiothérapie n'a pas été évalué. Cependant, puisque l'analyse était effectuée par cycle et non par patient, cet aspect risquait moins d'influencer les résultats.

Une période de sept jours attribuée à la collecte des données était importante puisque les N/V induits par les traitements de chimiothérapie à PE moyen à élevé peuvent être aigus et surtout retardés. L'émèse aiguë survient dans les 24 heures qui suivent un cycle de chimiothérapie alors que l'émèse retardée survient plus de 24 heures après le traitement de chimiothérapie, de un à cinq jours dans la plupart des cas. Elle peut persister plus longtemps chez certains patients. Un suivi prolongé de sept jours était donc approprié. Certaines études portant sur l'évaluation de prophylaxies antiémétiques utilisaient une période de suivi déterminée selon la durée de la prophylaxie antiémétique ou durant cinq à sept jours après un cycle de chimiothérapie²⁰⁻²⁵.

Les résultats étaient évalués en termes de cycles. En effet, un même patient pouvait changer d'agents de chimiothérapie au cours de son traitement. Le potentiel antiémétique pouvait donc être modifié, ce qui entraînait, par le fait même, une modification de la durée de la prophylaxie antiémétique. L'analyse en termes de cycles permettait également de recueillir un plus grand nombre de données. Un patient recevait en moyenne $2,9 \pm 1,49$ cycles par traitement de chimiothérapie. Les cycles de chimiothérapie pour un même patient étaient considérés indépendamment les uns des autres. Cependant, les études portant sur l'incidence de N/V n'utilisaient pas cette méthode d'analyse. En général, ces études incluaient des patients qui n'avaient jamais expérimenté de chimiothérapie auparavant ou encore qui procédaient par chassé-croisé^{14,19,21,25,27}. Les patients recevaient ainsi une seule dose de chaque traitement chimioprophylactique. L'ana-

lyse des résultats en termes de cycle ne semble donc pas être courante dans les études comparables. Un désavantage d'utiliser cette méthode est que les cycles subséquents au premier sont reconnus pour entraîner plus de N/V, ce qui peut donc défavoriser les résultats des autres cycles²⁸.

Les patients inclus dans chaque groupe avaient des caractéristiques de base semblables, selon les données présentées au tableau I. Le groupe halopéridol comprenait une majorité d'hommes (60,2 %), comparativement au groupe métoclopramide (52,6 %). Puisque les femmes sont plus prédisposées aux nausées que les hommes après un traitement de chimiothérapie, les patients du groupe halopéridol pouvaient s'en trouver favorisés²⁸. Cependant, une étude ayant effectué des analyses multivariées relatives à l'influence du sexe sur la fréquence des N/V confirmait cette tendance sans pour autant que celle-ci ait une influence significative sur les résultats⁸. La seule différence significative entre les deux groupes portait sur le nombre de patients ayant changé de prophylaxie antiémétique. Neuf patients (30 %) ont été transférés dans l'autre groupe parmi ceux attribués aléatoirement au groupe métoclopramide alors qu'aucun des patients du groupe halopéridol n'a changé de traitement au cours de l'étude. Ces résultats précisent le besoin de trouver une solution de remplacement au métoclopramide lorsque cela s'avère nécessaire. Il faut noter que le choix du traitement revenait aux pharmaciens qui participaient à l'étude. Finalement, autre différence significative quant aux résultats obtenus, les patients du groupe métoclopramide recevaient davantage de cisplatine. Les patients inclus dans ce groupe couraient donc plus de risques d'éprouver des nausées, particulièrement des nausées retardées.

Les résultats concernant l'intensité des nausées démontrent qu'il n'y avait pas de différence significative quant à l'efficacité entre les deux prophylaxies antiémétiques. Il n'est pas possible de comparer les résultats obtenus avec l'halopéridol à ceux d'études antérieures, puisque ce médicament a été peu étudié dans ce contexte. Cependant, l'usage du métoclopramide étant recommandé par un plus grand nombre d'études, il était possible de mettre en parallèle les résultats concernant cette molécule. Le critère d'efficacité le plus fréquemment évalué dans ces études était celui du contrôle complet (aucune nausée) ou presque complet (0 à 2 épisodes) des nausées. Les résultats obtenus dans la présente étude démontrent un contrôle complet des nausées pour les jours un à sept dans 38,4 % des cas sous métoclopramide. Dans une étude effectuée par un groupe de recherche de l'ASCO, on obtenait un contrôle complet des jours deux à six, soit 41 % des cas²⁹. D'autres études apportent des résultats semblables, avec un contrôle presque complet (0 à 2 épisodes de nausées) des jours un à cinq, soit de 31 % à 44 %^{24,30}. Les résultats qui concernent la fréquence des vomissements sont quant à eux comparables aux données présentes dans la littérature médicale. La présente étude

a déterminé que 84,6 % des vomissements étaient prévenus complètement, alors que d'autres études fournissent des données allant de 49 % à 95 % de maîtrise presque complète^{20-22,25,29}. Le nombre de haut-le-cœur n'étant pas une variable évaluée dans les études portant sur les N/V en général, la comparaison des résultats était inapplicable. De plus, le résultat obtenu n'était pas significatif.

Le nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséeux complémentaires consommés par les patients a également été évalué. Un groupe ayant consommé plus de ces médicaments que l'autre groupe pouvait s'en trouver favorisé quant à la fréquence des N/V. Le tableau II présente ces résultats et met en évidence le fait que les patients du groupe halopéridol tendaient à consommer un plus grand nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséeux complémentaires que ceux du groupe métoclopramide. Ces résultats n'atteignaient cependant pas un seuil significatif.

Les pharmaciens de la clinique d'oncologie de l'IUCPQ étaient chargés de questionner les patients sur l'apparition d'EI. Le questionnement pouvant différer d'un pharmacien à l'autre, un biais d'entrevue pouvait être introduit à cette étape. Les résultats obtenus sur l'incidence d'EI rapportent une tendance non significative en faveur de l'halopéridol par rapport au métoclopramide. Le seul EI présentant une différence significative entre les deux médicaments était la somnolence, qui était de 22 % sous l'effet du métoclopramide par rapport à 9 % dans le groupe halopéridol. Les études précédentes, ayant évalué des doses similaires de métoclopramide, démontraient que la somnolence se présentait dans 8 % à 17 % des cas, donc avec une incidence moindre que dans la présente étude^{21-22,24-25}. Il faut toutefois tenir compte que le traitement de chimiothérapie pouvait également entraîner de la fatigue et de la somnolence. De plus, certains médicaments pris en concomitance avaient la somnolence comme EI possible. La médication habituelle des patients n'a par contre pas été évaluée dans le cadre de cette étude. Les tremblements semblaient plus fréquents dans le groupe halopéridol, sans que la différence entre les deux groupes soit significative. Néanmoins, en analysant plus attentivement les résultats, on a constaté que les tremblements survenus dans le groupe halopéridol pouvaient être liés à d'autres causes, dont des symptômes de sevrage d'antidépresseurs, un sevrage d'alcool et de drogues illicites ou une maladie de Parkinson concomitante. La prise fréquente de prochlorpérazine pouvait aussi causer des tremblements. Finalement, l'incidence des diarrhées a été plus faible que ce à quoi on s'attendait. Les résultats obtenus étaient de 3 % dans le groupe métoclopramide par rapport à 4 % dans le groupe halopéridol. Les études précédentes démontraient une incidence de 16 %, 6,5 % et 17 % sous métoclopramide^{21,24,30}. Il est important de mentionner que la collecte d'EI a été difficile dans certains cas, ce qui a mené

à la perte de 18 % des données. Elles n'ont pu être recueillies auprès de 12 patients du groupe halopéridol et de 15 patients du groupe métoclopramide.

Finalement, l'analyse des neuf patients ayant expérimenté les deux prophylaxies antiémétiques vient appuyer l'hypothèse que l'halopéridol est aussi efficace que le métoclopramide. Par contre, le faible nombre de patients ne permet pas d'obtenir un seuil de signification statistique. Les raisons qui ont provoqué le changement de groupe de ces patients consistaient principalement en l'apparition d'EI. Un seul patient a dû changer de prophylaxie antiémétique en raison de la difficulté de maîtriser les N/V à l'aide du métoclopramide.

Limites

Une des principales limites de cette étude est l'absence d'évaluation de l'adhésion des patients. La médication leur était servie à l'extérieur de l'établissement, il était donc complexe de vérifier le nombre de comprimés oubliés ou non pris par les patients. De plus, les pharmaciens, qui travaillaient en mode non aveugle, avaient la possibilité de modifier la dose du médicament ou la durée pendant laquelle le patient recevait la prophylaxie. Ces changements étaient susceptibles de se produire à chaque cycle. Ces variations ont été répertoriées, mais leur portée n'a pas été évaluée.

Certaines variables susceptibles d'influencer la fréquence de N/V post-chimiothérapeutiques ont été évaluées, alors que d'autres ne l'ont pas été. Le PE, l'âge et le statut de performance étaient mesurés, alors qu'un faible contrôle de N/V d'une chimiothérapie antérieure, des antécédents de mal des transports et de nausées importantes dans les cas de grossesse et l'anxiété du patient envers son traitement, qui pouvaient augmenter la tendance aux N/V, ainsi que la consommation d'alcool, qui pouvait diminuer la tendance aux N/V, ne l'étaient pas. Une étude a évalué l'influence de l'âge, du statut de performance et de l'exposition antérieure à la chimiothérapie et n'a pas conclu à une influence significative de ces aspects sur les N/V retardées²⁰. Ces variables, qui n'ont pas été prises en considération, auraient donc pu influencer les résultats et favoriser un traitement plus qu'un autre. Cependant, les études effectuées précédemment, auxquelles il est possible de se référer, n'en ont pas tenu compte. Une étude a estimé que leur influence n'était pas significative⁸.

Certains facteurs confondants ne pouvaient être contrôlés et auraient pu influencer les résultats. Par exemple, chez un patient recevant des traitements concomitants de radiothérapie, une situation qui peut entraîner des N/V, il était difficile de déterminer la cause exacte des N/V. Ces données n'ont, par contre, pas été enregistrées. De plus, si le patient prenait du prochlorpérazine en concomitance avec le métoclopramide ou l'halopéridol, il devenait difficile de discerner lequel des médicaments

était la cause de certaines réactions indésirables, puisque le prochlorpérazine peut entraîner des EI relativement semblables à ceux produits par le métoclopramide ou à l'halopéridol. La prise de dimenhhydrinate pourrait interagir d'une manière semblable. En effet, ce médicament, qui antagonise les REP, peut diminuer l'importance de certains EI survenus avec la prise du métoclopramide ou de l'halopéridol. De même, certaines personnes qui utilisaient une benzodiazépine ou un bêta-bloqueur auraient pu expérimenter moins d'akathisie et de REP, puisque ces médicaments peuvent servir au traitement de ces effets indésirables. L'influence de ces variables n'a pas été déterminée, puisque que la médication concomitante de chaque patient n'était pas prise en compte. Mis à part le nombre de comprimés ou de suppositoires consommés, le patient n'avait pas à préciser quel antiémétique, entre le prochlorpérazine et le dimenhhydrinate, il avait utilisé.

Conclusion

La présente étude atteste l'usage de l'halopéridol pour la prévention des N/V en post-chimiothérapie, puisque la différence d'efficacité de ce dernier comparativement au métoclopramide n'est pas significative. Il est donc intéressant d'intégrer cette nouvelle molécule parmi les différents traitements préventifs possibles des N/V. Sa posologie simple ainsi que sa bonne tolérance pourraient favoriser son usage en tant que prophylaxie antiémétique de premier choix. L'halopéridol combiné à la dexaméthasone est maintenant utilisé comme premier choix à l'IUCPQ. Ces résultats s'appliquent dans un contexte de chimiothérapie modérément à hautement émétisante, dans le traitement du cancer du poumon. Afin que ces résultats s'appliquent à d'autres milieux où les chimiothérapies et les types de cancers sont différents, des études de plus grande envergure devraient être menées.

Remerciements

Nous remercions les pharmaciens de la clinique d'oncologie de l'IUCPQ qui ont participé activement à la collecte des données, ainsi que M. Serge Simard, biostatisticien à l'IUCPQ, pour sa contribution à l'analyse statistique.

Pour toute correspondance :

Cindy Tremblay

Département de pharmacie

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

2725, chemin Sainte-Foy

Québec (Québec) G1V 4G5

Téléphone : 418 656-8711, poste 3308

Télécopieur : 418 656-4656

Courriel : cindy.tremblay.hl@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Objectives: To compare the efficacy and tolerability of metoclopramide and haloperidol in combination with dexamethasone in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in patients with lung cancer.

Methods: This was a retrospective study done for the period May–December 2005 at the Hôpital Laval oncology clinic. Data on the following variables was collected: intensity of nausea, frequency of vomiting and retching episodes, number of additional antiemetic tablets or suppositories taken by the patient, as well as other side effects experienced following chemotherapy.

Results: Of the 51 patients in the study, 21 were included in the haloperidol group and 30 in the metoclopramide group, for a total of 83 and 78 cycles of chemotherapy, respectively. Haloperidol completely prevented nausea in 51.8% of cases compared to 38.4% for metoclopramide. There were no significant differences between groups with respect to average number of vomiting episodes, number of retching episodes, and number of additional anti-emetic tablets or suppositories taken by the patient. The incidence of adverse effects tended to be higher in the metoclopramide group.

Conclusion: The results show that haloperidol is at least as efficacious as metoclopramide in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting related to the treatment of lung cancer. Metoclopramide is not as well tolerated as haloperidol for this indication

Key words: Haloperidol, metoclopramide, antiemetic prophylaxis, chemotherapy, lung cancer.

Références

- Craig JB, Powell BL. The management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Am J Med Sci* 1987;293:34-44.
- Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM et coll. On the receiving end— patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:203-8.
- Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G et coll. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004;100:2261-8.
- Jenks K. Importance of nausea. *Cancer Nurs* 1994;17:488-93.
- Richardson JL, Marks G, Levine A. The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy. *J Clin Oncol* 1988;6:1746-52.
- Graves T. Emesis as a complication of cancer chemotherapy: pathophysiology, importance, and treatment. *Pharmacotherapy* 1992;12:337-45.
- Hanson JS, McCallum RW. The diagnosis and management of nausea and vomiting: a review. *Am J Gastroenterol* 1985;80:210-8.
- Neymark N, Crott R. Impact of emesis on clinical and economic outcomes of cancer therapy with highly emetogenic chemotherapy regimens: a retrospective analysis of three clinical trials. *Support Care Cancer* 2005;13:812-8.
- Buttner M, Walder B, Von Elm E, Tramèr M. Is low-dose haloperidol a useful antiemetic? A meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology* 2004 ;101:1454-63.
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G et coll. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103-9.
- Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden et coll. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Therapeutic Guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56:729-64.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW et coll. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:2971-94.
- Ettinger D, Berger M, Bierman P, Bradbury B, Ellis G, Kirkegaard S et coll. Antiemesis. Practice guidelines in Oncology v.2.2006. Natl Compr Canc Netw. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf (site visité le 11 novembre 2008).
- Barton MD, Libonati M, Cohen PJ. The use of haloperidol for treatment of postoperative nausea and vomiting—a double-blind placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 1975;42:508-12.
- Plotkin DA, Plotkin D, Okun R. Haloperidol in the treatment of nausea and vomiting due to cytotoxic drug administration. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973;15:599-602.
- Mason BA, Dambra J, Grossman B, Catalano RB. Effective control of cisplatin-induced nausea using high- dose steroids and droperidol. *Cancer Treat Rep* 1982;66:243-5.
- Silvey L, Carpenter JT Jr, Wheeler RH, Lee J, Conolley C. A randomized comparison of haloperidol plus dexamethasone versus prochlorperazine plus dexamethasone in preventing nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:1397-400.
- Del Favero A, Tonato M, Roila F. Issues in the measurement of nausea. *Br J Cancer Suppl* 1992;19:S69-71.
- Roila F, Boschetti E, Tonato M, Basurto C, Bracarda S, Picciafuoco M et coll. Predictive factors of delayed emesis in cisplatin-treated patients and antiemetic activity and tolerability of metoclopramide or dexamethasone. A randomized single-blind study. *Am J Clin Oncol* 1991;14:238- 42.
- De Mulder PH, Seynaeve C, Vermorken JB, Van Liessum PA, Mols-Jevdevic S, Allman EL et coll. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin- induced nausea and vomiting. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study. *Ann Intern Med* 1990;113:834-40.
- Bonneterre J, Chevallier B, Metz R, Fargeot P, Pujade-Lauraine E, Spielmann M et coll. A randomized double-blind comparison of ondansetron and metoclopramide in the prophylaxis of emesis induced by cyclophosphamide, fluorouracil, and doxorubicin or epirubicin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990;8:1063-9.
- Kaasa S, Kvaloy S, Dicato MA, Ries F, Huys JV, Royer E et coll. A comparison of ondansetron with metoclopramide in the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind study. International Emesis Study Group. *Eur J Cancer* 1990;26:311-4.
- Marty M, Pouillart P, Scholl S, Droz JP, Azab M, Brion N et coll. Comparison of the 5-hydroxytryptamine₃ (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med* 1990;322:816-21.
- Heron JF, Goedhals L, Jordaen JP, Cunningham J, Cedar E. Oral granisetron alone and in combination with dexamethasone: a double-blind randomized comparison against high-dose metoclopramide plus dexamethasone in prevention of cisplatin-induced emesis. The Granisetron Study Group. *Ann Oncol* 1994;5:579-4.
- Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, Clark RA, Cirrincione C, Groshen S. Controlling delayed vomiting: double- blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. *J Clin Oncol* 1989;7:108-14.
- D'Olimpio JT, Camacho F, Chandra P, Lesser M, Maldonado M, Wollner D et coll. Antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone versus placebo in patients receiving cisplatin-based chemotherapy: a randomized double-blind controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1985;3:1133-5.
- National Cancer Institute. Nausea and Vomiting (PDQ) Health Professional Version. <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/supportivecare/nausea/healthprofessional/> (Site visité le 11 novembre 2008).
- The Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron versus metoclopramide both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced delayed emesis. *J Clin Oncol* 1997 ;15:124-30.
- Allan SG, Combleet MA, Warrington PS, Golland IM, Leonard RC, Smyth JN et coll. Dexamethasone and high dose metoclopramide: efficacy in controlling cisplatin induced nausea and vomiting. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:878-9.

Syndrome d'infusion au propofol – Revue de la littérature scientifique

Barbara Sneyers, Marc M. Perreault

Résumé

Objectif : Revoir la littérature scientifique concernant la physiopathologie et le traitement du syndrome d'infusion au propofol.

Sources des données : Une revue de la littérature a été effectuée au moyen d'une recherche informatisée sur PubMed, couvrant la période de janvier 1980 à août 2008, au moyen des mots clés suivants : propofol, PRIS, effet secondaire, mortalité.

Sélection des études et extraction des données : Les rapports de cas et séries de cas de syndrome d'infusion au propofol ont été répertoriés et retenus prioritairement. Les études cliniques et les revues systématiques ont également été consultées.

Analyse des données : Le syndrome d'infusion au propofol est une complication rare mais sérieuse et souvent fatale résultant de l'administration du propofol. Ce syndrome est le plus souvent lié à l'administration de hautes doses de propofol (> 5 mg/kg/h) ou durant de longues durées (> 48 h). Les signes principaux de ce syndrome se manifestent par une bradycardie ou une tachycardie aiguë, une acidose métabolique, une lyse musculaire, une hyperlipémie, une hépatomégalie ou stéatose hépatique et une atteinte rénale aiguë. Cet article revoit les 34 cas de ce syndrome décrits chez les adultes à ce jour et discute des facteurs de risque de ce syndrome et de sa prise en charge.

Conclusion : Si la définition du syndrome d'infusion au propofol, les facteurs de risque, ainsi que la physiopathologie et l'implication du propofol dans ce syndrome se précisent, des efforts restent à faire en termes de prévention et de prise en charge. En effet, les options thérapeutiques de remplacement sont limitées et la mortalité reste très élevée.

Mots clés : propofol, PRIS « Propofol related infusion syndrome », anesthésie, effets secondaires

Introduction

Le propofol est utilisé depuis les années 1980 comme agent anesthésique, et son usage est reconnu pour la sédation en soins intensifs depuis les années 1990. Il est souvent un agent de première intention pour la sédation du patient en soins intensifs et particulièrement pour le patient ayant des atteintes neurologiques, sa courte durée d'action permettant de réveiller rapidement le patient

après l'arrêt de la perfusion pour une évaluation neurologique. D'ailleurs, les recommandations de la Society of Critical Care Medicine (SCCM) sur l'analgésie et la sédation de 2002 préconisent son utilisation en première intention chez les patients nécessitant un éveil rapide¹. Parmi ses effets indésirables fréquents, on retrouve l'hypotension, la bradycardie, la dépression respiratoire et l'acidose métabolique. De plus, de par sa formulation particulière (émulsion lipidique), il présente un risque d'infections, d'irritation veineuse et d'hypertriglycémie. La tolérance aux effets sédatifs du propofol a été rapportée comme entraînant une augmentation des doses utilisées pour le maintien de l'effet sédatif². Plus rarement, des cas de pancréatites ont été rapportés³. Finalement, le *Propofol related infusion syndrome* ou le PRIS est un effet indésirable rare mais souvent fatal du propofol⁴.

La définition initiale du syndrome comprend les critères suivants : bradycardie aiguë réfractaire, évoluant souvent vers une asystolie ou un choc cardiogénique, acidose métabolique avec excès de base de moins de 10 mmol/l, lyse musculaire (augmentation des enzymes créatinine phosphokinases, myoglobulinurie), hyperlipémie, hépatomégalie ou stéatose hépatique et insuffisance rénale aiguë⁵⁻¹¹. Certains proposent de remplacer, dans la définition, la bradycardie par l'insuffisance cardiaque et l'arythmie, étant donné que certains rapports font état de tachycardie plutôt que de bradycardie. Les tableaux I et II décrivent respectivement les principales caractéristiques biochimiques et cliniques du PRIS.

