

***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 8 Octobre 2021.

Section du dépôt légal

60 ans de non-reconnaissance... faut-il renoncer à des spécialités en pharmacie?

Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, FOPQ, Marc Parent³, B.Pharm., M.Sc., BPS, FOPQ

¹Pharmacien, chef, Unité de recherche en pratique pharmaceutique et Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

²Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Québec, Québec (Québec) Canada

Reçu le 22 avril 2021; Accepté après révision le 3 mai 2021

On pouvait lire dans l'édition du *Devoir* du 14 juillet 1961 que « l'Université de Montréal préparera des spécialistes »¹. On apprend à cette époque que la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal « a créé récemment un enseignement de pharmacie d'hôpital afin de permettre au bachelier en pharmacie qui le désire de se spécialiser dans la pratique de la pharmacie d'hôpital. Cet enseignement est à la fois théorique et pratique. Il suppose une cinquième année d'études et conduit à l'obtention d'un diplôme en pharmacie d'hôpital. [...] La Faculté de pharmacie est d'avis que l'instauration de cet enseignement qui permettra de former des pharmaciens «spécialistes» face aux responsabilités toujours croissantes du pharmacien à l'hôpital représente un progrès remarquable pour la protection de la santé publique »¹. L'année 2021 marque le 60^e anniversaire de la création de ce programme! C'est un triste anniversaire.

Pourtant, la profession de pharmacien s'est mobilisée depuis. En 1992, Marc Parent a effectué des démarches pour que soit reconnue sa certification en pharmacothérapie obtenue auprès du Board of Pharmaceutical Specialties (BPS) américain². Bien qu'un projet de règlement visant à reconnaître la certification des pharmaciens spécialistes ait été rédigé à l'époque par l'Ordre des pharmaciens du Québec, le dossier a achoppé. En 2004, Marc Parent et Jean-François Bussièrès publiaient deux articles de synthèse sur l'histoire de la spécialisation dans le domaine de la santé^{2,3}. Ces articles démontraient la nécessité de reconnaître également des spécialités en pharmacie, comme cela s'est fait dans plusieurs autres disciplines du domaine de la santé. En 2021, le système professionnel québécois reconnaît 60 spécialités en médecine, 18 spécialités en médecine vétérinaire, huit spécialités en médecine dentaire, cinq spécialités en soins infirmiers et une spécialité en chimie (biochimie clinique)⁴⁻⁸.

L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) soutient l'instauration d'une pratique spécialisée depuis plusieurs décennies, notamment avec la mise en place de regroupements de pharmaciens experts (création des regroupements de spécialités professionnelles ou cliniques [SPOC] dès 1985), le soutien professionnel à de nombreuses initiatives (p. ex., groupe de travail sur les préparations stériles et non stériles), l'offre variée de formation continue et la participation à la publication de

guides de pratique, notamment en oncologie, en soins pharmaceutiques généraux et en infectiologie⁹⁻¹³.

En vertu de l'article 26 de la Loi sur la pharmacie, l'Ordre dispose d'une disposition juridique lui permettant de décerner un certificat de spécialiste depuis 1973, pour autant que la formation requise pour ce certificat de spécialiste soit reconnue par le Code des professions¹⁴. Mais le Code des professions demeure silencieux sur la reconnaissance de la maîtrise en pharmacothérapie avancée!

Dans la foulée des travaux ayant mené à l'adoption du projet de loi 90 en 2003, l'Ordre des pharmaciens du Québec a mis en place un premier comité sur la spécialisation en pharmacie en 2003. Ce comité a déposé en février 2004 un rapport comportant sept recommandations et concluant à la nécessité de reconnaître le diplôme professionnel de deuxième cycle en pharmacie, accompagné d'une certification du BPS, comme préalable à la délivrance d'un certificat de spécialiste en pharmacie¹⁵. À la suite de ce rapport, le Bureau de l'Ordre a mandaté un deuxième comité pour poursuivre le balisage et la réflexion concernant la spécialisation. Le comité a par la suite soumis un rapport au Bureau de l'Ordre en mars 2007, reprenant l'argumentaire du premier rapport et recommandant la délivrance d'un certificat de spécialiste aux détenteurs du même diplôme, sans recours au processus de certification américain^{16,17}. Pour faire suite à ces travaux, le Bureau de l'Ordre a mandaté un troisième comité sur le sujet comportant une représentation élargie des parties prenantes en pharmacie¹⁸. Ce comité a également soutenu la reconnaissance de spécialités en pharmacie¹⁹⁻²¹. On peut notamment lire dans le rapport du comité que « tout est en place pour reconnaître une première spécialité en pharmacie. La formation existe déjà depuis 50 ans et est mise à jour régulièrement, son apport est reconnu par le ministère de l'Éducation et les principaux groupes de professionnels de la santé. La spécialité n'engendre pas de coûts supplémentaires et permet de retenir dans le réseau public des forces vives essentielles, en plus d'en attirer de nouvelles. En outre, elle perpétue la tradition du Québec comme pionnier dans l'évolution de son système professionnel. Le comité sur la spécialisation en pharmacie souhaite qu'à la lecture du présent document, les autorités politiques et réglementaires acquiescent à la demande de l'OPQ et enclenchent les