Ce syndrome a d'abord été décrit chez des enfants depuis 1992. Il a été source d'inquiétude pour certaines autorités en matière de sécurité des médicaments, comme la Food and Drug Administration (FDA)¹². Lors d'une étude randomisée contrôlée menée auprès de 327 patients pédiatriques, qui comparait la sédation au propofol 1 % et 2 % versus d'autres agents (lorazépam, kétamine, fentanyl), une tendance non significative à l'augmenta-

Barbara Sneyers, est pharmacienne en milieu hospitalier, Cliniques Universitaires St Luc, Bruxelles, Belgique

Marc M. Perreault, Pharm.D., BCPS, est pharmacien à l'Hôpital général de Montréal et professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

tion du taux mortalité à 28 jours, a été notée dans le groupe propofol. À la suite de cette étude, la FDA a publié un avis contre l'utilisation du propofol chez les patients pédiatriques pour une sédation aux soins intensifs⁸. Cette augmentation de la mortalité dans le groupe propofol était plus importante avec la concentration de 2 % qu'avec celle de 1 % (11 % versus 8 %) comparativement à la mortalité de 4 % du groupe contrôle. Depuis 1996, des rapports de cas ont également été publiés concernant les adultes¹⁰.

Tableau I. Caractéristiques biochimiques du PRIS

Troubles métaboliques

- Hyperkaliémie
- Hypocalcémie
- Acidose lactique
- Hyperlipémie

Troubles musculaires, rhabdomyolyse

- Augmentation de la créatinine kinase
- Myoglobémie
- Myogloburie
- Augmentation des troponines

Insuffisance rénale aiguë

- Augmentation de l'urémie
- Augmentation de la créatininémie

PRIS: Propofol related infusion syndrome

Tableau II. Caractéristiques cliniques du PRIS

Arrhythmies

- Asystolie
- Bradycardie
- Activité électrique sans pous
- Tachyarrhythmies
- Bloc de branche gauche
- Bloc de branche droit
- Autres

Insuffisance cardiaque

- Dysfonction ventriculaire gauche

Troubles métaboliques

- Fièvre
- Hypotension
- Troubles musculaires, rhabdomyolyse
- Faiblesse musculaire
- Insuffisance rénale aiguë
- Oligurie, anurie
- Coloration des urines
- Insuffisance respiratoire
- Dyspnée

PRIS: Propofol related infusion syndrome

On rapporte une faible incidence de ce syndrome, mais elle est probablement sous-estimée. Dans une revue de tous les cas pédiatriques et d'adultes de PRIS, une mortalité de 64 % est rapportée autant chez les adultes que les enfants⁹. Une évaluation récente des cas de mortalité à la suite de l'administration de propofol à long terme indique que, dans 70 % des cas pédiatriques et 30 % des cas adultes, on y retrouve les mêmes symptômes que dans le PRIS¹³. Fong et coll. ont récemment évalué les facteurs prédictifs de la mortalité auprès des patients chez qui on suspecte un PRIS à partir de la banque de données MED-

WATCH¹¹. Ils ont noté une mortalité de 30 % auprès de cette population. La présence des facteurs suivants prédisaient de façon significative le risque de mortalité : l'âge ≤ 18 ans (rapport de cote 2,3), le sexe masculin (rapport de cote 1,3), l'administration d'un vasopresseur (rapport de cote 1,8) ou la manifestation cardiaque (rapport de cote 3,8), l'acidose métabolique (rapport de cote 3,7), l'insuffisance rénale (rapport de cote 1,9), l'hypotension (rapport de cote 1,8), la rhabdomyolyse (rapport de cote 1,8) et la dyslipidémie (rapport de cote 2,0)¹¹.

Le rôle du propofol dans le développement du syndrome du PRIS est controversé. Ahlen et coll. suggèrent que ce syndrome est possiblement attribuable à d'autres causes, telles que l'inadéquation des apports en oxygène et de sa capture, ce qui expliquerait l'acidose métabolique et les atteintes d'organes (rhabdomyolyse, insuffisance cardiaque, rénale et hépatique), et que certaines des pathologies ou autres médicaments associés chez ces patients peuvent aussi expliquer leur symptomatologie¹⁴. Toutefois, même si la relation causale entre le propofol et la survenue d'un syndrome PRIS n'a pas encore été démontrée, une association très claire existe entre les deux, et les caractéristiques de causalité suivantes doivent être prises en compte :

1. Consistance : différents rapports de cas et de séries de cas mentionnent un syndrome similaire.
2. Spécificité : le syndrome n'est pas rapporté lors de l'usage d'autres médicaments.
3. Relation temporelle : le syndrome apparaît dans les jours qui suivent le début de l'administration du médicament (dans les deux à trois jours après le début de l'administration du médicament).
4. Relation dose dépendante : le syndrome apparaît plus fréquemment avec l'utilisation de fortes doses de médicament.
5. Explication biologique : des données toxicologiques proposent une explication plausible au syndrome clinique.

Discussion

Cet article est une revue de la littérature de 34 cas qui s'étendent sur plus de 16 ans, rapportés à ce jour dans la littérature d'anesthésiologie et de soins intensifs. La description de ces 34 cas se retrouve dans le tableau III.

Physiopathologie

La pathophysiologie du PRIS n'est pas totalement élucidée et est sans doute multifactorielle. Il existe différentes hypothèses quant à son mécanisme d'action.

- 1- Comme le démontre la figure 1, le propofol occasionne un découplage de la phosphorylation oxydative au niveau du complexe IV des mitochondries et inhibe ainsi

Tableau III. Caractéristiques principales des syndromes de PRIS rapportés dans la littérature chez des patients adultes

Références (année) Premier auteur	Caractéristiques du patient			Infusion de propofol		Manifestations cliniques	Pathologies associées	Médicaments favorisants associés - Catécholamines - Corticostéroïdes	Traitements et Résultats
	- Genre - Âge - Diagnostic	Doses (mg/kg/h)	Durée totale (heures)						
Marinella ¹⁰ (1996)	Femme 30 ans Exacerbation d'asthme	ND	ND						
	Homme 18 ans Accident d'automobile avec : - Hémorragie du lobe frontal gauche, thalamus droit, capsule interne gauche - Lacérations multiples - Fractures multiples (C4, base du crâne, mandibule, clavicule gauche, tibia droit, main droite) - Pneumothorax, contusions pulmonaires - Sepsis	- max : 7,6 - moyenne : -5,8 (39 h) - 7,6 (59 h) - cum : ND	98			Arythmies (FA, BBG, bradycardie, PEA, Asystolie) IC Fièvre Hyperkaliémie Acidose métabolique Hyperlipémie Hypotension Rhabdomyolyse IR	Aucun	Réanimation (atropine, épinéphrine) Fluides Bicarbonates Décès	
Stelow ¹⁵ (2000)	Homme 41 ans Asthme réfractaire	- max : 13,3 (4 h) - moyenne : ND - cum : ND	ND			IC Rhabdomyolyse IR IResp.	Asthme	- Catécholamines - Corticostéroïdes (fludrocortisone chronique et corticothérapie IV)	Arrêt du propofol Survie
	Femme 47 ans Asthme réfractaire	- max : 12 - moyenne : ND - cum : ND	ND			Arythmies (TV, ARCA) Hyperkaliémie, hypocalcémie Acidose métabolique Hypotension Rhabdomyolyse IR Troubles respiratoires	Asthme RGO Cholecystectomie Dépression Obésité Myopathie sur stéroïdes	- Corticostéroïdes (corticostéroïdes chroniques + corticothérapie IV) - Catécholamines (phényléphrine, dopamine)	Bicarbonates Calcium Dialyse Fluides Décès
Cremier ⁶ (2001)	ND 16-65 ans Trauma crânien	- max : ND - moyenne : 7,3 - cum : ND	ND			Arythmies (TV) Hyperkaliémie Rhabdomyolyse	ND	- Catécholamines	Traitement ND Décès
		- max : ND - moyenne : 5,7 - cum : ND	ND			Arythmies (TSV, Ts) IC Hyperkaliémie Acidose métabolique Rhabdomyolyse	ND	- Catécholamines	Traitement ND Décès
		- max : ND - moyenne : 6,6 - cum : ND	ND			Arythmies (TV, FA) Hyperkaliémie Acidose métabolique Hyperlipémie	ND	- Catécholamines	Traitement ND Décès

Tableau III. Caractéristiques principales des syndromes de PRIS rapportés dans la littérature chez des patients adultes (suite)

Références (année)	Caractéristiques du patient - Genre - Âge - Diagnostic	Infusion de propofol		Manifestations cliniques	Pathologies associées	Médicaments favorisants associés - Catécholamines - Corticostéroïdes	Traitements et Résultats
		Doses (mg/kg/h)	Durée totale (heures)				
Badr ¹⁶ (2001)		- max : ND - moyenne : 5,5 - cum : ND	ND	Arythmies (Ts, rythmes idioventriculaires) IC (HVD) Acidose métabolique Rhabdomyolyse	ND	- Catécholamines	Traitement ND Décès
		- max : ND - moyenne : 7,4 - cum : ND	ND	Arythmies (TSV, TV) IC Hyperkaliémie Acidose métabolique Rhabdomyolyse	ND	- Catécholamines	Traitement ND Décès
		- max : ND - moyenne : 5,8 - cum : ND	ND	Arythmies (TSV, TV, rythmes jonctionnels) Hyperkaliémie Acidose métabolique Hyperlipémie	ND	- Catécholamines	Traitement ND Décès
		- max : ND - moyenne : 6,9 - cum : ND	ND	Arythmies (Ts, rythme idioventriculaires) Hyperkaliémie Acidose métabolique Hyperlipémie	ND	- Catécholamines	Traitement ND Décès
Friedman ¹⁷ (2002)	Femme 21 ans Embolisation de malformation artério-veineuse située dans l'hémisphère gauche	- max : 9 - moyenne : ND - cum : ND	50	IC Acidose métabolique Hypotension	ND	- Catécholamines (dopamine) - Corticostéroïdes (dexaméthasone)	Arrêt du propofol Bicarbonates Décès
		- max : ND - moyenne : 12 - cum : ND	106	Arythmies (complexes QRS larges) Hyperkaliémie Acidose métabolique Rhabdomyolyse IR	ND	- Catécholamines - Corticostéroïdes	Traitement ND Décès
Ernest ¹⁸ (2003)	Homme 31 ans Trauma crânien	- max : 6,8 - moyenne : 4,1 - cum : 48 g	157	Arythmies (BBD, inversion de l'onde T, élévation du segment ST, complexes QRS larges, TV) Acidose métabolique Hyperlipémie Rhabdomyolyse IR	Epilepsie	ND	Arrêt du propofol Fluides Décès

Tableau III. Caractéristiques principales des syndromes de PRIS rapportés dans la littérature chez des patients adultes (suite)

Références (année)	Caractéristiques du patient - Genre - Âge - Diagnostic	Infusion de propofol		Manifestations cliniques	Pathologies associées	Médicaments favorisants associés - Catécholamines - Corticostéroïdes	Traitements et Résultats
		Doses (mg/kg/h)	Durée totale (heures)				
	Femme 24 ans Prodrome viral <i>Status epilepticus</i>	ND	44	Arythmies (bradycardie, PEA) Hyperkaliémie Acidose métabolique Hypotension	ND	- Catécholamines (dopamine) Bicarbonates Insuline Calcium Décès	
Liolios ²³ (2005)	Homme 42 ans Angiome caverneux	- max : 9 - moyenne : ND - cum : ND	21	Acidose métabolique Rhabdomyolyse IR PRIS précoce?	Aucune	- Corticostéroïdes (méthyprednisolone) Survie	
Machata ²⁴ (2005)	Homme 40 ans Fracture temporale et C5	- max : ND - moyenne : 3 - cum : 15,8 g	72	Fièvre Hyperkaliémie Acidose métabolique Rhabdomyolyse IR	Aucune	Aucun Dantrolène Dialyse (CVVH) Décès	
Hermanns ²⁵ (2006)	Femme 16 ans Chirurgie pour scoliose	- max : ND - moyenne : 9,1 - cum : ND	6,5	Arythmies (Tachycardie, rythmes jonctionnels, BAV) IC Acidose métabolique Hypotension Rhabdomyolyse	Syndrome néonatal progeroïde (maladie génétique et anomalie mitochondriale : lipoatrophie, macrocéphalie, retard mental)	Catécholamines (norépinephrine, épinephrine) Arrêt du propofol Réanimation (atropine, orciprénaline) Vérapamil Fluides Résultat ND	
Eriksen ²⁶ (2006)	Femme 20 ans Trauma de la route : - fractures multiples (fémorale, maxillaire, occipitale, mandibulaire) - contusions pulmonaires et pneumothorax - hémorragie intra crânienne superficielle et œdème	- max : 5,1 - moyenne : ND - cum : ND	88	Arythmies (TV) IC IH Hyperkaliémie Hypotension Rhabdomyolyse IR	ND	- Catécholamines (norépinephrine, dopamine) Arrêt du propofol Amiodarone Lidocaïne Bicarbonates Hémodialyse Décès	
Merz ²⁷ (2006)	Homme 24 ans Fracture de vertèbre cervicale Paraplégie	- max : 2,6 - moyenne : 1,9* - cum : ND	86	Arythmies (Bradycardie, PEA) IC Hyperkaliémie Rhabdomyolyse IR IResp., ARDS	ARDS SRIS (Œdème cérébral)	- Corticostéroïdes (méthyprednisolone) - Catécholamines Arrêt du propofol Décès	

Tableau III. Caractéristiques principales des syndromes de PRIS rapportés dans la littérature chez des patients adultes (suite)

Références (année)	Caractéristiques du patient - Genre - Âge - Diagnostic	Infusion de propofol		Manifestations cliniques	Pathologies associées	Médicaments favorisants associés - Catécholamines - Corticostéroïdes	Traitements et Résultats
		Doses (mg/kg/h)	Durée totale (heures)				
Corbett ²⁸ (2006)	Homme 21 ans Trauma crânien avec : - hématome sous-dural - craniotomie - hémicraniectionomie	- max : ND - moyenne : 6,8 - cum : ND	> 42 h	IC Acidose métabolique	ND	Catécholamines (Dopamine, norépinephrine)	Arrêt du propofol Fluides Survie
Chukwuemeka (2006) ²⁹	Femme 45 ans Maladie des 3 vaisseaux et pontage coronarien	- max : ND - moyenne : 2,64 - cum : ND	8	Arythmies (Ts, TV, élévation du segment ST, ARCA) Acidose métabolique Hypotension	Angor instable Athérosclérose sévère	Catécholamines (dopamine, épinephrine) Corticostéroïdes (hydrocortisone)	Cardioversion Épinephrine, Amiodarone Arrêt du propofol Bicarbonates Fluides Survie
De Waele ³⁰ (2006)	Homme 30 ans Drainage d'abcès abdominaux postlaparotomie (après reconstruction vésicule biliaire) + Pneumonie nosocomiale	- max : ND - moyenne : ND - cum : ND - initiale : 5,7	56	Arythmies (FA, inversion onde T) Acidose métabolique Rhabdomyolyse Troubles respiratoires	Tétraplégie IResp	- Catécholamines (norépinephrine)	Arrêt du propofol Survie
Zarovnaya ³¹ (2007)	Épilepsie réfractaire (<i>status epilepticus</i>)	- max : 7,2 (19 h) - moyenne : 3,6 à 4,8 - cum : ND	64	Arythmies (complexes QRS larges, PEA, asystolie) IC Fièvre Hyperkaliémie Acidose métabolique Hypotension Hyperlipémie Rhabdomyolyse IR	Réssection de cavernome dans la région pariétale droite Dépression Grossesse récente Bronchopneumonie aiguë Épilepsie	- Catécholamines (phényléphrine, vasopressine, dobutamine)	Arrêt du propofol Défibrillation Dialyse Fluides Décès
Sabsovich ³² (2007)	Homme 16 ans Trauma crânien et craniotomie frontotemporo-pariétale	- max : 8,33 - moyenne : ND - cum : ND	35	Arythmies (BBG, modifications du segment ST et de l'onde T, complexes QRS larges, bradycardie, asystolie) IH Acidose métabolique Hypotension Rhabdomyolyse IR	Aucune	- Catécholamines (phényléphrine)	Arrêt du propofol Décès

Tableau III. Caractéristiques principales des syndromes de PRIS rapportés dans la littérature chez des patients adultes (suite)

Références (année)	Caractéristiques du patient - Genre - Âge - Diagnostic	Infusion de propofol		Manifestations cliniques	Pathologies associées	Médicaments favorisants associés - Catécholamines - Corticostéroïdes	Traitements et Résultats
		Doses (mg/kg/h)	Durée totale (heures)				
Rosen ³³ (2007)	Homme 18 ans Trauma crânien Fractures : pelviennes, os longs Rupture de la vésicule	- max : 7,5 (>72 h) - moyenne : ND - cum : ND	ND	Arythmies (asystolie) Troubles métaboliques *Acidose métabolique Rhabdomyolyse IR	Aucune	- Catécholamines	Réanimation Fluides Décès
Karakitsos ³⁴ (2007)	Femme 29 ans Trauma crânien ayant nécessité craniotomie et lobectomie	- max : 12 - moyenne : ND - cum : ND	ND (7 jours)	IC Troubles métaboliques * Acidose métabolique * hypotension Rhabdomyolyse	Aucune	- Catécholamines (épinéphrine, phényléphrine)	Arrêt du propofol (passage au thiopental) Fluides Décès
	Femme 35 ans Trauma crânien sévère (HSA, œdème)	- max : ND - moyenne : ND - cum : ND - initiale : 500-600 mg/h	72-96	IC Troubles métaboliques *Hyperkaliémie *Acidose métabolique *Hyperlipémie Rhabdomyolyse IR	ND	- Catécholamines	Arrêt du propofol Dialyse Survie

ARCA : arrêt cardiaque ; ARDS : Syndrome de détresse respiratoire aiguë ; BAV : Bloc auriculo ventriculaire ; BBD/BBG : Bloc de branche droit/gauche ; cum : cumulative ;

CVVH : Hémofiltration veino-veineuse continue ; FA : Fibrillation auriculaire ; HVD/HVG : Hypertrophie ventriculaire droite/gauche ; IC : Insuffisance cardiaque ;

IH : Insuffisance hépatique ; IR : Insuffisance rénale ; IResp. : Insuffisance respiratoire ; IV : intraveineux ; max: maximale; ND : Non documenté; PEA : Activité électrique sans pouls ;

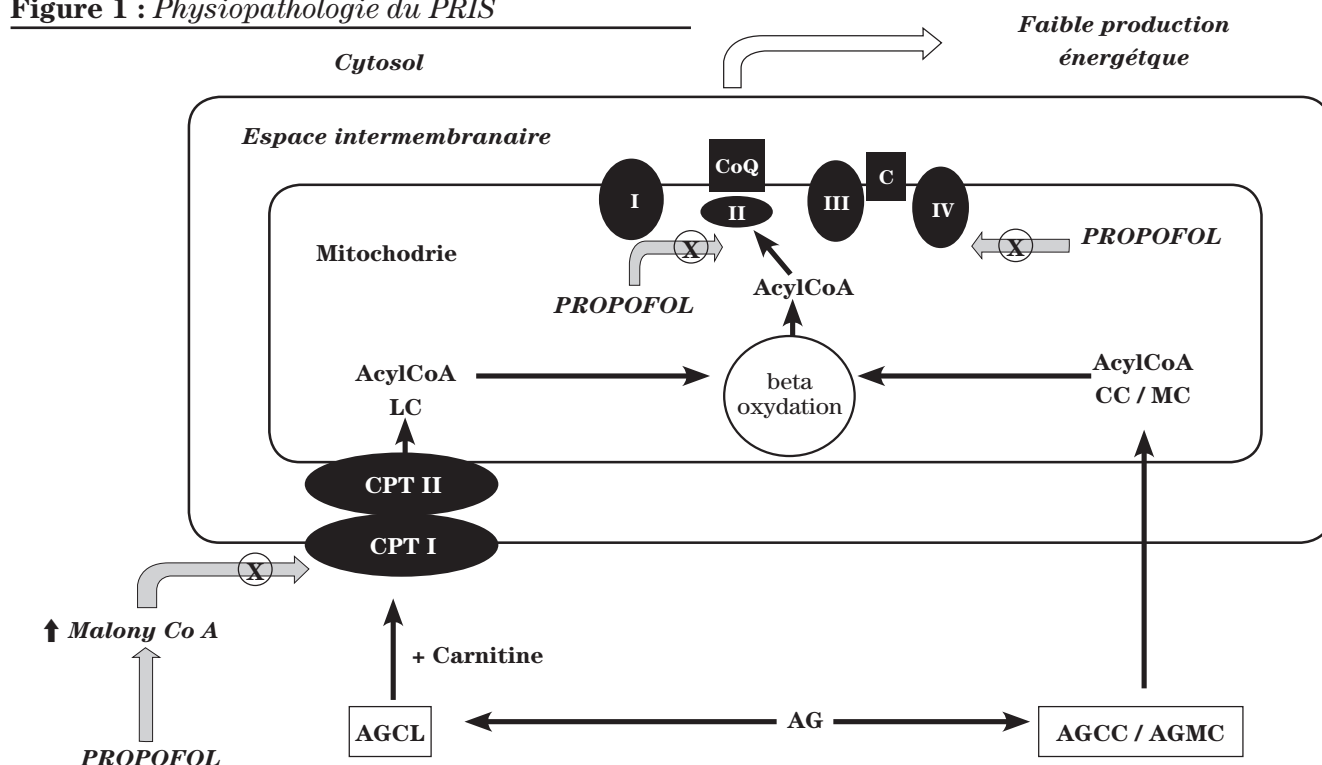
HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne ; SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique; RGO : Reflux gastro-oesophagien ; Ts : Tachycardie sinusale ;

TSV : Tachycardie supra-ventriculaire ; TV : Tachycardie ventriculaire.

la production d'énergie, tel qu'il a été démontré *in vitro*³⁵ et *in vivo*⁷. Les cellules musculaires squelettiques et cardiaques seraient particulièrement sensibles à ces effets étant donné leurs besoins élevés en ATP. Le propofol cause en outre une altération de l'utilisation des acides gras. En effet, il augmente l'activité du malonyl coenzyme A, tel que le démontre la concentration élevée de malonylcarnitine et de C5 acylcarnitine retrouvée chez un patient⁷. Le malonyl coenzyme A inhibe à son tour le transporteur carnitine palmityl transférase I : l'entrée intramitochondriale des acides gras à longue chaîne est ainsi réduite. Par ailleurs, si les acides gras à courte et à moyenne chaîne pénètrent les cellules par diffusion, le propofol induit une altération de la chaîne respiratoire mitochondriale au complexe II, ce qui inhibe la β oxydation des acides gras à courte et moyenne chaîne⁷. Les acides gras libres étant une source importante d'énergie pour le tissu musculaire squelettique et cardiaque dans des situations de stress, il est facile de comprendre pourquoi le propofol peut, dans ces situations critiques ou de jeûne, causer une lyse et une nécrose musculaire. De plus, les acides gras libres ayant des propriétés proarythmogènes³⁶, leur accumulation peut expliquer les arythmies observées lors du PRIS. La figure 1 décrit la physiopathologie du PRIS³⁷.

- 2- Le propofol est rapidement métabolisé par le foie au moyen du cytochrome 2B6 essentiellement et de la glucuronoconjugaison en métabolites inactifs (4-sulfate conjugué du 2,6-diisopropyl 1,4 quinol, 1- et 4-glucuronide conjugués du 2,6-diisopropyl 1,4 quinol et dérivé glucuronoconjugué). Il semblerait que le propofol lui-même et ses métabolites (intermédiaires di-hydroxylés) miment les quinones toxiques. Des variants génétiques dans la clairance expliqueraient la différence d'effets selon les individus.
- 3- Du fait de ses propriétés antioxydantes et de ses effets de stimulation de la protéine kinase C, le propofol serait inducteur d'apoptose, du moins dans certains types de cellules (neutrophiles et monocytes)³⁸.
- 4- Il semblerait que l'émulsion lipidique elle-même puisse être responsable des symptômes du PRIS. Tout d'abord, les lipides peuvent induire des altérations de la β oxydation chez certains patients prédisposés, notamment les patients déficients en carnitine et en hydrates de carbone. En effet, ces deux substances jouent un rôle essentiel dans la β oxydation lipidique³⁹. Les patients des soins intensifs semblent être prédisposés à des déficiences en carnitine en raison de causes multiples : synthèse de carnitine altérée chez les patients cirrhotiques ou insuffisants rénaux chroniques, malabsorption, excrétion augmentée dans les urines lors d'acidose tubulaire aiguë et administration

Figure 1 : Physiopathologie du PRIS



AG : Acide gras; AGCC : Acide gras à courte chaîne; AGMC : acide gras à moyenne chaîne; AGCL : Acide gras à longue chaîne; C I,II,III,IV : Cytochrome C I, II, III, IV de la chaîne respiratoire; CoA : Coenzyme A; CoQ : Coenzyme Q; CPT I et II : Carnitine palmitoyl transférase I et II; ↑ augmentation; ⊗ Inhibition; PRIS : Propofol related infusion syndrome. Traduit et modifié de Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:1417-25 (ref 37).

d'acide valproïque⁴⁰. D'autre part, chez certains patients décédés de PRIS, des concentrations élevées de propofol ont été retrouvées tandis que celles des métabolites étaient situés dans un écart normal⁴¹. Cela pourrait indiquer qu'une lipémie importante agirait comme réservoir pour le propofol, l'empêchant ainsi d'atteindre ses sites d'action. Ceci engendrerait l'escalade des doses, qui constitue un facteur de risque important.

Facteurs de risque

On distingue deux types de facteurs : ceux prédisposants et ceux déclenchants, tels que l'instauration de l'administration du propofol. Le fait que les deux types de facteurs soient nécessaires au développement du syndrome explique pourquoi celui-ci est peu décrit en anesthésie, où les patients sont pour la plupart en bonne santé. Des cas où les patients avaient déjà subi plusieurs anesthésies préalables avec du propofol sans développer un PRIS montrent l'importance des facteurs prédisposants²⁵.

A- Facteurs liés à l'administration de propofol

- Dose

Il apparaît clairement que le risque de développer le syndrome du PRIS augmente avec la dose : le rapport de cote dans la série de Cremer et coll. est de 1,93 pour chaque mg/kg/h d'augmentation du propofol au dessus du taux d'infusion de 5 mg/kg/h⁶.

Les recommandations actuelles des fabricants limitent les doses à 3 mg/kg/h pour la sédation aux soins intensifs, alors que les doses d'anesthésie générale peuvent atteindre de 4 à 12 mg/kg/h⁴. La plupart des auteurs suggèrent toutefois que la dose de 5 mg/kg/h est une dose maximale raisonnable. L'avertissement publié par l'American College of Clinical Pharmacy (ACCP) et la SCCM va dans le même sens, puis qu'il mentionne que le risque d'arrêt cardiaque chez les adultes augmente au-delà de cette dose, ou pour une administration durant plus de 48 heures^{1,6,42}. Certains auteurs suggèrent même des limites plus faibles de 3 à 4 mg/kg/h chez les patients ayant des problèmes neurologiques ou chez des patients à risque^{18,43}. Il importe d'ajouter que, si la majorité des cas d'adultes ayant présenté un PRIS ont reçu des doses plus élevées que 5 mg/kg/h, Merz et coll. présentent un cas où les doses étaient inférieures à celles recommandées, soit une dose moyenne de 1,9 mg/kg/h et une dose maximale de 2,6 mg/kg/h²⁷. Cette dose maximale de 5 mg/kg/h vaut pour l'indication de sédation aux soins intensifs ; pour d'autres indications non officielles (par exemple, les troubles convulsifs), des doses supérieures à 5 mg/kg/h sont utilisées parfois, cependant les mêmes précautions s'appliquent.

- Temps

Le PRIS est souvent associé à une durée d'infusion de plus de 48 heures. Toutefois, dans certains cas, la durée

avant l'apparition du PRIS était inférieure à 48 h, ce qui tend à démontrer que seules des doses importantes, même durant de courtes périodes, sont suffisantes pour que le patient développe un tel syndrome. Le PRIS n'est dès lors plus seulement lié à la sédation aux soins intensifs (longue durée), mais il existe aussi lors de l'administration de propofol pour des anesthésies lors de procédures ou d'interventions chirurgicales. D'ailleurs, des cas ont été publiés récemment à la suite d'une durée d'infusion plus courte lors d'anesthésies générales nécessitant des doses élevées (soit plus de 4 mg/kg/h)^{20,21,23,25}. Plus inquiétant encore est le cas publié par Chukwuemeka et coll. d'un syndrome étant apparu précocement (8 heures) à la suite d'une exposition à de faibles doses de propofol (moyenne de 2,64 mg/kg/h)²⁹.

- Mécanisme d'action de suppression d'une partie de l'activité cérébrale

Une hypothèse intéressante proposée par Enting et coll. mentionne que le propofol, ou tout autre sédatif à hautes doses, serait capable d'induire un syndrome « *PRIS like* » de par son action de suppression d'une partie de l'activité cérébrale. En effet, cet auteur décrit le cas d'un patient épileptique auquel du thiopental, des catécholamines et des stéroïdes ont été administrés, et le patient a présenté un syndrome semblable au PRIS (rhabdomyolyse, acidose métabolique, insuffisance cardiaque, rénale et hépatique)⁴⁴. Cette hypothèse n'a pas été investiguée par d'autres auteurs. La littérature médicale n'a pas rapporté de réactions semblables liées à d'autres sédatifs.

- Effets secondaires contributifs

Le propofol a plusieurs effets secondaires propres qui peuvent contribuer au PRIS. L'hypotension est un effet secondaire majeur et fréquent et pourrait contribuer à l'hypoperfusion. D'autre part, de par son action directe sur les canaux calciques et l'inhibition des récepteurs β , le propofol peut induire un effet inotrope négatif qui contribuerait à la diminution de contractilité cardiaque^{45,46}. Pour la chronotropie, le propofol contribue à une réduction du tonus sympathique plus importante que la réduction du tonus parasympathique, ce qui engendre des réflexes parasympathiques responsables de la bradycardie⁴⁷. La tachycardie supraventriculaire ou ventriculaire ainsi que l'asystolie ont aussi été observées et décrites à la suite de l'administration de propofol⁴⁸⁻⁵⁰.

B- Facteurs liés au patient

- Pathologies graves du système nerveux central

Dans la série de Cremer et coll., sur 67 patients souffrant de trauma crânien, 10 % ont développé un syndrome PRIS⁶. Toutefois, il est difficile de déterminer précisément si le traumatisme crânien en soi est un facteur de risque ou si l'incidence élevée de PRIS dans ce groupe est liée aux doses élevées administrées à ces patients en

vue de contrôler la pression intracrânienne (indication non officielle).

D'autre part, dans le cadre de l'épilepsie réfractaire aux traitements usuels, certaines études montrent que l'utilisation du propofol pourrait permettre le contrôle des convulsions^{51,52}. Toutefois, une mortalité importante a été observée, possiblement liée au PRIS. Il est toutefois difficile de savoir si cette augmentation de mortalité est attribuable au PRIS ou à un status epilepticus, car la rhabdomyolyse et l'acidose lactique sont également présentes lors de crises tonico-cloniques généralisées.

- Les états hyperdynamiques des syndromes inflammatoires systémiques

De nombreuses conditions aiguës (accident cérébrovasculaire, trauma intracrânien, pancréatite, brûlures importantes, choc septique, asthme grave, etc.) engendrent une réaction physiologique exagérée avec sécrétion d'hormones de stress (glucocorticoïdes et catécholamines). Les effets délétères de ces pathologies, telles que les dysfonctions d'organes multiples, notamment les cardiomyopathies, agissent comme facteurs additionnels dans le développement du PRIS.

- Pathologies graves du système respiratoire et ARDS

Dans la revue de Wysowski et Pollock, 31 % des patients décédés à la suite de l'administration du propofol le recevaient dans le cadre de pathologies respiratoires qui laissaient supposer une contribution possible de la pathologie respiratoire en tant que facteur de risque pour développer un PRIS¹³.

- Myopathies et polyneuropathie des soins intensifs

Ces pathologies contribuent aux effets du PRIS en aggravant la pathologie neuromusculaire³⁷.

- Hyperthermie maligne

Cette pathologie héréditaire et génétique crée un état hypercatabolique des muscles squelettiques lors de l'exposition à certains agents (anesthésiques volatils, myorelaxants dépolarisants) dans des situations de stress. Ce syndrome présente de nombreux points communs avec le PRIS, tels que :

- un découplage de la phosphorylation oxydative ayant pour conséquences :

1- l'augmentation des besoins en oxygène et de la production en dioxyde de carbone,

2- une acidose lactique;

- l'activation d'éléments contractiles musculaires avec rigidité;

- une lyse cellulaire avec hyperkaliémie, myoglobulinurie,

tachycardie, hypertension, arythmies cardiaques;

- une hyperthermie.

Il apparaît clairement que ces similitudes compliquent le diagnostic, et il est possible que le propofol potentialise le risque d'hyperthermie maligne^{53,54}.

- Réserves métaboliques faibles

Un apport pauvre, voire une déplétion en hydrates de carbone, de même qu'un jeûne prolongé rendent les patients plus dépendants de la voie métabolique des lipides altérée dans le cadre du PRIS. De la même façon, un apport trop important en lipides pourrait aussi être délétère.

- Prédispositions génétiques

Le PRIS mime certaines myopathies mitochondriales, qui résultent en un métabolisme anormal des lipides. Ces individus ne présentent aucun symptôme avant leur admission aux soins intensifs, mais la dérive du métabolisme durant la maladie critique peut causer ce syndrome.

Le spectre des maladies mitochondriales varie de manière importante et comprend des situations subcliniques, où les symptômes ne deviennent évidents que lors des conditions de stress physiologique important (sepsis, chirurgie). Parmi les nombreuses maladies mitochondriales connues, il est probable que seulement certaines engendrent des effets iatrogènes à la suite de l'administration de propofol. Il est possible que le PRIS n'affecte que des individus génétiquement prédisposés, ceci expliquerait l'aspect idiosyncrasique de cet effet secondaire^{7,37}.

- Âge

On trouve un nombre plus important de cas décrits dans la littérature pédiatrique. Plusieurs hypothèses expliquent l'importante incidence de PRIS dans cette population, notamment des réserves limitées en glycogène, des apports précoces insuffisants lors des soins critiques, entre autres en termes de glucose, et la nécessité d'utiliser des doses plus importantes de propofol par unité de poids pour obtenir une sédation adéquate.

C- Facteurs liés aux médicaments associés

À ce stade, une association a été notée entre le développement de ce syndrome et l'utilisation concomitante de catécholamines ou de corticostéroïdes. Tel que le mentionne le tableau III, de nombreux patients souffrant du PRIS ont reçu des infusions de catécholamines comme soutien hémodynamique. L'action des catécholamines dans ce syndrome s'explique de diverses manières. D'abord, un effet délétère direct des catécholamines s'exerce sur le tissu musculaire cardiaque et squelettique par augmentation du travail de ce dernier. Ensuite, un

cercle vicieux de consommation de chacun des deux produits est mis en place. En effet, les catécholamines augmentent la clairance du propofol (par augmentation du débit cardiaque) et donc les besoins en propofol. D'autre part, le propofol, étant un antagoniste du récepteur β , diminue l'effet pharmacodynamique des catécholamines en augmentant ainsi les besoins en ces dernières. L'action inotrope négative de l'anesthésique s'ajoute possiblement à cet effet inhibiteur de l'action pharmacodynamique des catécholamines⁵⁵. La SCCM recommande l'usage d'agents de substitution du propofol pour la sédation des patients sous vasopresseurs ou inotropes ou lorsque l'escalade des doses de propofol est nécessaire¹.

Les corticostéroïdes sont aussi décrits comme facteurs favorisant le PRIS. S'ils sont souvent décrits comme facteurs favorisant les myopathies lors du traitement des affections chroniques, leur effet est en revanche très peu décrit dans les cas d'affections aiguës. Toutefois, ils sont parfois associés à des syndromes de parésies lorsqu'ils sont utilisés aux soins intensifs pour des patients souffrant de sepsis aiguë, et leur action protéolytique, décrite dans la littérature médicale, se fait par l'activation des protéases cytosoliques du muscle⁵⁶.

Prise en charge

Prévention

Les fabricants recommandent des doses variant entre 0,3 et 3 mg/kg/h pour la plupart des patients nécessitant une sédation aux soins intensifs et recommandent d'éviter de dépasser ces doses⁴. Si la sédation est inadéquate à ces doses maximales autorisées, un autre sédatif doit être utilisé.

D'autre part, étant donné que le propofol peut altérer l'oxydation des acides gras, il semble essentiel de réduire la dépendance de cette voie métabolique par des apports adéquats en hydrates de carbone (6-8 mg/kg/min chez les enfants). De même, la reconnaissance précoce d'une déficience en carnitine pourrait être utile, puisque celle-ci diminue la tolérance à l'infusion lipidique de manière importante, notamment en pédiatrie⁵⁷.

Un monitoring adéquat doit être réalisé durant l'administration de propofol et il inclut :

- Les signes d'acidose métabolique (pH, lactates). L'acidose lactique a été décrite chez des patients ayant des symptômes précurseurs de PRIS sans atteinte cardiaque et pourrait être un marqueur précoce^{10,20,21,23,25}. Le dosage des bicarbonates, par contre, doit être interprété avec précautions en raison de l'interférence possible de l'émulsion lipidique avec le propofol, cette dernière menant à une diminution artificielle des bicarbonates mesurés⁵⁸;
- L'hyperkaliémie;

- L'hyperlipémie pourrait être un marqueur précoce;
- La lyse musculaire (CK, myoglobulinurie, troponine);
- Les signes d'insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique;
- Le suivi par l'électrocardiogramme (ECG) des arythmies possibles.

Notons que, récemment, une relation entre le PRIS et une anomalie à l'ECG spécifique, telle que l'élévation du segment ST dans les dérivations précordiales droites (V1 à V3) a été établie (anomalie appelée « *Brugada like* »). Dans la série des patients PRIS de Cremer et coll., six patients sur sept ont développé cette arythmie 10 à 12 heures avant leur décès⁶. Parfois, les patients développent d'autres types d'arythmies, telles que l'allongement de l'intervalle QT, des rythmes ventriculaires idiopathiques, de la tachycardie et de la fibrillation ventriculaire ; toutefois l'anomalie précitée est toujours la première à apparaître à l'ECG. Le rôle du propofol dans cette arythmie n'est pas encore élucidé, mais une action indirecte de celui-ci (par un métabolite ou par ses effets secondaires, comme l'acidose métabolique ou l'hyperkaliémie) est suspectée. L'hypothèse d'une action directe du propofol a été écartée par des expériences *in vitro*. Les auteurs recommandent un suivi électrocardiographique afin que cette arythmie soit utilisée comme un signal de décès imminent chez les patients sous propofol, ce qui justifierait l'arrêt de son administration⁵⁹. Un monitoring adéquat est peu aisé tant la symptomatologie du PRIS est peu spécifique et peut correspondre à des étiologies multiples.

Traitement

Les options thérapeutiques sont limitées et commencent évidemment par l'arrêt de l'administration du propofol et une stabilisation hémodynamique. Il faut toutefois savoir que les arythmies induites par le PRIS sont résistantes aux catécholamines et que ces dernières aggravent plutôt le syndrome.

D'autre part, étant donné l'impossibilité d'utilisation des acides gras, il semble indispensable d'assurer un apport adéquat en hydrates de carbone, par des infusions de glucose, à raison de 6 à 8 mg/kg/min⁴³.

L'hémodialyse semble démontrer un certain intérêt et a été utilisée avec succès dans certains cas^{7,17,59-62}. Elle présente l'avantage de corriger l'hyperkaliémie et l'acidose métabolique, mais aussi celui d'éliminer le propofol et ses métabolites. La plasmaphérèse, quant à elle, présente une activité anecdotique et a été utilisée avec succès dans le cas rapporté par Cray et coll⁶¹.

L'*extra corporal membrane oxygenation* (ECMO) a aussi été utilisée avec succès chez certains patients en association avec la dialyse^{63,64}. Cette technique permet la récupération fonctionnelle en diminuant le travail car-

diacque et pulmonaire durant la période où les anomalies cardiaques, telles que l'insuffisance cardiaque ou les arythmies liées au PRIS, subsistent. Cela suppose bien sûr que les effets du PRIS soient réversibles, ce qui n'est pas encore totalement élucidé.

Conclusion

Si la définition du PRIS, des facteurs de risque, ainsi que la physiopathologie et l'implication du propofol dans ce syndrome se précisent de plus en plus, des efforts restent à faire en termes de pharmacovigilance. Le caractère peu spécifique de ce syndrome fait que celui-ci est sous-diagnostiqué d'une part et peu rapporté d'autre part. Un monitoring et des mesures préventives efficaces doivent donc être instaurés dans les unités de soins intensifs. En effet, les options thérapeutiques sont limitées et la mortalité demeure élevée.

Pour toute correspondance :

Barbara Sneyers

Département de pharmacie

Cliniques Universitaires St Luc

Avenue Hippocrate 10

1200 Bruxelles, Belgique

Téléphone : 00 32 2 764 36 65

Télécopieur : 00 32 2 764 91 29

Courriel : Barbara.Sneyers@clin.ucl.ac.be

Abstract

Objective: To review the scientific literature with respect to the pathophysiology and the treatment of propofol-related infusion syndrome.

Data source: A literature review for the period January 1980–August 2008 was done using PubMed, using the following key words: propofol, PRIS, side effects, mortality.

Study selection and data extraction: Case reports and case series of propofol-related infusion syndrome were selected and retained in priority. Clinical studies and systematic reviews were equally consulted.

Data analysis: Propofol-related infusion syndrome is a rare and often fatal complication of propofol administration. This syndrome is often related to the administration of high doses (> 5 mg/kg/h) or long durations (> 48 h) of treatment of propofol. The main signs of this syndrome are bradycardia or acute tachycardia, metabolic acidosis, rhabdomyolysis, hyperlipidemia, hepatomegaly or hepatic steatosis, and acute renal effects. This article reviews the 34 case reports to date of this syndrome in adults and discusses its risk factors and management.

Conclusion: Although some precision is being achieved in the definition of propofol-related infusion syndrome and in the identification of risk factors and the physiopathology and implication of propofol in this syndrome, much remains to be done in terms of prevention and management. Therapeutic alternatives are limited and mortality remains high.

Key words: propofol, PRIS « Propofol-related infusion syndrome », anesthesia, side effects

Références

1. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et coll. Society of critical care medicine. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.
2. Buckley PM. Propofol in patients needing long-term sedation in intensive care: an assessment of the development of tolerance. A pilot study. *Intensive Care Med* 1997; 23:969-74.
3. Devlin JW, Lau AK, Tanios MA. Propofol-associated hypertriglyceridemia and pancreatitis in the intensive care unit: an analysis of frequency and risk factors. *Pharmacotherapy* 2005;25:1348-52.
4. Corporation des soins de la Santé Hospira Limitée. Monographie du propofol. Saint-Laurent, Québec, janvier 2009.
5. Perrier ND, Baerga-Varela Y, Murray MJ. Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 2000;28:3071-4.
6. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357:117-8.
7. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001;357:606-7.
8. Felmet K, Nguyen T, Clark RS, Orr D, Carcillo J. The FDA warning against prolonged sedation with propofol in children remains warranted. *Pediatrics* 2003;112:1002-3.
9. Corbett SM, Montoya ID, Moore FA. Propofol-related infusion syndrome in intensive care patients. *Pharmacotherapy* 2008;28:250-8.
10. Marinella MA. Lactic acidosis associated with propofol. *Chest* 1996;109:292.
11. Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R, Schumaker G, Kcomt M, Devlin JW. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:2281-87.
12. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Vergheze C. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports *BMJ* 1992; 305:613-6.
13. Wysowski DK, Pollock ML. Reports of death with use of propofol (Diprivan) for nonprocedural (long-term) sedation and literature review. *Anesthesiology* 2006;105:1047-51.
14. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH. The 'propofol infusion syndrome': the facts, their interpretation and implications for patient care. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:990-8.
15. Stelow EB, Johari VP, Smith SA, Crosson JT, Apple FS. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. *Clin Chem* 2000;46:577-81.
16. Badr AE, Mychaskiw G 2nd, Eichhorn JH. Metabolic acidosis associated with a new formulation of propofol. *Anesthesiology* 2001;94:536-8.
17. Friedman JA, Manno E, Fulgham JR. Propofol. *J Neurosurg* 2002;96:1161-2; author reply 1162.
18. Ernest D, French C. Propofol infusion syndrome-report of an adult fatality. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:316-9.
19. Casserly B, O'Mahony E, Timm EG, Haqqie S, Eisele G, Urizar R. Propofol infusion syndrome: an unusual cause of renal failure. *Am J Kidney Dis* 2004;44:e98-101.