Pour toute correspondance : Jean-François Bussièrès, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, Canada; Téléphone : 514 345-4603; Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

processus requis afin de créer cette nouvelle spécialité en vue de protéger les nombreux acquis pour la population »²¹.

En réponse à ce consensus, les facultés de pharmacie de l'Université de Montréal et de l'Université Laval ont fait évoluer le cursus du diplôme professionnel de deuxième cycle en pharmacie d'hôpital en le renommant « maîtrise en pharmacothérapie avancée ». Au fil du temps, dans les coulisses du pouvoir, on a entendu plus d'une fois des appuis francs à cette reconnaissance et à l'ajout de la maîtrise en pharmacothérapie avancée au Code des professions. Toutefois, au 1^{er} juillet 2021, ce programme de formation essentiel à la prestation de services et de soins pharmaceutiques complexes au Québec demeure non reconnu. Il accueille pourtant près de 100 résidents en pharmacie par année dont la formation est financée par le gouvernement du Québec.

Que faut-il de plus pour reconnaître une première spécialité en pharmacie? Certains pensent que les avancées du projet de loi 31 rendent inutile cette reconnaissance. En médecine, la différenciation souhaitée dans la formation et l'exercice n'a rien à voir avec le contenu de la Loi médicale, qui est la même pour tous. La spécialisation d'une profession repose avant tout sur la formation requise et se vérifie par une pratique différenciée, une hiérarchisation des services et des soins, et une représentation prévisible des détenteurs de ces certificats de spécialiste dans les instances applicables. D'autres aimeraient que soient reconnues avant tout d'autres surspécialités (p. ex., reconnaître la pratique pharmaceutique spécialisée en oncologie avant de reconnaître la formation de pharmacothérapie avancée). La maîtrise en pharmacothérapie avancée n'est pas un caprice ni une formation optionnelle. Le contenu du programme est distinct, complémentaire à la

formation de base des pharmaciens et essentiel pour assurer des services et des soins adéquats et répondre aux besoins spécifiques des patients traités dans les établissements de santé du Québec. Pour tous ces travaux menés, nous comprenons que la reconnaissance repose avant tout sur des programmes de formation reconnus et offerts au Québec. La maîtrise en pharmacothérapie avancée fête son 60^e anniversaire cette année.

Après plus ou moins 35 ans d'exercice comme pharmaciens hospitaliers, nous continuons de penser, chacun de nous, que la protection du public et la qualité des services et des soins pharmaceutiques offerts à la population québécoise profiteraient d'une reconnaissance officielle, bien que tardive, de cette formation offerte au Québec depuis 60 ans! 2021 marque un triste anniversaire... de NON-reconnaissance. À moins que cette année ne soit l'occasion de corriger le tir. Les autorités gouvernementales ont une bonne occasion de donner au Québec le moyen de continuer d'innover en pharmacie. Auront-elles le courage de le faire?

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Jean-François Bussières est membre du comité de rédaction de *Pharmactuel*. Les deux auteurs ont participé à certains des travaux visant à reconnaître la spécialisation en pharmacie.