20. Salengros JC, Velghe-Lenelle CE, Bollens R, Engelman E, Barvais L. Lactic acidosis during propofol-remifentanyl anesthesia in an adult. *Anesthesiology* 2004;101:241-3.
21. Burrow BK, Johnson ME, Packer DL. Metabolic acidosis associated with propofol in the absence of other causative factors. *Anesthesiology* 2004;101:239-41.
22. Kumar MA, Urrutia VC, Thomas CE, Abou-Khaled KJ, Schwartzman RJ. The syndrome of irreversible acidosis after prolonged propofol infusion. *Neurocrit Care* 2005;3:257-9.
23. Liolios A, Guérit JM, Scholtes JL, Raftopoulos C, Hantson P. Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. *Anesth Analg* 2005;100:1804-6.
24. Machata AM, Gonano C, Birsan T, Zimpfer M, Spiss CK. Rare but dangerous adverse effects of propofol and thiopental in intensive care. *J Trauma* 2005;58:643-5.
25. Hermanns H, Lipfert P, Ladda S, Stevens MF. Propofol infusion syndrome during anaesthesia for scoliosis surgery in an adolescent with neonatal progeroid syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:392-4.
26. Eriksen J, Povey HM. A case of suspected non-neurosurgical adult fatal propofol infusion syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:117-9.
27. Merz TM, Regli B, Rothen HU, Felleiter P. Propofol infusion syndrome-a fatal case at a low infusion rate. *Anesth Analg* 2006;103:1050.
28. Corbett SM, Moore J, Rebuck JA, Rogers FB, Greene CM. Survival of propofol infusion syndrome in a head-injured patient. *Crit Care Med* 2006;34:2479-83.
29. Chukwuemeka A, Ko R, Ralph-Edwards A. Short-term low-dose propofol anaesthesia associated with severe metabolic acidosis. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:651-5.
30. De Waele JJ, Hoste E. Propofol infusion syndrome in a patient with sepsis. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:676-7.
31. Zarovniya EL, Jobst BC, Harris BT. Propofol-associated fatal myocardial failure and rhabdomyolysis in an adult with status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48:1002-6.
32. Sabsovich I, Rehman Z, Yunen J, Coritsidis G. Propofol infusion syndrome: a case of increasing morbidity with traumatic brain injury. *Am J Crit Care* 2007;16:82-5.
33. Rosen DJ, Nicoara A, Koshy N, Wedderburn RV. Too much of a good thing? Tracing the history of the propofol infusion syndrome. *J Trauma* 2007;63:443-7.
34. Karakitsos D, Poularas J, Kalogeromitros A, Karabinis A. The propofol infusion syndrome treated with haemofiltration. Is there a time for genetic screening? *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:644-5.
35. Schenkman KA, Yan S. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy. *Crit Care Med* 2000;28:172-7.
36. Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetière P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation* 2001;104:756-61.
37. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:1417-25.
38. Tsuchiya M, Asada A, Arita K, Utsumi T, Yoshida T, Sato EF et coll. Induction and mechanism of apoptotic cell death by propofol in HL-60 cells. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1068-74.
39. Uezono S, Hotta Y, Takayuka Y, Ozaki M. Acquired carnitine deficiency: a clinical model for propofol infusion syndrome? *Anesthesiology* 2005;103:909.
40. Evangelidou A, Vlassopoulos D. Carnitine metabolism and deficit-when supplementation is necessary? *Curr Pharm Biotechnol* 2003;4:211-9.
41. Murray M. Mortality in ICU patients receiving propofol may be related to elevated di-isopropylphenol levels. *Anesthesiology* 2001;95:378.
42. Kang TM. Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2002;36:1453-6.
43. Otterspoor, LC, Kalkman CJ, Cremer OL. Update on the propofol infusion syndrome in ICU management of patients with head injury. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:544-51.
44. Enting D, Ligtenberg JJ, Aarts LP, Zijlstra JG. Total suppression of cerebral activity by thiopental mimicking propofol infusion syndrome: a fatal common pathway? *Anesth Analg* 2005;100:1864-5; author reply 1865.
45. Zhou W, Fontenot HJ, Liu S, Kennedy RH. Modulation of cardiac calcium channels by propofol. *Anesthesiology* 1997;86:670-5.
46. Zhou W, Fontenot HJ, Wang SN, Kennedy RH. Propofol-induced alterations in myocardial beta-adrenoceptor binding and responsiveness. *Anesth Analg* 1999;89:604-8.
47. Deutschman CS, Harris AP, Fleisher LA. Changes in heart rate variability under propofol anesthesia: a possible explanation for propofol-induced bradycardia. *Anesth Analg* 1994;79:373-7.
48. Freysz M, Timour Q, Bertrix L, Faucon G. Propofol bradycardia. *Can J Anaesth* 1991;38:137-8.
49. James MF, Reyneke CJ, Whiffler K. Heart block following propofol: a case report. *Br J Anaesth* 1989;62:213-5.
50. Muñoz R, Goldberg ME, Cantillo J, Subramoni J, Nemiroff MS. Perioperative arrhythmias with a propofol-based anesthetic. *J Clin Anesth* 1991;3:149-52.
51. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001;42:380-6.
52. Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia* 2004;45:757-63.
53. Pollock AN, McKenzie AJ, Hodges M, Snoeck MM. Propofol and malignant hyperthermia susceptibility. *Anaesth Intensive Care* 1997;25:583-5.
54. Plötz FB, Waalkens HJ, Verkade HJ, Strengers JL, Knoester H, Mandema JM. Fatal side-effects of continuous propofol infusion in children may be related to malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care* 1996;24:724.
55. Myburgh JA, Upton RN, Grant C, Martinez A. Epinephrine, norepinephrine and dopamine infusions decrease propofol concentrations during continuous propofol infusion in an ovine model. *Intensive Care Med* 2001;27:276-82.
56. Owczarek J, Jasińska M, Orszulak-Michalak D. Drug induced myopathies. A review of the possible mechanisms. *Pharmacol Rep* 2005;57:23-24.
57. Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD000950. DOI: 10.1002/14651858.CD000950.
58. Grare M, Welfringer P, Olivier JL, Franck P. Misinterpretation of measured bicarbonates during the administration of high doses of propofol. *Ann Biol Clin* 2005;63:323-5.
59. Vernooij K, Delhaas T, Cremer OL, Di Diego JM, Oliva A, Timmermans C, et coll. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. *Heart Rhythm* 2006;3:131-7.
60. Bray R. The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk? *Curr Opin Anaesthesiol* 2002;15:339-42.
61. Cray SH, Robinson BH, Cox PN. Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. *Crit Care Med* 1998;26:2087-92.
62. Barclay K, Williams AJ, Major E. Propofol infusion in children. *BMJ* 1992;305:953; author reply 953-4.
63. Culp KE, Augoustides JG, Ochroch AE, Milas BL. Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. *Anesth Analg* 2004;99:221-6.
64. Abrahams JM, Reiter GT, Acker MA, Sinson GP. Propofol. *J Neurosurg* 2002;96:1160-1; author reply 1161.

Effets indésirables métaboliques en pédopsychiatrie

Ursula Winterfeld, Jean-François Bussières, Johanne Boivin, Patricia Garel

Résumé

Objectif : Présenter un cas en pédopsychiatrie d'une prise de poids avec évolution vers un syndrome métabolique observé lors d'un traitement par olanzapine chez un adolescent.

Résumé du cas : Il s'agit d'un adolescent,  g  de 17 ans, traité pour schizophrénie parano ide avec un antipsychotique atypique, ayant présenté des effets indésirables métaboliques. Le patient a présenté une prise de poids importante (27 kg) passant d'un poids normal (30  percentile)   un surpoids (95  percentile). De plus, le patient a développé une dyslipidémie avec hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie et un taux abaissé de lipoprotéines de haute densité.

Discussion : On observe chez les enfants et les adolescents une prise de poids lors d'un traitement antipsychotique. La prise de poids augmente les risques de complications, en particulier métaboliques (intolérance au glucose, diabète non insulino-dépendant, dyslipidémie, syndrome métabolique), respiratoires et ostéoarticulaires. De plus, elle augmente le risque d'arrêt du médicament en cause et de rechute. La prise en charge comporte des mesures associant la surveillance régulière et précoce du poids, un bilan biologique à intervalles r guli rs, des conseils hygiéno-diététiques, mais aussi une prise en charge dans le cadre d'un programme d'éducation nutritionnelle.

Conclusion : L'utilisation d'antipsychotiques pour traiter les adolescents est associée à une prise de poids et   un syndrome métabolique. La surveillance clinique et biologique régulière des enfants et adolescents sous antipsychotiques permet non seulement de dépister ces effets indésirables mais aussi de les prendre en charge de façon adéquate.

Mots clés : Antipsychotiques, pédopsychiatrie, effets indésirables métaboliques

Introduction

De façon générale, il existe peu de données sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments en pédiatrie et en pédopsychiatrie. La publication d'avis des organismes réglementaires (p. ex. Food and Drug Administration et Santé Canada) sur certaines classes de médicaments en pédopsychiatrie, notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ont eu un impact sur le mo-

nitorage des problèmes liés à la pharmacothérapie. L'objectif de cet article est de décrire et de discuter un cas d'effets indésirables en pédopsychiatrie.

Présentation du cas

Nous rapportons le cas d'une prise de poids importante avec une évolution vers un syndrome métabolique observé lors d'un traitement par olanzapine à dissolution orale chez un adolescent,  g  de 17 ans, traité pour schizophrénie parano ide. Le patient a été hospitalisé pour la première fois à l'âge de 16 ans pour le traitement d'un épisode délirant. Il ne présentait aucun antécédent médical, chirurgical ou psychiatrique. Ce patient présentait des symptômes psychotiques nécessitant un suivi psychiatrique et un traitement médicamenteux.   l'admission, le patient avait un indice de masse corporelle (IMC) de 20 (30  percentile). Le bilan sanguin effectué avait montré un bilan lipidique normal (tableau I). Un traitement par olanzapine avec une posologie croissante (de 10 mg d'olanzapine par jour, au jour 1 au besoin, à 30 mg par jour au jour 64). Par la suite, le patient a été suivi en clinique externe.

Six mois plus tard, le patient a été réhospitalisé pour une récidive aiguë des symptômes psychotiques.   son arrivée, cet épisode psychotique remplissait les critères de la schizophrénie sous-type parano ide du *Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorders* (DSM-IV). L'examen clinique a révélé une prise de poids importante du patient. Son IMC était alors de 28,8 (95  percentile). Sa tension artérielle était normale. Lors du bilan sanguin du jour 226, on a trouvé une hypercholestérolémie, une baisse des lipoprotéines de haute densité (HDL) et une hypertriglycéridémie. La glycémie à jeun était à la limite supérieure de la normale. Les symptômes psychotiques

Ursula Winterfeld, pharmacienne, Hôpital Robert Debré, assistante de recherche à l'unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine

Jean-François Bussières, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, chef du département de pharmacie et URPP, CHU Sainte-Justine

Johanne Boivin, MD, FRCP, psychiatre, adjointe au chef du département de psychiatrie, CHU Sainte-Justine

Patricia Garel, MD, psychiatre, chef du département de psychiatrie, CHU Sainte-Justine

demeuraient mal contrôlés malgré l'augmentation de la posologie de l'olanzapine à raison de 40 mg par jour. Devant la gravité du tableau évolutif des symptômes, l'olanzapine a été interrompue environ huit mois après son introduction (jour 232) et on a instauré la clozapine à posologie croissante jusqu'à 300 mg par jour. Le tableau clinique s'est alors rapidement amélioré. Malgré les conseils diététiques donnés au patient, ce dernier a continué de prendre du poids, ce qui a entraîné une détérioration du bilan lipidique et glycémique (tableau I).

Tableau I. Profil métabolique du patient (à jeun)

	Valeurs de référence	J1	J226	J254
Poids (kg)	Variable	56,6	81,4	83,4
Taille (m)	Variable	1,68	1,68	1,68
TA (S/D)	< 142/92	136/75	132/68	113/87
IMC/percentile	< 25	20,0/30 ^e	28,8/95 ^e	29,5/95 ^e
Glycémie (mmol/l)	4,1-5,9	ND	5,3	5,6
Cholestérol (mmol/l)	3,20-4,40	3,74	5,09	5,32
HDL-cholestérol (mmol/l)	0,90-1,63	1,05	0,89	0,85
LDL-cholestérol (mmol/l)	1,60-3,36	2,15	2,52	2,47
Ratio Cholestérol/ HDL-cholestérol	< 5,0	3,6	5,7	6,3
Triglycérides (mmol/l)	0,40-1,30	1,18	3,69	4,39

TA : Tension artérielle

S/D : Systolique, diastolique

IMC : Indice de masse corporelle

Analyse

On observe fréquemment une prise de poids lors d'un traitement par antipsychotiques chez les patients souffrant de troubles psychiatriques ; les enfants et les adolescents seraient particulièrement prédisposés à subir cet effet indésirable¹. Le suivi de la prise de poids est assuré par le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) et peut aller de la surcharge pondérale à l'obésité. L'IMC est défini par le rapport entre le poids (kg) et le carré de la taille (m). Chez l'enfant, l'obésité est beaucoup plus complexe à définir que chez l'adulte en raison des variations de poids en fonction de l'âge et du fait de l'absence d'études épidémiologiques sur la survenue des événements cardiovasculaires. Santé Canada ne dispose actuellement d'aucune ligne directrice pour la classification du poids chez les jeunes de moins de 18 ans. Sur les courbes établies par le Center for Disease Control and Prevention aux États-Unis, on parle de surpoids pour un IMC supérieur ou égal au 95^e percentile de la distribution pour un âge donné et d'embonpoint pour un IMC entre le 85^e et le 94,9^e percentile².

En ce qui concerne la prise de poids, les antipsychotiques antagonisent différents types de récepteurs, ce qui pourrait expliquer partiellement la prise de poids induite par les antipsychotiques. Par exemple, le fort pouvoir antihistaminique de la chlorpromazine, de la clozapine et de l'olanzapine ainsi que l'affinité élevée pour les récep-

teurs 5HT_{2C} de la clozapine et de l'olanzapine pourraient être à l'origine d'une augmentation de l'appétit³.

Ainsi, les antipsychotiques sédatifs (c.-à-d. chlorpromazine) sont associés à une prise de poids plus importante que les autres antipsychotiques de première génération (p. ex. halopéridol)^{4,9}. De même, le risque de prise de poids sous antipsychotique atypique (p. ex. clozapine) est plus important par rapport à un traitement par antipsychotique de première génération^{3,4}. D'autres études sont nécessaires pour préciser le risque de prise de poids à long terme des enfants et adolescents traités par antipsychotiques atypiques. Cependant, les études menées chez l'adulte et chez l'enfant présentent un ordre décroissant de risque de prise de poids sous l'effet des antipsychotiques atypiques suivant : clozapine = olanzapine >> rispéridone > quétiapine > ziprasidone > aripiprazole¹⁰⁻¹². De plus, on rapporte que les antipsychotiques à l'origine d'une prise de poids activent des neurones orexigènes hypothalamiques, c'est-à-dire qui agissent sur la stimulation de l'appétit¹³. À noter qu'il n'y aurait pas de corrélation entre la prise de poids induite par les antipsychotiques et la dose utilisée.

Le surpoids est un facteur de risque important qui expose à de nombreuses complications, notamment métaboliques (c.-à-d. intolérance au glucose, diabète non insulinodépendant, dyslipidémie, syndrome métabolique), respiratoires et ostéoarticulaires. De plus, l'importante prise de poids peut mener à un isolement psychologique et social. La prise de poids constitue un effet indésirable fréquent des traitements par antipsychotiques. Elle comporte le risque que le patient cesse de prendre le médicament en cause et que la pathologie traitée réapparaisse¹⁴.

Outre la prise de poids, la survenue d'un syndrome métabolique est préoccupante. Chez l'enfant et l'adolescent, les critères d'un syndrome métabolique sont définis par l'association, chez un même individu, d'au moins trois anomalies métaboliques parmi les suivantes¹⁴ : surpoids (IMC > 95^e percentile), hypertension artérielle (> 90^e percentile), dyslipidémie (hypertriglycémie : triglycérides à jeun > 2,8 mmol/l ; hypoHDL-cholestérolémie : HDL-cholestérol à jeun < 1,0 mmol/l), intolérance au glucose (glycémie à jeun > 6,1 mmol/l). Chez l'adulte, la présence d'un syndrome métabolique augmente le risque de survenue d'un accident cardiovasculaire. Chez l'enfant, la quantification de ce risque est à ce jour difficile en raison de l'absence d'études épidémiologiques sur la survenue des événements cardiovasculaires majeurs. Cependant, il existe une relation établie entre l'obésité dans l'enfance et le risque cardiovasculaire à l'âge adulte, indépendamment de l'évolution pondérale. De plus, de récentes études ont montré qu'il existait déjà chez l'enfant obèse des troubles de la mécanique artérielle et de la fonction endothéliale qui pourraient être les premières manifestations d'une maladie vasculaire qui s'exprimera à l'âge adulte¹⁵. Ces anomalies artérielles sont corrélées

Tableau II : Effets indésirables métaboliques des antipsychotiques utilisés en pédopsychiatrie¹⁷

	Affinité aux récepteurs H1	Affinité aux récepteurs 5HT _{2C}	Poids	Glycémie	Triglycérides	Cholestérol total	Cholestérol HDL
Halopéridol	+	+	↑ +				
Aripiprazole			↑ +	↑	↑	↑	↓
Clozapine	++(+)	++(+)	↑ +++	↑	↑	↑	↓
Olanzapine	+++	++	↑ ++	↑	↑	↑	↓
Quétiapine	+++		↑ ++	↑	↑	↑	↓
Risperidone	++(+)	++	↑ ++	↑	↑	↑	↓
Ziprasidone			↑ +				

+ : absence ou faible affinité ($KD > 100$ nM); ++ : affinité moyenne ($KD < 100$ nM); +++ : forte affinité ($KD < 10$ nM)

KD : constante de dissociation

avec les marqueurs du syndrome métabolique et inversement corrélées au HDL-cholestérol¹⁵. Ces données montrent que, dès l'enfance, la présence des composants du syndrome métabolique pourraient déterminer en grande partie le risque vasculaire lié à l'obésité.

En ce qui concerne l'hyperglycémie, elle ne dépend pas de la dose, elle est réversible à l'arrêt du traitement mais peut réapparaître avec la réintroduction du traitement. Les mécanismes physiopathologiques suspectés sont : une prise de poids, un antagonisme 5HT_{1a} avec diminution de l'insulinémie et une augmentation de la glycémie^{10,16}. Le tableau II résume les effets indésirables métaboliques des antipsychotiques utilisés en pédopsychiatrie¹⁷.

Les valeurs seuil au delà desquelles il faut mettre en place une prise en charge de la prise de poids et des symptômes liés au syndrome métabolique sont les suivants¹⁴ : une prise de poids supérieure à 5 % au cours des trois premiers mois du traitement ou la présence d'un surpoids (IMC > 95^e percentile) ou l'embonpoint (IMC > 85^e au 94,9^e percentile) associé à un élément de syndrome métabolique (tension artérielle > 90^e percentile ; cholestérol total à jeun > 5,20 mmol/l) ; HDL-cholestérol à jeun < 1,0 mmol/l ; triglycérides > 1,7 mmol/l ; glycémie à jeun > 5,6 mmol/l).

La prise de poids associée au traitement par antipsychotiques est difficile à maîtriser et on devrait la prévenir. La conduite à tenir comporte plusieurs mesures. Le monitoring des patients sous antipsychotiques comprend la mesure périodique du poids, de la taille et le calcul de l'IMC avant le traitement et au cours de celui-ci (par exemple à chaque consultation). Chez l'enfant, les valeurs de référence de l'IMC varient en fonction de l'âge et du sexe. Ainsi, il n'est pas possible de se reporter, comme chez l'adulte, à une référence unique de l'IMC. Des courbes de référence, représentant pour chaque sexe les valeurs d'IMC en fonction de l'âge, permettent de suivre l'évolution de la corpulence au cours de la croissance. La tension artérielle doit être mesurée avant l'instauration du traitement et à chaque consultation. Il est également nécessaire de faire un bilan glycémique et lipidique initial, après six mois, puis annuel chez les patients sous antipsychotiques.

La conduite à tenir comporte plusieurs mesures¹⁴. On peut proposer des conseils hygiéno-diététiques et le recours éventuel à un régime combiné à une activité physique régulière. Le changement de thérapeutique en faveur d'un médicament à potentiel orexigène moindre peut s'avérer nécessaire quand le poids reste élevé ou continue à augmenter malgré les efforts du patient. Il est par ailleurs nécessaire de tenir compte des co-prescriptions qui augmentent le risque de prise de poids pharmacologique (p. ex. les thymorégulateurs, comme le lithium, l'acide valproïque, la carbamazépine ou d'autres médicaments ayant un effet non souhaité sur la prise de poids, etc.). La prise en charge dans le cadre d'un programme d'éducation nutritionnelle peut participer au maintien d'une perte de poids à long terme. De plus, quelques études réalisées chez l'enfant et l'adolescent proposent en second recours l'utilisation de certains médicaments pour aider au contrôle ou à la perte de poids, notamment la metformine¹⁸ (p. ex. deux régimes posologiques par voie orale ont été étudiés, soit 500 mg trois fois par jour et 850 mg une fois par jour), le topiramate¹⁹ (p. ex. deux régimes posologiques par voie orale ont été étudiés soit 100 mg par jour et 1-3 mg/kg/jour), l'amantadine²⁰ (100 mg 2 à 3 fois par jour) et l'orlistat²¹ (120 mg par jour). Le recours à ces traitements comporte des risques et demeure controversé pour des patients polymédicamentés.

Discussion

Imputabilité de l'antipsychotique atypique

Selon l'algorithme de Naranjo, il est possible (score de 2) que les effets métaboliques observés chez l'adolescent soient attribuables à l'olanzapine²². En effet, les études menées chez l'adulte et chez l'enfant démontrent que l'olanzapine présente un risque important de prise de poids. Les effets indésirables métaboliques sont survenus en cours de traitement.

Notre observation concerne un patient ayant connu une prise de poids importante de 27 kg. Il est passé d'un poids normal (30^e percentile) à un surpoids (95^e percentile) à la suite d'un traitement par l'olanzapine d'une du-

rée d'environ huit mois. Devant ce tableau clinique grave et évolutif, on a interrompu l'administration d'olanzapine et entrepris un traitement par clozapine. Les antipsychotiques ont un potentiel variable d'induire une prise de poids, et les études menées chez l'adulte et chez l'enfant disent que l'olanzapine et la clozapine présentent un risque important de prise de poids. Toutefois, notre patient ne remplit pas les critères définissant la présence d'un syndrome métabolique chez l'enfant. Cependant, il présente deux composantes du syndrome métabolique, soit le surpoids et une dyslipidémie avec hypertriglycémie, hypercholestérolémie et hypo-HDL-cholestérolémie. Sa glycémie étant à la limite supérieure des valeurs normales, ce patient présente un risque important de développer un syndrome métabolique. Cet effet indésirable expose notre patient à un risque de morbidité à court terme (p. ex. diabète, complications respiratoires, etc.) associé à un risque cardiovasculaire plus élevé à l'âge adulte.

Le patient et sa famille pourraient bénéficier d'une participation à un programme d'éducation nutritionnelle. Il s'agit d'une prise en charge individuelle ou en groupe, centrée sur les modifications des comportements et habitudes de vie du patient, associée à une éducation diététique et à un encouragement à l'activité physique. Les objectifs de cette prise en charge sont de stabiliser ou de diminuer le poids du patient et de modifier de façon durable les comportements du patient vis-à-vis de l'alimentation et du mode de vie. La prise en charge diététique comporte les éléments suivants : la prise de trois repas réguliers et d'une collation, la suppression, au domicile, des produits de grignotage et des boissons sucrées, la diminution de la teneur en graisses de l'alimentation, la diversification de l'alimentation et l'incitation à la consommation pluriquotidienne de différents légumes et fruits. De plus, on recommande la pratique régulière d'une activité physique, au moins deux fois par semaine ; on encourage la multiplication des occasions d'activités physiques quotidiennes et la réduction des périodes d'inactivité¹⁴.

Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, un traitement médicamenteux peut être proposé. La metformine est un antidiabétique oral qui est à prendre en considération pour le traitement de l'obésité des adolescents. En effet, en association avec des mesures diététiques et l'exercice physique, ce traitement diminue la glycémie et l'insulinémie à jeun ainsi que la prise pondérale¹⁸. Si les mesures comportementales ne permettent pas de normaliser le profil lipidique, un traitement par un inhibiteur de l'hydroxyméthylglutaryl coenzyme-A réductase (HMG-CoA réductase) peut être mis en place (p. ex. atorvastatine à une posologie de 10 à 20 mg PO die)¹⁴. Dans notre cas, le patient a été pris en charge par une autre ressource à proximité de son lieu de résidence.

Conclusion

L'utilisation d'antipsychotiques chez les adolescents est associée à une prise de poids et à un syndrome méta-

bolique. La surveillance clinique et biologique régulière des enfants et adolescents sous antipsychotiques permet non seulement de dépister ces effets indésirables mais aussi de les prendre en charge de façon adéquate. Ainsi, il sera important de réévaluer la thérapie initiale au regard de l'amélioration clinique du patient, certes, mais aussi d'envisager une thérapie présentant moins de risque de syndrome métabolique en cas d'échec.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières

CHU Sainte-Justine

Département de pharmacie

3175, chemin Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514-345-4820

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

Abstract

Objective: To present a child psychiatry case of weight gain leading to metabolic syndrome observed in an adolescent treated with olanzapine.

Case summary: A 17-year-old adolescent treated with an atypical antipsychotic for paranoid schizophrenia presented with metabolic adverse effects. The patient presented significant weight gain (27 kg), going from a normal weight (30th percentile) to being overweight (95th percentile). In addition, the patient developed dyslipidemia with hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein.

Discussion: Weight gain in children and adolescents taking an antipsychotic has been observed. Such weight gain increases the risk of complications, especially metabolic (glucose intolerance, noninsulin-dependent diabetes, dyslipidemia, metabolic syndrome), and respiratory and osteoarticular complications. In addition, weight gain increases the risk of discontinuing the causative medication as well as the risk of relapse. Management involves early and regular monitoring of weight, routine bloodwork, consultation with a dietician, and participation in a nutritional education program.

Conclusion: The use of antipsychotics to treat adolescents is associated with weight gain and with metabolic syndrome. Routine clinical and biological monitoring of children and adolescents treated with antipsychotics ensures the detection and appropriate management of adverse effects.

Key words: Antipsychotics, child psychiatry, metabolic adverse effects.

Références

1. Stigler KA, Potenza MN, Posey DJ, McDougle CJ. Weight gain associated with atypical antipsychotic use in children and adolescents: prevalence, clinical relevance, and management. *Paediatr Drugs* 2004;6:33-4.
2. Flegal KM, Wei R, Ogden C. Weight-for-stature compared with body mass index-for-age growth charts for the United States from the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Clin Nutr* 2002;75:761-6.
3. McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 23):23-9.
4. Blin O, Micallef J. Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 7):11-21.
5. Brady KT. Weight gain associated with psychotropic drugs. *South Med J* 1989;82:611-7.
6. Sachs GS, Guille C. Weight gain associated with use of psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 21):16-9.
7. Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, Fang Q, Reynolds GP. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;184:58-62.
8. Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW et coll. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61:1356-70.
9. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(suppl 3):149-55.
10. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:267-72.
11. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC et coll. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
12. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M et coll. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 7):4-18.
13. Fadel J, Bubser M, Deutch AY. Differential activation of orexin neurons by antipsychotic drugs associated with weight gain. *J Neurosci* 2002;22:6742-6.
14. Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:771-91.
15. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D et coll. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1400-4.
16. Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 23):30-8.
17. Bailly D, Mouren M. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Elsevier Masson, Paris 2007.
18. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006;163:2072-9.
19. Tramontina S, Zeni CP, Pheula G, Rohde LA. Topiramate in adolescents with juvenile bipolar disorder presenting weight gain due to atypical antipsychotics or mood stabilizers: an open clinical trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:129-34.
20. Gracious BL, Krysiak TE, Youngstrom EA. Amantadine treatment of psychotropic-induced weight gain in children and adolescents: case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:249-57.
21. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2873-83.
22. 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.

Utilisation des codes-barres dans le cadre du circuit du médicament en établissement de santé

Jean-François Bussières, Denis Lebel

Résumé

Objectif : L'objectif de cet article est de décrire l'intégration de codes-barres dans l'évolution du circuit du médicament en établissement de santé.

Mise en contexte : Alors que le domaine de l'alimentation a rapidement intégré la lecture des codes-barres dans le circuit des aliments, le réseau de la santé a tard  à l'intégrer dans le circuit du médicament. Il s'agit d'une étude descriptive avec démonstration de faisabilité menée au sein du CHU Sainte-Justine, un établissement de santé universitaire de 500 lits.

Résultats : Afin d'intégrer les codes-barres dans le circuit du médicament, six étapes ont été déterminées. Huit activités du circuit du médicament ont été déterminées comme pouvant bénéficier à court terme de l'intégration des codes-barres, dont trois sont décrites en détail, soit l'affichage web à l'étage de l'état de la production des ordonnances et des préparations de médicaments à la pharmacie, la vérification contenant-contenu des premières doses et l'affichage de l'ordonnance originale d'un service de médicament. La description inclut le type de code-barres utilisé, la symbologie et le type de lecteur, le contenu des codes-barres, le développement de logiciels, les modalités d'utilisation, les retombées des applications pratiques et les coûts.

Discussion : Le département de pharmacie du CHU Sainte-Justine utilise depuis près d'une décennie les codes-barres unidimensionnels. Toutefois, on peut s'étonner de la très lente pénétration des codes-barres en pharmacie hospitalière. Le Québec profite d'une mise à niveau de son circuit du médicament à l'aide du dossier des Systèmes automatisés et robotisés de distribution des médicaments. Alors que la phase I permet l'acquisition de lecteurs de codes-barres au département de pharmacie de certains établissements, on peut espérer que les phases II   V permettront l'acquisition et le déploiement de lecteurs de codes-barres pour la gestion du médicament et son administration au patient dans tout l'établissement. Les exemples pratiques présentés dans cette étude font partie d'une approche globale qui vise à sécuriser davantage le circuit du médicament.

Conclusion : Cette étude descriptive avec démonstration de faisabilité prouve qu'il est possible d'utiliser à peu de frais les codes-barres en établissement de santé. D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer l'effet de ces applications sur la prestation sûre de soins.

Mots clés : code-barres, lecteurs, circuit du médicament

Introduction

Le grand dictionnaire terminologique définit le code-barres comme étant un « code de représentation de caractères [numériques ou alphanumériques], qui est constitué d'une succession de traits et d'espaces parallèles de largeur variable, distribués selon une configuration linéaire, et qui peut être décodé au moyen d'un lecteur optique. [...] L'utilisation des codes à barres, généralement situés sur l'emballage des produits qui en sont munis, permet et facilite la gestion automatique des stocks. Le décodage des codes à barres s'effectue au moyen d'un lecteur qui peut prendre diverses formes et utiliser différentes technologies¹. »

Mise en contexte

Il existe des codes-barres unidimensionnels (aussi appelés 1D), c'est-à-dire une succession de lignes de différentes largeurs séparées par des espaces blancs. Plusieurs symbologies ont été développées afin de présenter de façon structur e l'information linéaire, notamment le code 39, le code 128, le code universel de produit et le *Reduced Space Symbology*². Les codes-barres unidimensionnels sont plus limités et permettent généralement la lecture d'au plus 20 caractères alpha-numériques (p. ex. le code linéaire peut inclure le numéro de produit mais pas sa date de péremption ni son numéro de lot).

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

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

Il existe également des codes-barres bidimensionnels (aussi appelés 2D) c'est-à-dire un assemblage de zones noires et blanches sous forme de carrés ou de points. Plusieurs symbologies bidimensionnelles ont aussi été développées, notamment Datamatrix, PDF417 (qu'on retrouve sur les billets d'avion), Aztec, etc². Les codes-barres bidimensionnels ont une capacité de stockage et d'affichage beaucoup plus grande, pouvant atteindre quelques centaines de caractères. Peu importe la symbologie, il faut que l'information représentée par les codes-barres bidimensionnels soit clairement positionnée et étiquetée pour qu'une fois décodée par un lecteur, elle puisse être interprétée de façon utile par un logiciel.

L'information contenue dans un code-barres peut inclure différentes données (p. ex. le numéro du fabricant, du produit ou une combinaison des deux) et parfois un caractère de contrôle (p. ex. l'unité de la somme de tous les caractères du code-barres) afin de réduire les risques liés à la lecture. Ainsi, il ne suffit pas d'indiquer des renseignements de façon séquentielle, comme un numéro de produit, une date de péremption et un numéro de lot, mais il faut convenir d'une façon standardisée de présenter l'information. Le concept d'étiquette ou de *tag* fait en sorte que chaque type de données est annoncé par une mention définissant le contenu qui suit. On rapporte des taux d'erreurs de lecture qui varient selon les symbologies (p. ex. une erreur sur 10,5 millions de lectures avec le code Datamatrix contre une erreur sur 394 000 lectures avec le code universel de produit)².

On peut retrouver les traces du premier brevet pour l'invention des codes-barres en 1952². En 1973, le gouvernement américain adopte le code à barres et la symbologie du code universel de produit comme standard d'étiquetage des aliments. Le premier article vendu grâce à la lecture d'un code-barres est un paquet de gomme à mâcher Wrigley^{MD} dans un supermarché de Troy en Ohio en 1974³. Durant trois décennies, plusieurs standards pour l'identification des produits et plusieurs symbologies ont été utilisés. Depuis 2005, l'organisme General Specifications (GS1) et ses groupes affiliés dans plusieurs pays, dont le Canada, regroupent la plupart des organismes chargés d'émettre des numéros uniques pour l'identification de produits vendus au détail³.

À l'heure actuelle, l'identification des produits repose sur le *Global Trade Identification Number (GTIN)*, un numéro unique international attribué par le GS1 à tous les formats de vente (p. ex. palette, boîte, emballage regroupé, emballage unique, etc.). Le *GTIN* est un terme qui inclut différents types de codes comportant 8, 12, 13 et 14 caractères². Dans le domaine du commerce de détail, on retrouve généralement le *GTIN-14* dans une symbologie similaire à celle du code universel de produit, lequel comporte un caractère pour déterminer le type d'emballage (p. ex. caisse, boîte, format), le préfixe attribué à chaque compagnie par le GS1, le numéro de produit attribué par chaque fabricant et un caractère de contrôle (*checksum*).

Alors que le domaine de l'alimentation a rapidement intégré la lecture des codes-barres dans le circuit des aliments, le réseau de la santé a tardé à l'intégrer dans le circuit du médicament. On sait que les erreurs médicamenteuses sont fréquentes en établissements de santé, et les erreurs de dispensation et d'administration des médicaments y contribuent de façon importante^{4,5}. Dans une revue documentaire de l'Institute for Safe Medication Practice (ISMP), on rapporte que 34 % des erreurs surviennent au chevet du patient et que peu sont détectées avant l'administration du produit au patient⁶. De plus, l'ISMP rapporte que le recours à la lecture des codes-barres peut réduire jusqu'à 50 % des erreurs évitables liées à la dispensation et à l'administration de médicaments.

Depuis une décennie, quelques études ont été publiées sur les répercussions des codes-barres en pharmacie. On retient de ces études qu'il est difficile d'obtenir tous les avantages des codes-barres parce qu'il n'y a pas encore de standards internationaux pour le médicament, que tous les produits ne sont pas identifiés, qu'il est difficile de lire certains codes-barres sur les petits formats et que la réduction des risques est optimale quand toutes les étapes du circuit (et toutes les doses manipulées) ont été intégrées dans la technologie de la lecture des codes-barres⁷⁻¹⁰.

En 2007, la European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) a recommandé à ses membres le recours volontaire au code-barres 2D de type Datamatrix pour l'étiquetage des emballages de médicaments en positionnant de façon uniforme le GTIN, le numéro de lot, la date de péremption et si possible un identifiant unique afin de limiter la contrefaçon¹¹. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration a adopté en 2006 le *Bar Code Label Requirements for Human Drug and Biological Products*, une réglementation obligeant les fabricants à étiqueter tous les formats de médicaments (c.-à-d. caisse, boîte, dose unique) avec codes-barres permettant une administration des médicaments plus sûre jusqu'au chevet des patients. Malheureusement, la Food and Drug Administration (FDA) n'a pas retenu comme obligation l'inscription du numéro de lot et de la date de péremption dans les codes-barres mais seulement l'inscription du *National Drug Code (NDC)*, l'équivalent du *Drug Identification Number (DIN)* au Canada mais propre à chaque format de vente¹²⁻¹⁴. Le *NDC* est composé de dix chiffres, soit quatre ou cinq chiffres pour le fabricant, suivis de trois ou quatre chiffres pour identifier le médicament et de un ou deux chiffres pour la taille et le type d'emballage. La FDA a rejeté le recours au code à barre 2D pour des motifs économiques et n'a pas voulu non plus imposer de symbologie ni de technologie pour la lecture des codes. De plus, bien que la Joint Commission on Health Care Organisations n'oblige pas le recours aux codes-barres, elle requiert que toute dose de médicament délivrée à l'étage en établissement de santé soit adéquatement identifiée¹⁵.

Au Canada, Santé Canada n'a pas encore adopté de position officielle. Toutefois, un groupe de travail piloté par l'ISMP a publié en 2008 un état de la situation dans différents pays ainsi qu'une prise de position sur le recours aux codes-barres intégrant un numéro unique par produit, accompagné du numéro de lot et de la date de péremption dans un standard bidimensionnel⁶. Une initiative conjointe de l'ISMP du Canada et de l'Institut canadien pour la sécurité des patients est en cours pour l'établissement d'un standard en termes de code-barres dans le domaine pharmaceutique canadien en impliquant l'ensemble des acteurs, du fabricant aux différents usagers du réseau de la santé. Sans attendre les résultats de cette initiative, plusieurs fabricants ont décidé d'apposer des codes-barres sur la majorité des formats de plusieurs de leurs produits.

Dans le rapport canadien sur la pharmacie hospitalière de 2007-2008, le nombre d'hôpitaux adoptant la technologie du codage à barres dans leur système d'utilisation de médicaments est passé à 37 % contre 22 % en 2003-2004¹⁶. On recourt au code-barres dans différentes situations, notamment pour le renvoi de doses aux stocks de pharmacie (38 %), la vérification du choix de médicaments avant la distribution hors pharmacie (31 %), la vérification de l'approvisionnement des armoires de distribution automatisée (24 %), la vérification de l'approvisionnement des plateaux de doses unitaires (22 %), l'identification du patient lors de l'administration d'un médicament (3 %) et la vérification du médicament lors de l'administration au chevet du patient (2 %)¹⁶. Les codes-barres sont davantage utilisés dans les hôpitaux universitaires et ceux de plus de 200 lits que dans les institutions non universitaires et les petits établissements¹⁶.

L'objectif de cet article est de décrire l'intégration de codes-barres dans le circuit du médicament en établissement de santé au CHU Sainte-Justine.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude descriptive avec démonstration de faisabilité menée au sein du CHU Sainte-Justine, un établissement de santé universitaire de 500 lits. Le département de pharmacie comporte une pharmacie principale desservant l'ensemble des patients et une pharmacie satellite d'hémo-oncologie pour la préparation de médicaments dangereux (42 lits). L'équipe du département gère chaque année près de un million de transactions informatiques et près de 500 000 préparations et autres activités de production. Le département de pharmacie comporte une soixantaine de postes informatiques et une douzaine d'applications informatiques, dont GesPharx^{MD} et NumeRx^{MD} (CGSI TI, Québec, QC) pour le dossier pharmacologique des patients et GRM-Espresso^{MD} (Logibec, Québec, QC) pour la gestion des stocks et des réserves d'étagé. Dans le cadre de la phase I du dossier sur les systèmes automatisés et robotisés de distribution des médicaments (SARDM), l'Agence a autorisé

l'acquisition et le déploiement de cabinets décentralisés à l'urgence et dans les unités de soins intensifs, de chariots de distribution de médicaments dans l'ensemble des unités de soins de courte durée et de lecteurs de codages à barres au département de pharmacie.

Afin d'intégrer les codes-barres dans le circuit du médicament, six étapes ont été déterminées soit : 1) identifier des activités du circuit du médicament et établir un flot de travail optimal en positionnant le recours aux codes-barres, 2) déterminer le ou les standards optimaux requis pour la symbologie à utiliser pour l'étiquetage des médicaments, 3) choisir et évaluer des lecteurs de codes-barres pouvant être utilisés dans le cadre du circuit du médicament, 4) déterminer la nature de l'information à codifier et sa provenance ou sa destination dans les banques de données, 5) développer des logiciels ou apporter des modifications aux applications en place afin de prendre en compte les codes-barres lus, 6) tester et implanter les codes-barres dans le cadre d'applications pratiques en pharmacie.

L'étude a été menée par des pharmaciens de l'unité de recherche en pratique pharmaceutique du département de pharmacie en collaboration avec les membres du département de pharmacie visés par les nouvelles activités et des membres du service de soutien en information des technologies de l'établissement.

Résultats

Une revue de la documentation a permis de déterminer les étapes du circuit du médicament pouvant bénéficier des codes-barres. Nous avons tenu compte du cadre réglementaire proposé par la FDA, de la section proposée par l'American Society of Health System Pharmacists, de la prise de position de l'ISMP au Canada et de la documentation de l'organisme GS1. Le tableau I résume les principaux hyperliens utiles.

Tableau I : Hyperliens utiles à propos des code-barres

- Food and Drug administration- <http://www.fda.gov/oc/initiatives/barcode-sadr/default.htm>
- Institute for Safe Medication Practice - http://www.ismp-canada.org/download/BarCoding_Roundtable_Proceedings.pdf
- Institute for Safe Medication Practice - http://www.ismp-canada.org/download/BarCoding_Roundtable_Proceedings.pdf
- American Society of Health-System Pharmacists - Toolkit - <http://www.ashpfoundation.org/MainMenuCategories/Education/SpecialPrograms/BarCodeGuide.aspx>
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Statement on Bar-Code-Enabled Point-of-Care Technology. http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/AutoIT_St_BCMA.aspx
- American Society of Health-System Pharmacists - Drug product Bar-Code Problem Reporting Center <http://www.ashp.org/Import/MEMBERCENTER/Sections/SectionofPharmacyInformaticsandTechnology/Resources/BarCode.aspx>
- GS1 Canada – Normes de code à barre - <http://www.gs1ca.org/page.asp?LSM=0&intNodeID=82&intPageID=347>

Tableau II : Profil de trois applications pratiques de code-barres développées et implantées au CHU Sainte-Justine

Activités intégrant les code-barres	Affichage en ligne de l'état de la production	Vérification contenant-contenu des premières doses	Affichage de l'ordonnance originale
Type de code, de symbologie et de lecteur utilisés	Code unidimensionnel de type Code 39 Lecteur de table Symbol LS9208		
Contenu du code-barres	Chaque étiquette de médicament comporte l'impression d'un numéro unique de service de 7 caractères (c.-à-d. un numéro attribué automatiquement par Gespharx^{MD} lorsqu'un service de médicament est effectué). On retrouve ci-dessous un exemple d'étiquette externe. 		
Développement logiciel (Scannard ^{MD})	Un logiciel a été développé sur Microsoft Visual Basic.net (VB.net) ^{MD} par l'équipe pharmacie pour la visualisation des ordonnances et l'attribution de statuts à la production pharmacie (médicament prêt, médicament remis, médicament en préparation). L'application est installée sur chaque poste de travail comportant un lecteur de code-barres de table branchée sur le port USB du poste.		
Modalité d'utilisation	Le pharmacien lit le code-barres des étiquettes de médicaments dont la validation est terminée. Cette lecture donne à l'ordonnance le statut « Médicament prêt ». L'assistant-technique lit à nouveau les code-barres des étiquettes de médicaments lorsqu'ils sont remis au personnel soignant. Cette lecture donne à l'ordonnance le statut « Médicament remis ». Une section de l'intranet comporte une page.asp qui permet l'affichage en temps réel, avec répétition de la requête toutes les 30 secondes. La figure 1 illustre un exemple de l'affichage.	Le pharmacien s'identifie à un poste de travail à partir de sa carte d'employé (code-barres 1D permettant la saisie de son numéro d'employé) et l'inscription manuelle de son mot de passe. Après vérification visuelle de la conformité contenant-contenu, le pharmacien lit le code-barres de l'étiquette de médicaments afin de signer électroniquement. Par défaut, le médicament a le statut non vérifié; la lecture de code-barres fait passer le statut de non vérifié à vérifié. Le pharmacien peut renverser son action en lisant à nouveau le code-barres au besoin.	Le pharmacien s'identifie à un poste de travail à partir de sa carte d'employé (code-barres 1D permettant la saisie de son numéro d'employé) et l'inscription manuelle de son mot de passe. À la lecture des code-barres d'une étiquette de médicaments, l'ordonnance originale numérisée est affichée sur demande. À noter que toutes les ordonnances télécopiées à la pharmacie sont numérisées en format .tif et les images sont associées à chaque ordonnance du dossier pharmacologique informatisé par l'application NumeRx ^{MD} de CGSI TI pour référence ultérieure.
Impact du recours aux code-barres	Le personnel soignant peut vérifier à l'étage sur l'intranet pharmacie l'état de la production pour chaque ordonnance sans appel au département de pharmacie et interruption du personnel pharmacie. Les interruptions contribuent aux erreurs médicamenteuses.	Le recours à la numérisation des ordonnances élimine les requêtes papier et les outils pour le paraphe légal de vérification. Le recours aux code-barres permet l'implantation d'une signature électronique avec archivage de toutes les actions par usager et type d'actions.	Le recours à la numérisation des ordonnances peut réduire l'accès aux documents sources pour fins de vérification. Le recours aux code-barres permet un affichage en temps réel de l'ordonnance originale aux usagers autorisés, peu importe l'endroit.
Coût de développement	Analyse et programmation : Application en VB.Net 50 heures. Pages asp 5 heures. Trois lecteurs de code-barres de table : 450 \$		

Notre démarche a permis de réaliser les six étapes de notre méthodologie. Huit activités du circuit du médicament ont été déterminées comme pouvant bénéficier à court terme de l'intégration des codes-barres soit :

- 1) le remplissage de l'ensacheuse de médicaments,
- 2) le remplissage des réserves de médicaments sur les étages (c.-à-d. médicaments au commun),
- 3) l'affichage web à l'étage de l'état de la production des ordonnances et des préparations de médicaments à la pharmacie,
- 4) la réception des stocks afin de confirmer l'identité numérique du produit (c.-à-d. images de l'emballage externe des médicaments en stocks) et l'affichage en ligne des stocks avec images,
- 5) la vérification contenant-contenu des premières doses avec signature électronique par carte d'identification,
- 6) l'affichage de l'ordonnance originale lors d'un service de médicament,
- 7) la vérification contenant-contenu des services de médicaments subséquents,
- 8) la gestion des retours de médicaments.

D'autres étapes ont été déterminées comme pouvant bénéficier de cette technologie à moyen terme, comme la vérification et l'enregistrement des doses au bloc opératoire et au chevet du patient, et l'affichage de l'identité numérique d'un médicament.

Bien que le recours aux codes-barres bidimensionnels soit envisagé dans notre établissement afin d'implanter une traçabilité du médicament et que des tests de performance aient été menés avec l'impression de codes-barres 2D de type Aztec sur les sachets unitaires emballés par la Pacmed^{MD}, les applications décrites ci-après reposent sur l'intégration de la symbologie Code 39, laquelle peut être intégrée sans frais à nos autres applications (c.-à-d. étiquettes et feuilles d'administration des médicaments [FADM] de GesPharx^{MD}, étiquettes et rapports de gestion des stocks de GRM-Espresso^{MD}, impression d'étiquettes maison pour l'identification des employés du département de pharmacie, etc.)

Deux types de lecteurs ont été évalués, soit des lecteurs de table et des lecteurs portés à la main. Les deux types de lecteurs ont été retenus, étant donné la diversité des activités pour lesquelles ils sont requis. À l'aide des codes-barres de type 1D, on peut difficilement lire une séquence de plus de 20 caractères dans un code-barres de symbologie Code 39. Après analyse de nos besoins, nous avons constaté que les séquences numériques devant être imprimées et lues pour nos activités comportent toutes moins de 20 caractères.

Deux de nos activités utilisent déjà la technologie des codes-barres intégrée par les fabricants de ces applications. Le logiciel PacmedServer^{MD} de l'ensacheuse permet le recours à un lecteur portable pour la lecture des codes-barres sur les cassettes et les contenants de médicaments vendus par les fabricants. Le logiciel GRM-Espresso^{MD} permet l'interface de lecteurs de codes-barres utilisés pour l'établissement de l'inventaire et le restockage de réserves de médicaments à la pharmacie, aux unités de soins ou dans les cliniques externes par décompte ou commande à partir d'une inspection visuelle.

Trois des nouvelles activités d'intégration des codes-barres identifiées et implantées sont décrites au tableau II.

La figure 1 illustre un exemple d'affichage en ligne de l'état de la production des médicaments en pharmacie satellite d'hémo-oncologie. La figure 2 illustre un poste de vérification contenant-contenu à double écran avec lecteur optique de table.

De plus, l'équipe a développé une section de l'intranet pharmacie permettant de générer des codes-barres uniques pour les médicaments préparés localement en lots et les produits commerciaux ensachés localement mais ne comportant pas de codes-barres. La page web permet de créer un produit en indiquant ses caractéristiques et de lui attribuer un code unique.

Bien que ces développements n'aient pas fait l'objet d'une comptabilisation des heures de développement et de tests, nous considérons l'investissement minimal (c.-à-d. moins de 5000 \$ pour le temps de travail, les équipements et la phase pilote précédant l'implantation).

Discussion

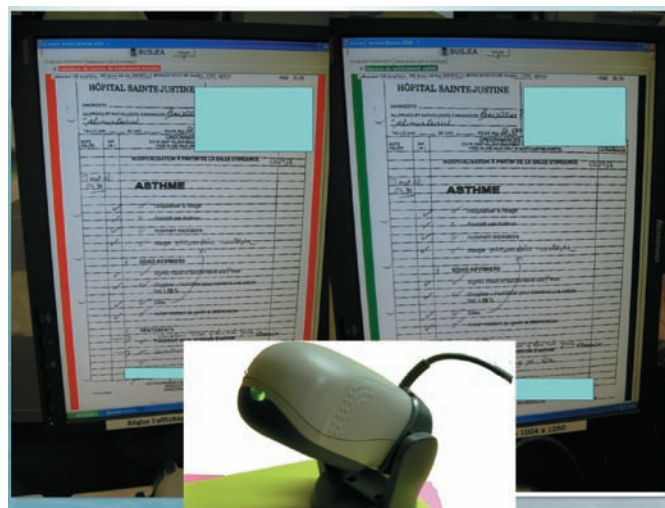
Le département de pharmacie du CHU Sainte-Justine utilise depuis près d'une décennie les codes-barres unidimensionnels pour le restockage des réserves d'étages à partir d'un lecteur à main et des codes-barres de type Code-39 imprimés localement sur étiquettes Avery^{MD}. Plus récemment, le département a acquis une ensacheuse qui utilise les codes-barres unidimensionnels sur les cassettes permettant d'afficher l'information sur le produit de remplissage. Cette information est confirmée par la lecture du code-barres sur le pot de comprimés. L'application, que nous avons implantée à titre pilote, permet l'impression de codes-barres bidimensionnels, notamment de type aztec. Ces applications commerciales de codes-barres améliorent l'efficacité et la sécurité du circuit du médicament.

Toutefois, on peut s'étonner de la très lente pénétration des codes-barres en pharmacie hospitalière. Ce retard est sans doute lié à l'absence de dispositions spécifiques dans la *Loi sur les aliments et drogues* et la réglementation en ce qui concerne l'étiquetage extérieur et la présence de codes-barres au Canada. Les travaux

Figure 1. Affichage en ligne de l'état de la production des médicaments en pharmacie satellite d'hémo-oncologie

Patient	Médicament	Statut	il y a
CHOU ENRIKARANTH	mtx-arac-hydrocortisone ser inj fon	Médicament prêt	11 min
CHOU ENRIKARANTH	mtx-arac-hydrocortisone ser inj fon	Médicament prêt	23 min
CHOU ENRIKARANTH	ondansetron 2 mg/ml ser inj fon (pra)	Médicament prêt	28 min
CHOU ENRIKARANTH	ceftriaxone 1 g fis inj	Médicament prêt	1 hrs
CHOU ENRIKARANTH	alteplase (r-spa) 1 mg/ml 1.5 ml ser inj fbr	Médicament prêt	1 hrs
CHOU ENRIKARANTH	ondansetron 2 mg/ml ser inj fon (pl)	Médicament prêt	2 hrs
CHOU ENRIKARANTH	l-asparaginase(e-col) 20 000 u/ml ser inj fon	Médicament prêt	2 hrs
CHOU ENRIKARANTH	vinCRISStine 1 mg/ml ser inj fon	Médicament prêt	2 hrs
CHOU ENRIKARANTH	vinCRISStine sac inj fon	Médicament prêt	2 hrs
CHOU ENRIKARANTH	vinBLASStine 1 mg/ml ser inj fon	Médicament prêt	2 hrs
CHOU ENRIKARANTH	amethoptérine (mtx) 25 mg/ml ser inj fon (im)	Médicament prêt	2 hrs
CHOU ENRIKARANTH	l-aspa. erwinia 20 000 u/ml ser inj fon (PAS)	Médicament prêt	2 hrs
CHOU ENRIKARANTH	ondansetron 2 mg/ml ser inj fon	Médicament prêt	3 hrs
CHOU ENRIKARANTH	ondansetron 2 mg/ml ser inj fon	Médicament prêt	4 hrs
CHOU ENRIKARANTH	dextrose 5% sac inj fon	Médicament prêt	4 hrs
CHOU ENRIKARANTH	etoposide (vp-16) 20 mg/ml ser inj fon	Médicament prêt	4 hrs
CHOU ENRIKARANTH	leucovorin (acide folinique) 10 mg/ml ser inj fon	Médicament prêt	4 hrs
CHOU ENRIKARANTH	cytarabine (araC) sac inj fon	Médicament prêt	4 hrs
CHOU ENRIKARANTH	mercaptopurine (6-mp) 50 mg co (h) (onc)	Médicament prêt	4 hrs
CHOU ENRIKARANTH	ondansetron 2 mg/ml ser inj fon	Médicament prêt	4 hrs
CHOU ENRIKARANTH	leucovorin (acide folinique) 10 mg/ml ser inj fon	Médicament prêt	4 hrs
CHOU ENRIKARANTH	ondansetron 2 mg/ml ser inj fon	Médicament prêt	4 hrs

Figure 2. Poste de vérification contenant-contenu à double écran avec lecteur optique de table



récents de l'ISMP au Canada, en partenariat avec le GSI et tous les acteurs du monde pharmaceutique (c.-à-d. pharmaciens d'établissement de santé et d'officine, fabricants, grossistes, groupes d'achats, autorités réglementaires, associations professionnelles, etc.), visent à établir d'ici quelques années un standard unique pour les médicaments (c.-à-d. type de code, symbologie, contenu, positionnement du contenu). Actuellement, les codes-barres imprimés sur les médicaments représentent généralement un code universel de produit mais peuvent aussi contenir des numéros de gestion interne ou d'autres types de numérotation.

Le Québec profite d'une mise à niveau de son circuit du médicament à l'aide du dossier SARDM. Alors que la

phase I permet l'acquisition de lecteurs de codes-barres dans les départements de pharmacie de certains établissements, on peut espérer que les phases II à V permettront l'acquisition et le déploiement de lecteurs de codes-barres pour la gestion du médicament et son administration au patient dans tout l'établissement.

Faut-il attendre l'acquisition de technologies commerciales pour avancer? Dans le cadre de la mission universitaire de notre établissement, cette étude descriptive avec démonstration de faisabilité illustre qu'il est possible de développer localement des applications pratiques ayant recours aux codes-barres. Les trois exemples décrits au tableau II ont été réalisés en une année, moyennant un coût négligeable et le recours exclusif à l'infrastructure en place.

Ces exemples pratiques font partie d'une approche globale qui vise à sécuriser davantage le circuit du médicament. Au cours des prochains mois, nous implanterons la gestion de l'identité numérique (c.-à-d. vérification à la réception des stocks que le médicament est connu dans la base de données; à défaut, des photos seront prises de façon systématique afin d'enrichir la base de données et de s'assurer qu'un médicament en circulation comporte toujours une identité numérique accompagnée d'une image) et la gestion des services subséquents (c.-à-d. vérification contenant-contenu de chaque dose de médicaments puisée manuellement pour le remplissage des tiroirs-patients en vue de la distribution unitaire quotidienne). De même, un protocole sur la gestion de l'administration et de l'enregistrement des doses de médicaments sera développé en arrimage avec l'implantation d'un nouveau réseau sans fil à l'échelle de l'établissement.

En attendant qu'un standard canadien soit établi pour l'identification des médicaments vendus par les fabricants pharmaceutiques dans tous les types d'emballage (c.-à-d. de la palette à la plus petite forme utilisée au chevet du patient), les autorités réglementaires et professionnelles doivent poursuivre leur réflexion afin de baliser la gestion numérique de l'information au moyen d'une norme professionnelle, par exemple. Le recours aux codes-barres, qui inclut le concept de signature électronique, peut remplacer la double-vérification d'une tâche technique, peut contribuer à des activités à distance et doit tenir compte des éléments de confidentialité (p. ex. les codes-barres bidimensionnels pourraient comporter des données nominales d'un patient, comme son poids, ses allergies, des éléments de son profil pharmacologique, etc.).

Cette étude descriptive comporte des limites. L'application développée localement en VB.net n'est actuellement pas intégrée au progiciel GesPharx^{MD}. Cette intégration est nécessaire afin d'assurer une intégrité référentielle unique, puisqu'elle permet de fournir des copies de sauvegarde quotidiennes et un archivage des

données plus sûr. Les services de soutien technique aux applications développées localement peuvent être problématiques si la documentation disponible est insuffisante lorsque les personnes impliquées dans le développement et le soutien n'exercent plus au sein de l'établissement.

Conclusion

Cette étude descriptive avec démonstration de faisabilité prouve qu'il est possible d'utiliser à peu de frais les codes-barres en établissement de santé. Trois des nouvelles activités d'intégration des codes-barres ont été sélectionnées et implantées, soit l'affichage en ligne de l'état de la production, la vérification contenant-contenu des premières doses et l'affichage de l'ordonnance originale. D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer les retombées de ces applications sur la prestation sûre de soins.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : (514) 345-4603

Télécopieur : (514) 345-4820

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

Abstract

Objective: The purpose of this study is to describe the integration of barcode technology into the medication use process in hospitals and other healthcare settings

Context: While the food industry has rapidly integrated the barcode system into the food circuit, the health care system has delayed its integration into the medication use process. This is a descriptive study to demonstrate feasibility conducted at the CHU Sainte-Justine, a 500-bed university hospital.

Results: In order to integrate barcodes into the medication use process, six process steps were identified. Eight activities from the medication use process were identified as likely to benefit on a short-term basis from the integration of barcodes. Three of these are described in detail: web-based postings on wards outlining the status of prescription production and preparation of drugs in the pharmacy; checking container/content of first doses and the posting of the original prescription of a dispensed medication. The description includes the type of barcode used, the symbology and the type of reader used, the content of barcodes, software development, modalities of use, and practical applications and costs.

Discussion: The pharmacy department of the CHU Sainte-Justine has been using one-dimensional barcodes

for the past ten years. However, it is surprising how slowly barcode technology is penetrating hospital pharmacy. Quebec will be benefitting from an update of its medication use process through the use of automatic and robotic medication distribution (SARDM-Systèmes automatisés et robotisés de distribution des médicaments). Barcode scanners for pharmacy departments of certain hospitals will be acquired in phase I, and it is hoped that barcode scanners will be acquired and used for drug management and patient administration in the entire establishment in phases II to V. The practical examples presented in this study are part of a global approach that aims to further ensure the safety of the medication use process.

Conclusion: This descriptive study, with demonstration of feasibility, shows that low-cost use of the barcode system is possible in hospitals and related health-care settings. Further studies are necessary in order to evaluate the impact of these applications on the safe delivery of care.

Key words: barcodes, scanners, medication use process

Références

1. Office québécois de la langue française. Grand dictionnaire terminologique. Code-barres. [cité le 20081014] ; http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r_motclef/index1024_1.asp (site visité le 14 octobre 2008).
2. Bar code symbologies – [cité le 20081015]; http://www.taltech.com/TALtech_web/resources/intro_to_bc/bcsymbol.htm (site visité le 15 octobre 2008).
3. About GS1 – Numbers in the history of the universal product code. [cité le 20061231]; http://www.uc-council.org/key_facts.html (site visité le 12 octobre 2008).
4. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. JAMA 1995;274:35-43.
5. Cina JL, Gandhi TK, Churchill W, Fanikos J, McCrea M, Mitton P et coll. How many hospital pharmacy medication dispensing errors go undetected? Jt Comm J Qual Patient Saf 2006;32:73-80.
6. Institute for safe medication practice. Pharmaceutical barcoding to improve patient safety. Options for technical standards in the Canadian environment. Roundtable discussion paper. June. 2008.
7. Maviglia SM, Yoo JY, Franz C, Featherstone E, Churchill W, Bates DW et coll. Cost-benefit analysis of a hospital pharmacy bar code solution. Arch Intern Med 2007;167:788-94.
8. Poon EG, Cina JL, Churchill W, Patel N, Featherstone E, Rothschild JM et coll. Medication dispensing errors and potential adverse drug events before and after implementing bar code technology in the pharmacy. Ann Intern Med 2006;145:426-34.
9. Anonymous. Study shows efficacy of bar-code usage. Healthcare Benchmarks Qual Improv 2007;14:7-8.
10. Cochran GL, Jones KJ, Brockman J, Skinner A, Hicks RW. Errors prevented by and associated with bar-code medication administration systems. Jt Comm J Qual Patient Saf 2007;33:293-301, 245.
11. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Packaging Standard for Counterfeit Resistant Packaging and its Implementation into International Supply chains in Europe. Mai 2007.
12. Becker C. Raising the bar. FDA issues final regulations on bar-code adoption. Mod Healthc 2004;34:8-9,16.
13. Food and drug administration. FDA Rule Requires Bar Codes on Drugs and Blood to Help Reduce Errors [cité le 20081023]; <http://www.fda.gov/oc/initiatives/barcode-sadr/default.htm> (site visité le 23 octobre 2008).
14. Bar code label requirement for human drug products and biological products. Final rule. Fed Regist 2004;69:9119-71.
15. The Joint Commission. Hospital Accreditation Program. [cité le 20081020]; http://www.jointcommission.org/Standards/SII/sii_hap.htm (site visité le 20 octobre 2008).
16. Hall K, McGregor P, Bussières JF, Lefebvre P, Harding J, Babich M et coll. Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière. [cité le 20081020]; <http://www.lillyhospitalsurvey.ca> (site visité le 20 octobre 2008).

Problème de relève : Chef de département de pharmacie recherché!

Linda Vaillant

Résumé

Objectif : L'objectif de cet article est de présenter les résultats d'une enquête menée auprès de pharmaciens gestionnaires au Québec.

Mise en contexte : Depuis quelques années, le recrutement de pharmaciens gestionnaires est difficile au Canada. Les pharmaciens d'établissements forment le groupe de professionnels connaissant le plus haut taux de pénurie dans le réseau de la santé (c.-à-d. plus de 20 %), ce qui les amène à ne pouvoir offrir que des soins et services pharmaceutiques au détriment des tâches administratives. Les pharmaciens sont avant tout des professionnels de la santé formés pour prodiguer des soins. Ils ne sont pas nécessairement préparés à jouer le rôle de gestionnaire, même si un cours de trois crédits en gestion hospitalière est offert au programme de spécialisation de deuxième cycle. Cette situation fait en sorte que certains postes de chef de département restent vacants ou sont comblés par des non-pharmaciens.

Conclusion : Cette enquête révèle l'urgence d'établir un plan de relève en gestion, d'offrir davantage d'activités de formation en gestion pharmaceutique, qu'elles soient organisées par l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec ou offertes par d'autres institutions, et de pratiquer la gestion pharmaceutique avec transparence en soulignant les avantages et non seulement les inconvénients d'une telle carrière.

Mots-clés : pharmacie hospitalière, gestion, chef de département, adjoint, coordonnateur

Introduction

La relève au poste de chef de département de pharmacie fait défaut, pas uniquement au Québec, mais au Canada¹ et aux États-Unis². La problématique est double : la pénurie de pharmaciens d'établissements réduit déjà le bassin d'effectifs disponibles et l'intérêt des pharmaciens pour des postes de gestion ne semble pas au rendez-vous. L'objectif de cet article est de présenter les résultats d'une enquête menée auprès de pharmaciens gestionnaires au Québec.

Description de la problématique

Depuis quelques années, le recrutement de pharmaciens gestionnaires est difficile au Canada. Les pharma-

ciens d'établissements forment le groupe de professionnels connaissant le taux de pénurie le plus élevé dans le réseau de la santé (c.-à-d. plus de 20 %), ce qui les amène à ne pouvoir offrir que des soins et services pharmaceutiques au détriment des tâches administratives. Les pharmaciens sont avant tout des professionnels de la santé formés pour prodiguer des soins. Ils ne sont pas nécessairement préparés à jouer le rôle de gestionnaire, même si un cours de trois crédits en gestion hospitalière est offert au programme de spécialisation de deuxième cycle. Cette situation fait en sorte que certains postes de chef de département sont vacants ou ont été comblés par des non-pharmaciens (situation à l'extérieur du Québec). La démographie des pharmaciens d'établissements ajoute à la problématique, puisque ce groupe de professionnels vieillit rapidement. Dans ce contexte, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) a mené une enquête auprès de pharmaciens occupant des fonctions de gestion au sein des départements de pharmacie (chefs, adjoints ou coordonnateurs).

Résolution de la problématique

Une enquête a été effectuée auprès de 161 pharmaciens gestionnaires exerçant en établissement de santé au Québec, ciblés à partir de la banque de données des membres de l'A.P.E.S. Les personnes sondées ont été contactées par courriel entre le 30 mars et le 30 avril 2007 et un seul rappel a été expédié. Le questionnaire, développé par l'A.P.E.S. à partir de celui élaboré par la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH), comportait 69 questions en format électronique (Microsoft Word, Seattle, WA) et permettait de décrire le profil des personnes interrogées ainsi que leurs perceptions. Le questionnaire a fait l'objet d'un prétest auprès de quelques chefs de département. Nous présentons ici les principaux résultats.

Profil des personnes interrogées

Nous avons obtenu un taux de réponses de 59 % (n = 95/161). Parmi les personnes sondées, 68 % sont des chefs de département, 15 % des adjoints et 18 % des coordonnateurs. Ils pratiquent dans des centres de santé et

Linda Vaillant, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP est pharmacienne et directrice générale de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.)

de services sociaux (CSSS) et centres hospitaliers régionaux à raison de 60 %, en centres hospitaliers universitaires (CHU), en centres hospitaliers affiliés (CHA) et dans des instituts à raison de 30 %, et finalement, dans des centres d'hébergement de soins de longue durée (CHSLD), des centres hospitaliers de soins psychiatriques et des centres locaux de services communautaires (CLSC) à raison de 10 %. Les figures 1 et 2 illustrent le profil des pharmaciens sondés selon leur expérience. On constate que les pharmaciens gestionnaires sont majoritairement des pharmaciens plus âgés ayant une longue expérience en pharmacie mais peu d'expérience de gestion. Près de 70 % des personnes sondées occupent leurs fonctions de gestionnaire à temps partiel, tout en se consacrant à des activités de soins et de services, tandis que 30 % des personnes ayant répondu au sondage sont des gestionnaires à temps complet.

Figure 1. Profil des personnes interrogées selon le nombre d'années d'expérience professionnelle en pharmacie

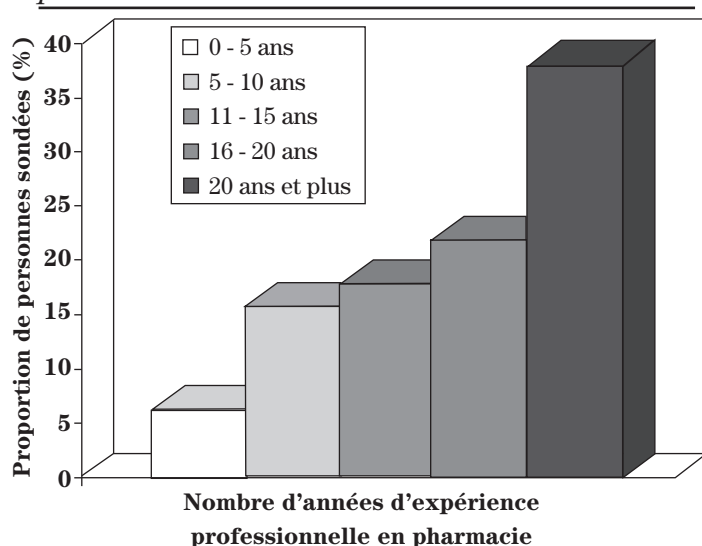
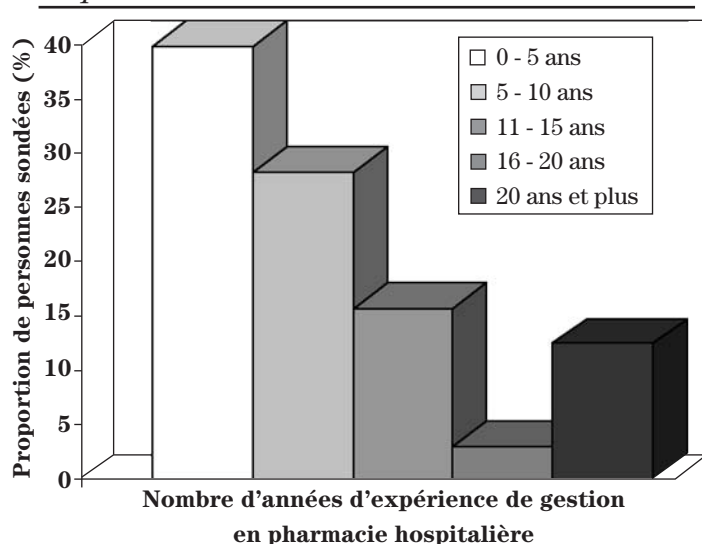


Figure 2. Profil des personnes sondées selon les années de pratique de gestion en pharmacie hospitalière



Expérience de travail préalable et formation en gestion

En ce qui concerne l'expérience de travail préalable au poste de gestion, 80 % des chefs exerçaient à temps plein en soins et services pharmaceutiques, 10 % des chefs occupaient préalablement des fonctions d'adjoint ou de coordonnateur avant de devenir chefs tandis que les autres provenaient du milieu universitaire ou privé. En ce qui concerne la formation universitaire en gestion, bien que 94 % des personnes ayant répondu au sondage la jugent pertinente et utile, seuls 30 % des pharmaciens sondés détiennent actuellement un diplôme de gestion (p. ex. une maîtrise en administration des affaires ou en administration de la santé). Une fois en poste comme chefs de département, les pharmaciens sans formation en gestion se tournent rarement vers cette voie pour aller chercher du soutien. En effet, 60 % d'entre eux n'ont entrepris aucune formation depuis leur nomination et 30 % assistent uniquement à des formations d'appoint en gestion.

Facteurs externes ayant influencé les personnes sondées

Les personnes sondées ont déterminé des facteurs externes les ayant amenées à occuper des fonctions de gestion en pharmacie. Les quatre facteurs externes rapportés le plus souvent par les personnes interrogées sont le fait d'avoir eu un chef de département qui soit un modèle attrayant (sans nécessairement qu'il devienne un mentor), le fait d'avoir eu des expériences de gestion au préalable, le hasard (p. ex. une occasion se présente et on l'accepte sans jamais y avoir pensé auparavant), l'appui d'un cadre supérieur de l'établissement. Parmi les facteurs externes jugés moins importants (donc mentionnés parmi les derniers), on note l'influence de collègues étudiants rencontrés dans un cours de gestion, la participation à des conférences ou séminaires en leadership, la présence d'un ou de plusieurs mentors et une fonction exercée par intérim à un poste de gestion, qui devient permanente.

Facteurs internes ayant influencé les personnes sondées

Les personnes ayant répondu au sondage ont mentionné les facteurs personnels qui ont motivé leur décision de s'engager dans un poste de gestion en pharmacie. Les facteurs les plus importants sont l'occasion d'innover et de résoudre des problèmes, l'occasion de faire partie des décideurs, l'occasion d'influencer la pratique hospitalière et le fait que ce soit un travail stimulant. Par ailleurs, les facteurs les moins importants sont l'occasion de choisir un secteur d'activité permettant l'autonomie, l'occasion d'aider les autres à se développer professionnellement, l'échelle salariale et les possibilités d'avancement. De plus, les personnes interrogées ont mentionné les facteurs d'inquiétude au moment d'obtenir leur poste de gestion, soit le manque d'expérience dans un tel poste

(69 %), une hésitation à s'occuper de ressources humaines (59 %), le manque de formation pertinente pour ce poste (58 %), l'inquiétude liée au manque de soutien ou à un soutien inadéquat des nouveaux gestionnaires dans l'établissement (48 %) et le souci de devoir y consacrer beaucoup de temps (47 %). Les personnes sondées ont noté les cinq éléments positifs observés une fois qu'ils occupaient le poste de gestionnaire en pharmacie, soit l'occasion d'innover et de régler les problèmes (84 %), la possibilité de prendre part aux décisions (79 %), les rapports avec d'autres secteurs de l'organisation (52 %), le travail diversifié et les moyens de valoriser le rôle des pharmaciens (49 %), ainsi que l'occasion d'influencer la pratique pharmaceutique (48 %). Enfin, les personnes sondées ont mentionné trois aspects sur lesquels elles insisteraient pour convaincre un collègue d'accepter un poste de gestionnaire en se basant sur leur propre expérience, soit la capacité de contribuer à la prise de décision et d'influencer les orientations stratégiques (82 %), le travail varié et stimulant (60 %) et l'impact sur la croissance professionnelle et personnelle (44 %).

Rétention et perspectives d'avenir

Quatre-vingt-quatre pour cent (84 %) des chefs en poste ont l'intention d'y demeurer pendant un ou deux mandats tout au plus. D'ici huit ans, de nombreux postes de chef seront donc vacants. Parmi les adjoints et coordonnateurs qui pourraient être des candidats idéals pour cette relève, 61 % ne s'intéressent pas au poste de chef de département de pharmacie. Toutefois, 68 % des adjoints et coordonnateurs ont mentionné recevoir le soutien nécessaire de leur chef pour prendre la relève. Parmi les raisons invoquées pour ne pas envisager de relever ce défi, on note que 60 % des adjoints et coordonnateurs sont à l'aise dans leurs fonctions actuelles et ne souhaitent pas de changement tandis que près de 40 % d'entre eux ne veulent pas accroître la pression déjà importante. En ce qui concerne la présence d'un plan de relève pour les postes de gestion au sein de leur établissement, 84 % des personnes ayant répondu au sondage disent ne pas en avoir. Compte tenu des départs massifs prévus d'ici quelques années, cette réponse est préoccupante.

Analyse et pistes de solutions

Cette enquête révèle que les gestionnaires en pharmacie sont en forte proportion des pharmaciens ayant une longue expérience professionnelle mais peu ou pas d'expérience de gestion. De plus, de ce nombre, près des deux tiers ne détiennent aucune formation universitaire en gestion. Comme la formation de base du pharmacien n'intègre que très peu de cours en gestion, il est évident que le pharmacien d'établissement n'est pas du tout formé pour accéder à une fonction de gestionnaire. Il doit y parvenir par l'expérience déjà acquise, la formation universitaire ou simplement en relevant le défi, comme l'ont fait la majorité des personnes interrogées. En effet, 80 %

des gestionnaires en poste sont issus des secteurs cliniques et n'ont pas occupé de fonctions de gestion auparavant. Pas étonnant que leurs inquiétudes *a priori* soient liées au manque d'expérience, au manque de formation en gestion et à leur hésitation à gérer des équipes de travail. La composante « ressources humaines » en gestion est sans aucun doute la plus difficile à maîtriser et à exercer au quotidien, même pour un gestionnaire d'expérience. Toutefois, on constate qu'à l'usage, les pharmaciens gestionnaires découvrent des aspects intéressants et motivants à leur fonction. En effet, ils considèrent que leur travail se situe au cœur des prises de décision, qu'ils ont la possibilité d'influencer les débats et que la tâche représente un apport professionnel et personnel des plus enrichissants. Pourtant, l'enquête indique qu'il y a peu de candidats intéressés à prendre la relève. En effet, non seulement 84 % des personnes sondées disent ne pas avoir de plan de relève, mais les adjoints et coordonnateurs ayant participé à l'enquête ne s'intéressent pas à la fonction de chef dans une proportion de 61 %. La pression que vivent les chefs de département est partagée en partie par les adjoints et coordonnateurs.

Par ailleurs, il faut aussi souligner le fait que pour 70 % des gestionnaires en poste, le temps de travail est partagé entre des activités de soins et de services pharmaceutiques et les activités de gestion. Cette double tâche a très certainement des effets négatifs, puisqu'elle entraîne davantage de stress et laisse trop peu de temps pour la planification et le développement du département. La pénurie sous-jacente de pharmaciens d'établissements accentue cette problématique et nuit sans doute à l'attraction de la relève. De plus, l'incitatif financier à devenir chef de département n'est pas significatif.

Le pharmacien gestionnaire est un élément essentiel de nos départements de pharmacie³. Le département de pharmacie est au cœur des activités de soins du réseau de la santé mais constitue un monde complexe et peu connu des personnes exerçant d'autres fonctions dans le réseau. Personne n'est mieux placé qu'un pharmacien pour gérer les destinées du département de pharmacie. Comme ce département est aussi composé de ressources matérielles et financières importantes, par son budget « médicaments » notamment, il est essentiel que le gestionnaire soit le professionnel le mieux formé en matière de pharmacothérapie afin que les décisions prises le soient dans le meilleur intérêt du patient. Ces décisions, parfois difficiles, appartiennent au quotidien à des pharmaciens qui comprennent la complexité des systèmes en place et ont à cœur le développement de la pratique professionnelle de leur département. Ainsi, compte tenu du cadre légal et de la complexité de la pratique, les départements de pharmacie ne doivent être confiés qu'à des pharmaciens, et il ne faut pas laisser des postes de chef vacants. Un établissement sans chef se verra contraint de nommer un gestionnaire non pharmacien pour gérer le département de pharmacie si aucun pharmacien n'est au rendez-vous.

Cette enquête comporte des limites. Le questionnaire a fait l'objet d'une validation mais ne comporte que des réponses courtes ou des choix de réponse. Toutefois, il existe peu de données sur la perception qu'on les pharmaciens gestionnaires québécois du rôle de chef de département de pharmacie.

Conclusion

Cette enquête révèle l'urgence d'établir un plan de relève en gestion, d'offrir davantage d'activités de formation en gestion pharmaceutique, qu'elles soient organisées par l'A.P.E.S. (l'A.P.E.S. a mis sur pied un programme de formation en gestion pour la relève et l'a offert à deux reprises en 2007) ou offertes par d'autres institutions, de pratiquer une gestion pharmaceutique transparente en soulignant les avantages et non seulement les inconvénients d'une telle carrière.

Pour toute correspondance :

Linda Vaillant

Directrice générale

Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec

4050, rue Molson, bureau 320

Montréal (Québec) H1Y 3N1

Téléphone: 514 286-0776

Télécopieur : 514 286-1081

Courriel : lvaillant@apesquebec.org

Abstract

Objective: The purpose of this article is to present the results of a survey taken by Quebec pharmacists holding management positions.

Context: For the last few years, it has been difficult to recruit pharmacists for management positions in Canada. Pharmacists in hospitals and in related healthcare settings are the professional group in the healthcare system most in demand (a shortage greater than 20%). They can provide pharmaceutical care and pharmacy services only to the detriment of administrative duties. Pharmacists are first and foremost health professionals trained to provide pharmaceutical care. They are not necessarily trained for management roles, despite a three-credit course in hospital pharmacy management offered at the graduate level. This situation explains why certain positions for pharmacists as departmental heads remain vacant or are filled by non-pharmacists.

Conclusion: This survey reveals the urgent need to establish a managerial succession plan, to offer educational activities in pharmacy management—whether offered by the Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec or by other institutions—and to practice transparent pharmacy management by outlining both the advantages and inconveniences of such a career.

Key words: hospital pharmacy, management, pharmacist-in-chief, assistant, coordinator

Références

1. Musing E, Wong M, Jackson L, Lee J, Slote C. A focus on leadership: CSHP's 2007 national leadership survey. *Can J Hosp Pharm* 2008;61:70-5.
2. White SJ. Will there be a pharmacy leadership crisis? An ASHP foundation scholar-in-residence report. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:845-55.
3. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Énoncé sur le rôle du pharmacien à la direction des services de pharmacie d'un hôpital; [cité le 20061231]; http://www.cshp.ca/dms/dmsView/2_STRolePharmacien3final.pdf (site visité le 24 août 2008).

Les médicaments à haut risque

Jocelyne Pepin

Résumé

Objectif : Identifier les médicaments à haut risque et décrire la mise en place d'un système de gestion pour assurer leur utilisation sûre en milieu hospitalier.

Description de la problématique : Les médicaments à haut risque sont des médicaments qui demandent une attention particulière de la part des centres hospitaliers. Les conséquences des erreurs liées à ces médicaments peuvent être dévastatrices pour les patients.

Discussion : Plusieurs stratégies ont été définies pour assurer l'utilisation sûre des médicaments à haut risque : l'identification des médicaments à haut risque, l'amélioration de l'accès à de l'information sur ces produits, les restrictions de l'accessibilité à ces médicaments, la standardisation de leur prescription, de leur entreposage et de leur administration, le monitoring, la mise en place de mesures pour atténuer les conséquences d'une erreur et la mobilisation des professionnels de la santé, des patients et de leur famille. Cet article présente également un projet de gestion des médicaments à haut risque mis en place à l'Hôpital général juif.

Conclusion : L'abondante littérature médicale et les nombreux cas rapportés d'accidents malheureux causés par des médicaments potentiellement dangereux ont conscientisé les professionnels de la santé à l'importance de prendre toutes les mesures possibles pour sécuriser la gestion de ces médicaments en milieu hospitalier.

Mots-clés : médicament à haut risque, sécurité des patients, utilisation sécuritaire des médicaments, médicament de niveau d'alerte élevé

Introduction et mise en contexte

Les médicaments à haut risque, connus en anglais sous l'appellation *High Alert Medications*, se définissent comme étant des médicaments comportant un risque élevé de causer des préjudices aux patients. Bien que les erreurs mettant en cause ces médicaments ne soient pas plus fréquentes qu'avec les autres produits, leurs conséquences peuvent être dévastatrices pour les patients. Pour cette raison, les médicaments à haut risque doivent être gérés différemment des autres, que ce soit au moment de l'emballage, de l'entreposage, de la prescription ou de l'administration^{1,2}.

En 2006, l'Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada (ISMP Canada) a reçu 500 rapports d'accidents ayant eu des conséquences graves chez les patients au cours des trois années précédentes. Les médicaments les plus souvent mis en cause ont été l'insuline, la morphine, l'hydromorphone, l'héparine et la warfarine³.

Aux États-Unis, la campagne *5 Million lives* lancée en décembre 2006 par l'Institute for Healthcare Improvement (IHI) et, au Canada, Agrément Canada placent sur la liste des priorités la gestion des médicaments à haut risque. Le IHI a choisi de cibler quatre groupes de médicaments comportant des risques élevés : les anticoagulants, les narcotiques et opiacés, les insulines et les sédatifs. L'organisme a publié un guide à l'intention des comités d'intervention pour aider à l'instauration de changements tangibles dans la gestion de ces médicaments et aux mesures des conséquences de ces changements⁴.

Les objectifs à atteindre dans la gestion de tous les médicaments à haut risque sont de prévenir les erreurs et les conséquences d'accidents liés aux médicaments comportant un potentiel de risque élevé, de détecter les erreurs et/ou les conséquences, d'atténuer les conséquences et d'informer et de mobiliser les patients, les familles et les professionnels de la santé sur les risques associés à ces produits⁴.

Les principales stratégies recommandées sont : l'identification des médicaments à haut risque, l'amélioration de l'accès à l'information, la limite de l'accès à ces médicaments, la standardisation de la prescription, de l'entreposage, de la préparation et de l'administration de ces produits, la double vérification indépendante, le monitoring et la mise en place de mesures pour l'atténuation des conséquences¹.

Description de la mise en place d'un système de gestion des médicaments à haut risque à l'Hôpital général juif

L'hôpital général juif s'est grandement inspiré de plusieurs organismes et auteurs pour réaliser ce projet et mettre en application bon nombre de leurs idées^{1,2}. Les éléments qui suivent représentent les principales recom-

Jocelyne Pepin, B.Pharm., M.Sc. est adjointe au chef du département de pharmacie de l'Hôpital général juif

mandations proposées dans la littérature médicale et appliquées dans notre centre.

Identification des médicaments à haut risque

La première étape à suivre est d'abord d'établir une liste de médicaments à haut risque basée sur les incidents rapportés à l'ISMP-USA, sur les erreurs graves rapportées dans la littérature médicale et sur les témoignages des professionnels de la santé et des experts. Cette liste de médicaments potentiellement à haut risque doit être publiée et régulièrement mise à jour par l'organisme¹.

Une autre étape de l'identification consiste à mettre adéquatement en évidence ces médicaments par l'ajout d'étiquettes auxiliaires. Il est toutefois recommandé de ne pas utiliser ces étiquettes à outrance pour éviter le risque de désensibilisation du personnel au message véhiculé⁵.

L'amélioration de l'accès à l'information

Plusieurs actions auprès du personnel hospitalier peuvent contribuer à améliorer l'accès à l'information. La distribution des bulletins de l'ISMP Canada et USA au personnel-clé, la distribution de l'information créée en interne sur chacun des médicaments à haut risque, l'accès à cette information en format électronique, la distribution de notes de service alertant les unités de soins sur les événements sentinelles survenant avec les médicaments à haut risque et la créations d'affiches peuvent tous s'avérer des moyens de communication efficaces⁶.

Limite de l'accès aux médicaments à haut risque

Il est recommandé de retirer les électrolytes concentrés de toutes les unités de soins (ex. chlorure de potassium, phosphate de potassium et chlorure de sodium en concentrations de plus de 0,9 %). Lorsque cela s'avère nécessaire cliniquement, il est néanmoins permis de garder des électrolytes concentrés sur les unités de soins. Toutefois, il faut en contrôler leur accès et prendre des précautions pour éviter la confusion entre les emballages des solutions concentrées d'électrolytes et les autres médicaments. Si les risques de confusion sont élevés, le médicament doit être servi dans une solution prête à utiliser ou sinon, on doit avoir mis en place des mesures de protection contre la mauvaise utilisation de ce type de médicament⁷.

Standardisation

Quant à la prescription de ces médicaments, on recommande de limiter ou d'interdire les ordonnances verbales. Une liste des abréviations à proscrire dans le centre hospitalier devrait aussi être publiée régulièrement et mise en application. Différents tableaux et outils sont proposés sur les sites d'ISMP et d'IHI. La création et l'utilisation d'ordonnances préimprimées représentent aussi

une façon d'améliorer la qualité de la prescription de ces médicaments.

Sur le plan de l'entreposage, il est avisé de placer les médicaments à haut risque à des endroits différents des autres médicaments et de les signaler clairement.

Porter une attention particulière aux médicaments semblables (*sound-alike* ou *look-alike*) et utiliser le principe des *tall man letters* pour différencier les étiquettes et les entrées à l'ordinateur. Un avertissement à l'écran des cabinets de distribution sur la nature du médicament peut également favoriser la vigilance des utilisateurs⁸.

En ce qui concerne la préparation de ces médicaments, on conseille de distribuer les doses de médicaments à haut risque seulement si elles sont munies d'étiquettes spécifiques au type de médicament en question et, autant que possible, d'utiliser des solutions déjà disponibles sur le marché. Il faut également, aux unités de soins, standardiser et limiter les concentrations et les quantités disponibles de tous les médicaments à haut risque.

La création de protocoles d'administration, l'augmentation du recours à la technologie permettant de définir les doses limites minimales et maximales pouvant être administrées et l'application de la double vérification indépendante sont des suggestions visant à améliorer la sécurité de l'administration de ces médicaments⁷.

Il est également impératif de transférer l'information lors des changements de quart de travail ou de service et d'appliquer la double vérification avec signatures⁹.

Le monitoring

L'institution doit définir des règles strictes sur la gestion des valeurs critiques de laboratoire et se doit d'en assurer la qualité. Les valeurs de laboratoire doivent être obtenues fréquemment et de manière appropriée⁹.

Mise en place de mesures pour atténuer les conséquences

On recommande d'appliquer l'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur point critique (AMDEC) sur tous les nouveaux protocoles, procédures et à l'addition de nouveaux médicaments à haut risque au formulaire ou à l'addition d'une nouvelle pièce d'équipement. Il est également avisé de développer des protocoles permettant aux infirmières d'entreprendre l'administration d'antidotes sans avoir à prendre d'abord contact avec le médecin. On doit aussi s'assurer que les antidotes et les agents d'intervention ainsi que les protocoles d'administration soient disponibles en tout temps. L'identification préalable des patients exposés à ce risque peut s'avérer une bonne façon de gérer la prescription et l'administration de ces médicaments ainsi que les mesures d'intervention à prendre. Plusieurs institutions ont déve-

loppé des outils pour prévoir les risques. Par exemple, à l'hôpital de l'Université de Duke, en Caroline du Nord, une étude approfondie des rapports d'incidents des quatre dernières années a permis d'établir le profil des patients exposés au risque de développer des réactions indésirables graves à certains médicaments à haut risque².

Mobilisation des professionnels de la santé, des patients et de leur famille

Pour mettre en application un projet de gestion des médicaments à haut risque, un comité ou des comités interdisciplinaires doivent être formés pour s'assurer de la participation de tous les professionnels concernés^{4,6}. La mise en place d'une méthode efficace pour rapporter les accidents ou les incidents graves est obligatoire, et les professionnels qui analysent ces événements doivent être proactifs². Il est aussi recommandé d'établir un partenariat avec les patients. Le programme *Speak Up* de Joint Commission on the Accreditation of Health Organizations (JCAHO) a été développé pour donner de l'information aux patients¹⁰.

Deuxième étape : la mise en place du système de gestion des médicaments à haut risque à l'Hôpital général juif

En 2005, le comité de révision des incidents liés aux médicaments a pris l'initiative d'élaborer un projet d'encadrement et de sécurisation de l'utilisation des médicaments à haut risque à l'Hôpital général juif. Ce projet a nécessité la collaboration de membres du comité de pharmacologie de même que du comité de gestion des risques ainsi que d'infirmières cliniciennes. De plus, un étudiant et une résidente en pharmacie y ont aussi apporté une contribution importante.

Comme nous l'avons décrite précédemment, la première étape a consisté en une revue étendue de la littérature médicale et en l'identification des médicaments à haut risque. La liste publiée et mise régulièrement à jour par l'ISMP a été utilisée comme point de départ et adaptée à nos besoins¹. Cette liste a été approuvée par le comité de pharmacologie. Un premier *ERR-Care* a été écrit et a circulé auprès de tous pour expliquer ce que sont les médicaments à haut risque. Le *ERR-Care* est un bulletin d'information destiné à tout le personnel hospitalier, publié par les membres du comité de révision des incidents liés aux médicaments, qui traite de divers sujets pour assurer la gestion sûre des médicaments.

Un étudiant en pharmacie a, par la suite, entrepris la rédaction de feuillets d'information destinés aux infirmières sur plusieurs de ces médicaments. Ces feuillets offrent des renseignements sur l'administration sûre, le monitoring des médicaments à haut risque ainsi que le degré de responsabilité du médecin et de l'infirmière. Dans le cadre du cours de Gestion pharmaceutique en établissement du niveau de la maîtrise, la controverse

administrative de l'une des résidentes a porté sur la gestion des médicaments à haut risque. Une revue de la littérature médicale de même qu'une enquête auprès de certains hôpitaux ont permis d'apporter des suggestions intéressantes pour faire avancer le projet¹¹.

Afin de mieux identifier cette classe de médicaments, un logo a été créé et présenté au personnel dans un second *ERR-Care*.

Figure 1. Logo bilingue Hôpital général juif



La liste des médicaments à haut risque, avec l'utilisation du logo, a été diffusée dans un troisième *ERR-Care* en même temps qu'ont été révisées les ordonnances préimprimées déjà existantes pour certains médicaments, dont le chlorure de potassium. Le logo signalant le chlorure de potassium comme étant un médicament à haut risque a par la suite été ajouté à l'ordonnance. La liste des médicaments au commun de toutes les unités de soins a été revue, et plusieurs médicaments à haut risque ont été retirés des unités de soins ou soumis à des mesures restrictives. Les fioles de chlorure de potassium, de phosphate de potassium, de chlorure de sodium ont été retirées de toutes les unités de soins non critiques. Les fioles de chlorure de potassium ont été placées avec les narcotiques dans les unités de soins critiques. Une liste de solutions préparées avec du chlorure de potassium à mettre au formulaire a été approuvée par les médecins, et des privilèges de substitution automatique de ces solutions ont été accordés aux pharmaciens. De plus, à la suite d'un accident impliquant les sacs préparés de chlorure de potassium 20 mEq dans 100 ml d'H₂O, une alerte a été lancée pour proscrire l'utilisation du mot « BOLUS » dans l'exécution des ordonnances. De plus, une étiquette supplémentaire a été placée sur tous ces sacs pour rappeler le délai d'administration sûr de ces substances. Une carte précisant l'utilisation adéquate des électrolytes a aussi été créée par les membres du comité de révision des incidents liés aux médicaments pour être placée sur toutes les pompes d'administration intraveineuse.

En plus des électrolytes concentrés, les narcotiques ont aussi fait l'objet d'une offensive pour sécuriser leur utilisation. Toutes les solutions concentrées de narcotiques ont été retirées des unités de soins ou soumises à des restrictions. De plus, l'installation progressive d'uni-

tés Pyxis^{MD} pour la gestion des narcotiques a permis un meilleur contrôle de leur utilisation et de leur gestion.

Toujours dans le but de mieux identifier les médicaments laissés au commun et considérés comme étant à haut risque, une section spéciale a été installée à chaque unité de soins non critiques. Des affichettes ont été créées pour délimiter l'espace, des contenants rouges de diverses grandeurs ont été installés et clairement identifiés et un classeur à anneaux renfermant tous les feuillets d'information a été laissé sur place.

Figure 2. Organisation des médicaments à haut risque aux unités de soins



Le projet a été présenté à toutes les unités de soins. Toutefois, une enquête effectuée quelques mois plus tard sur les répercussions du projet auprès des infirmières nous a démontré certaines lacunes dans la compréhension du concept par les infirmières. Le comité de révision des incidents liés aux médicaments a donc décidé d'inclure des informations sur le projet à sa prochaine tournée d'information sur la sécurité dans l'utilisation des médicaments dans toutes les unités de soins. De plus,

durant les 18 mois qui ont suivi l'introduction du projet, tous les *ERR-Cares* publiés ont traité d'un médicament ou d'une classe de médicaments à haut risque : l'insuline, les anticoagulants, les antinéoplasiques, les narcotiques et opiacés et les électrolytes concentrés, chacun clairement identifié par le logo des médicaments à haut risque. Tous les protocoles et toutes les ordonnances préimprimées sont révisés et adaptés régulièrement. Le mot « bolus » a été remplacé sur tous les documents. Le comité de révision des incidents liés aux médicaments demeure très vigilant lors de la réception des rapports d'incidents et accidents et en particulier ceux concernant la gestion de toutes les étapes des médicaments à haut risque. Il reste à réaliser le projet visant à intervenir auprès du patient et de sa famille pour qu'ils puissent participer activement à l'amélioration de la qualité des soins et à la prévention des incidents liés à tous les médicaments et plus particulièrement aux médicaments à haut risque.

Conclusion

La littérature abonde de rapports de cas de décès ou de réactions graves dues aux médicaments à haut risque, et les nombreux rapports de coroners ainsi que l'expérience de chacun ont conscientisé les professionnels de la santé à l'importance d'agir. Que ce soit par le retrait du chlorure de potassium, le réaménagement de tout le système de gestion et de contrôle des narcotiques et par nombre d'autres actions destinées spécifiquement à ce type de médicaments, tous les hôpitaux ont entrepris des démarches pour prévenir les risques associés à l'utilisation des substances dangereuses. Les pharmaciens doivent exercer leur *leadership* et jouer un rôle crucial à tous les niveaux. Œuvrant en collaboration avec les médecins, les infirmières, les informaticiens, les patients et leurs familles, les pharmaciens sont en mesure d'assurer une plus grande sécurité dans la gestion de ces médicaments.

Remerciements

L'auteur tient à remercier tous les membres du comité de révision des incidents liés aux médicaments et du comité de pharmacologie qui ont travaillé sur ce projet ainsi que le personnel de l'Hôpital général juif qui, par sa vigilance et son engagement, participe activement à l'amélioration de la sécurité entourant la gestion des médicaments.

Pour toute correspondance :
Jocelyne Pepin
Adjointe à la direction
Département de pharmacie
Hôpital général juif, SMBD
3755, chemin de la Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1E2
Téléphone : 514 340-8217
Télécopieur : 514 340-8201
Courriel : jpepin@phar.jgh.mcgill.ca

Abstract

Objective: To identify high-risk medications and to describe the establishment of a management system to ensure their safe use in hospitals.

Description of problem: High-risk medications are medications that require particular attention from hospitals. Errors related to such medications can have devastating consequences for patients.

Discussion: Many strategies have been defined to ensure the safe use of high-risk medications: the identification of high-risk medications; improved access to information on these products; restricted access to these medications; the standardization of prescriptions, storage, administration and monitoring of such drugs; the establishment of methods to attenuate the consequences of an error; and the mobilization of healthcare professionals, patients and their families. This article also discusses a project dealing with the management of high-risk medications in place at the Jewish General Hospital.

Conclusion: The abundant medical literature on the subject and the numerous case reports of unfortunate incidents caused by potentially dangerous drugs have sensitized healthcare professionals to the importance of taking all necessary precautions to make the hospital management of these drugs as safe as possible.

Key words: high-risk medication, patient safety, medication safety, high-alert medications

Références

1. Institute for Safe Medication Practices. «ISMP's List of High-Alert Medications». Institute for safe medications practices. Medication safety tools & resources. Site de l'Institute for safe medication practices [en ligne] <http://www.ismp.org/> (site visité 3 février 2009).
2. Institute for Healthcare Improvement. «High-Alert Medications Require Heightened Vigilance.» Dans: Institute for healthcare improvement. Topics. Patient safety. Medication systems. Improvement stories. Site de l'Institute for Healthcare Improvement [en ligne] <http://www.ihl.org/IHL/Topics/PatientSafety/MedicationSystems/ImprovementStories/FSHighAlertMedsHeightenedVigilance.htm> (site visité le 3 février 2009).
3. David U. High-alert medications, the need for awareness and safeguards to prevent patient harm. *Hospital News* 2006;19:26.
4. Institute for Healthcare Improvement. Protecting 5 Million Lives from Harm: getting started kit: prevent harm from high-alert medications. Institute for Healthcare Improvement. Programs. Campaign. Site de l'Institute for Healthcare Improvement [en ligne] <http://www.ihl.org/IHL/Programs/Campaign/HighAlertMedications.htm> (site visité le 3 février 2009).
5. Institute for Safe Medication Practices. ISMP Medication Safety Alert 2008;13:2.
6. Martin M, Hurst S. Innovative Solutions: pharmacy and nursing collaboration on a high-risk medication project. *Dimens Crit Care Nurs* 2006;25:29-32.
7. Joint Commission Perspectives on Patient Safety; Sept 2004;6-7.
8. Koczmara C. High alert medications: No room for errors. *Hospital News* 2003;168: 26.
9. Dueck C. Independent double-check, one simple step to decrease the risks of high alert medications. *Hospital News* 2006;193:25-6.
10. The Joint Commission : <http://www.jointcommission.org/PatientSafety/SpeakUp/> (site visité le 3 février 2009).
11. Nguyen A. Controverse en gestion. Administration en pharmacie hospitalière PHM6151, Université de Montréal. La gestion des médicaments "high-alert". 2005. 17 pages.

Quels sont les médicaments impliqués dans le syndrome d'Ogilvie?

Françoise Dubé

Exposé de la question

Le syndrome d'Ogilvie, aussi connu sous le nom de pseudo-obstruction colique aiguë (POCA), se caractérise par un agrandissement important du diamètre du côlon en l'absence d'obstruction mécanique¹. Ce syndrome peut être causé par l'utilisation de certains médicaments, lesquels?

Réponse à la question

Le syndrome d'Ogilvie est une pathologie relativement rare, et les diagnostics différentiels suivants doivent être éliminés : le mégacôlon toxique, la colite ischémique, l'obstruction mécanique et l'iléus paralytique^{2,3}. Les patients atteints de ce syndrome présentent une distension abdominale associée à une douleur constante et modérée, des nausées, vomissements et parfois de la diarrhée⁴. Les principales complications à redouter sont une ischémie intestinale et la perforation du caecum, cette dernière étant rapportée dans 3 à 15 % des cas avec un taux de mortalité de 50 %⁵. Il est donc primordial de reconnaître rapidement ce syndrome, d'éliminer les causes possibles et d'instaurer un traitement adéquat. Ce dernier n'étant pas l'objectif de cet article, mentionnons seulement l'administration de néostigmine et la coloscopie décompressive⁶.

La pathogénèse du syndrome d'Ogilvie n'est pas complètement élucidée, une altération dans la régulation nerveuse autonome des fonctions motrices du côlon serait la cause la plus probable. Une diminution ou une augmentation de la motilité du côlon, créées respectivement par un déséquilibre des voies sympathiques et parasympathiques, provoqueraient l'atonie et l'obstruction fonctionnelle du côlon. Plusieurs facteurs sont responsables de ce déséquilibre menant à une suppression excessive du système parasympathique ou à une stimulation excessive du système sympathique⁷. La grande majorité des patients chez qui un diagnostic de pseudo-obstruction colique aiguë est posé sont âgés et ont plusieurs comorbidités. De plus, des facteurs prédisposants ou des conditions médicales particulières sont souvent retrouvés conjointement : trauma, infections, maladies cardiovasculaires, chirurgie de la hanche, césarienne, troubles métaboliques, déséquilibre électrolytiques, néoplasie et enfin, certains médicaments^{2,5}.

Causes médicamenteuses

Il existe très peu de documentation portant sur l'implication des médicaments dans le syndrome d'Ogilvie.

Les quelques articles sur ce sujet ne font qu'en citer quelques-uns, identifiés comme facteur causal ou aggravant. Cette liste de médicaments provient de centaines de cas recensés depuis la découverte du syndrome en 1948 par Sir Heneage Ogilvie⁴. Voici les principaux médicaments incriminés : les narcotiques, les sédatifs, les anticholinergiques, les antidépresseurs tricycliques, les bloqueurs de canaux calciques, les phénothiazines, les antiparkinsoniens et la clonidine^{2,5,8}. Une association avec le syndrome d'Ogilvie peut être expliquée par le mécanisme d'action du médicament, à quelques exceptions près.

Les narcotiques sont les médicaments les plus souvent incriminés dans le syndrome d'Ogilvie^{1,8}. Leur action sur le transit intestinal est multiple : augmentation du tonus des sphincters iléocaecal et anal, diminution du péristaltisme de l'intestin grêle et du côlon, diminution de la sensibilité à la distension et modification du réflexe de défécation⁸. Tous ces facteurs entraînent de la constipation, effet secondaire fréquemment rapporté et bien connu des narcotiques. Le syndrome d'Ogilvie est une complication plus rare et surtout plus grave, que certains patients peuvent développer à la suite de l'utilisation de cette classe de médicaments.

Les sédatifs peuvent également altérer la motilité intestinale par dépression du tonus nerveux vagal. Des études sur des patients sous analgosedation ont démontré des anomalies dans l'activité motrice de l'intestin, dont la propagation des contractions pouvant mener à des syndromes de pseudo-obstruction. Ces anomalies étaient réversibles lors de l'arrêt de la médication. Il est recommandé d'éviter le surdosage des sédatifs par une adaptation soigneuse des doses, en particulier celles des benzodiazépines⁹.

Les médicaments anticholinergiques sont aussi pointés du doigt. Les antidépresseurs tricycliques peuvent être inclus dans cette catégorie, puisqu'ils possèdent aussi des propriétés anticholinergiques. L'acétylcholine est responsable de l'augmentation du péristaltisme intestinal en stimulant la contraction des muscles lisses. Les anticholinergiques, en diminuant la libération d'acétylcholine, viennent donc diminuer cet effet^{9,10}. La constipation est un des effets secondaires les plus connus de

Françoise Dubé, B.Pharm, M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier Pierre-Le Gardeur

cette classe de médicaments, il est donc probable qu'elle puisse causer ou aggraver une pseudo-obstruction colique aiguë.

La clonidine est un agoniste alpha-2 adrénergique central. Son effet antihypertenseur est dû à son action sur les récepteurs centraux, et le fait qu'elle puisse causer de la constipation ou un syndrome d'Ogilvie pourrait être expliqué par son effet sur les récepteurs périphériques. La stimulation de ces récepteurs entraîne la relaxation du muscle lisse intestinal causée par une réduction de la libération d'acétylcholine¹⁰. Il est intéressant de souligner que la clonidine est le seul médicament pour lequel le syndrome d'Ogilvie est rapporté comme effet secondaire dans la base de données Micromedex¹¹.

Les phénothiazines, dont la chlorpromazine et la prochlorpérazine, sont des antagonistes sérotoninergiques et cholinergiques qui diminuent la motilité gastro-intestinale¹⁰. Dans une étude rétrospective portant sur 48 patients ayant une pseudo-obstruction colique aiguë, 42 % prenaient un médicament faisant partie de cette classe¹⁰.

Les bloqueurs de canaux calciques peuvent aussi être suspectés comme favorisant l'apparition du syndrome d'Ogilvie. Leur effet relaxant sur le muscle lisse diminue la motilité intestinale⁸. Les médicaments ayant des propriétés dopaminergiques auraient un effet délétère connu sur la motilité gastrique, mais leur action sur l'intestin reste moins bien connue⁹. Il demeure néanmoins que ces médicaments, dont les antiparkinsoniens, sont à éviter dans le contexte d'une pseudo-obstruction colique aiguë.

En terminant, les laxatifs sont une autre catégorie de médicaments à éviter chez le patient atteint d'une pseudo-obstruction colique aiguë, particulièrement le lactulose. Il augmente la production de gaz par la fermentation des bactéries du côlon, ce qui aggrave sa dilatation^{1,2}. Quelques autres médicaments sont mentionnés dans la littérature médicale, dont le baclofène et la théophylline, mais très peu de données décrivent leur implication dans le syndrome d'Ogilvie².

Conclusion

Le syndrome d'Ogilvie est une pathologie peu fréquente et méconnue. Le traitement initial vise à corriger les facteurs qui peuvent en être la cause, dont certains médicaments. Le pharmacien est bien placé pour intervenir sur le plan de la médication du patient, une fois la physiopathologie du syndrome d'Ogilvie élucidée. On devrait cesser ou du moins suspendre toute médication pouvant avoir une action délétère sur le transit intestinal et pouvant causer de la constipation. D'autres possibilités de traitements appropriés pour le patient pourront alors être suggérées afin de permettre une utilisation plus sécuritaire des médicaments.

Pour toute correspondance :

Françoise Dubé

Département de pharmacie

Hôpital Pierre-Legardeur

911, montée des Pionniers

Terrebonne (Québec) J6V 2H2

Téléphone : 450 654-7525, poste 30120

Télécopieur : 450 470-2607

Courriel : frandube11@hotmail.com

Références

1. Saunders MD, Kimmey MB. Systematic review: acute colonic pseudo-obstruction. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:917-25.
2. Batke M, Cappell MS. Adynamic Ileus and acute colonic pseudo-obstruction. *Med Clin North Am* 2008;92:649-70.
3. Choi JS, Lim JS, Kim H, Choi JY, Kim MJ, Kim NK et coll. Colonic pseudoobstruction: CT Findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1521-6.
4. Tack Jan. Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome). *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9:361-8.
5. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Acute colonic pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc* 2002;56:789-92.
6. Touiti D, Rachid K, Zentar A, Mansari O, Iken A, Sefiani Y et coll. La pseudo-obstruction aiguë du côlon-Syndrome d'Ogilvie- A propos de 12 cas. *Méd Maghreb* 1996;60:11-5.
7. Saunders MD. Acute colonic pseudo-obstruction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:671-87.
8. Brill S, McCartney C.J.L., Weksler N, Chan VWS. Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome), lower limb arthroplasty and opioids. *Acute Pain* 2003;5:45-50.
9. Dive A. Troubles de la motilité gastro-intestinale chez le patient critique. *Réanimation* 2008;17:454-61.
10. Cappell MS. Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1175-90.
11. Micromedex Healthcare series. Monographie de la clonidine. Thomson Micromedex, 1974-2009 [En ligne]. <http://www.thomsonhc.com>. (Site visité le 4 février 2009).