Références

1. Anonyme. Pharmacie d'hôpital : l'U de M. pr parer  des spécialistes. Le Devoir, Montréal, 14 juillet 1961.
2. Bussières JF, Parent M. Histoire de la spécialisation en santé au Québec – 1^{re} partie. *Pharmactuel* 2004;37:39-50.
3. Bussières JF, Parent M. Histoire de la spécialisation en santé au Québec – 2^e partie. *Pharmactuel* 2004;37:90-102.
4. L gisQu bec. Règlement sur les spécialités médicales. [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/M-9,%20r.%2026.1%20/> (site visité le 20 avril 2021).
5. L gisQu bec. Règlement sur les conditions et modalités de délivrance des permis et des certificats de spécialistes de l'Ordre professionnel des médecins vétérinaires du Québec. [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/M-8,%20r.%207%20/> (site visité le 20 avril 2021).
6. L gisQu bec. Règlement sur les conditions et modalités de délivrance des permis et des certificats de spécialistes de l'Ordre des dentistes du Québec [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/D-3,%20r.%2014%20/> (site visité le 20 avril 2021).
7. L gisQu bec. Règlement sur les classes de spécialités d'infirmière praticienne spécialisée. [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/showdoc/cr/i-8,%20r.%208> (site visité le 20 avril 2021).
8. L gisQu bec. Règlement sur les spécialités de l'Ordre des chimistes du Québec. [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/C-15,%20r.%2014%20/> (site visité le 20 avril 2021).
9. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Fil chronologique des événements. [en ligne] <https://www.apesquebec.org/lapes/histoire/histoire-de-la-pharmacie-hospitaliere-au-quebec/fil-des-evenements/evenements-en> (site visité le 20 avril 2021).
10. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Groupes de travail. [en ligne] <https://www.apesquebec.org/lapes/comites-groupes-de-travail-et-regroupe-ments-de-pharmaciens-experts/groupes-de-travail> (site visité le 20 avril 2021).
11. Ministère de la santé et des services sociaux. Recommandations sur le rôle du pharmacien en oncologie dans les établissements de santé. 2016. [en ligne] <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-902-06W.pdf> (site visité le 20 avril 2021).
12. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Recommandations sur la pratique de la pharmacie en établissement : axe soins pharmaceutiques. 2018. [en ligne] <https://www.apesquebec.org/actualite/recommandations-sur-la-pratique-de-la-pharmacie-en-etablissement-axe-soins-pharmaceutiques> (site visité le 20 avril 2021).
13. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Rôle du pharmacien d'établissement en infectiologie. 2021. [en ligne] https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/ouvrages_sp cialises/20210323_RPEI_GDP_vf.pdf (site visité le 20 avril 2021).
14. L gisQu bec. Loi sur la pharmacie. Article 26. [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/showdoc/cs/p-10> (site visité le 20 avril 2021).
15. Ordre des pharmaciens du Québec. Comité sur les spécialités. Rapport présenté au Bureau le 27 février 2004. 35 pages.
16. Ordre des pharmaciens du Québec. Comité sur les spécialités. Mémoire soutenant le développement de spécialités en pharmacie. 8 mars 2007. 40 pages.
17. Ordre des pharmaciens du Québec. Dossier des spécialités : mise à jour. Bulletin L'Interaction 2009; mars:1.
18. Ordre des pharmaciens du Québec. La reconnaissance d'une spécialité en pharmacie. Bulletin L'Interaction 2011; avril:1-2.
19. Ordre des pharmaciens du Québec. La spécialisation en pharmacie, une réponse aux besoins de la population québécoise. Reconnaissance d'une spécialité en pharmacothérapie avancée. 2012. [en ligne] https://www.opq.org/wp-content/uploads/2020/03/1344_38_fr-ca_0_rapport_sp cialisation_pharmacie.pdf (site visité le 20 avril 2021).
20. Ordre des pharmaciens du Québec. Des réponses aux questions courantes sur la reconnaissance de la spécialisation en pharmacothérapie avancée. 2012. [en ligne] https://www.opq.org/wp-content/uploads/2020/03/sp cialisation_fiche2.pdf (site visité le 20 avril 2021).
21. Ordre des pharmaciens du Québec. Un enjeu important pour la profession et pour la population. Bulletin L'Interaction septembre-octobre 2012;5:15-8.

Les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire : une stratégie de dosage à privilégier

Ghislain Bérard^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Chantal Guévremont^{2,3}, B.Pharm., M.Sc., Nathalie Marcotte^{2,4}, B.Pharm., M.Sc., Marie-Claude Michel^{2,4}, B.Pharm., M.Sc., France Varin^{2,5}, B.Pharm., M.Sc., André Bonnici^{2,6}, B.Pharm., M.Sc., Jean-François Bussi res^{2,7}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FSCHP, FOPQ, Louise Desch nes^{2,8}, MD, M.Sc., Paul Farand^{2,9}, MD, M.Sc., Daniel Froment^{2,10}, MD, Jean Morin^{2,11}, B.Pharm., M.Sc., Philippe Ovetchkine^{2,12}, MD, MSc, Marie-Claude Racine^{2,13}, B.Pharm., M.Sc., Raghu Rajan^{2,14}, MD, Patrice Lamarre^{2,15}, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

²Membre du Programme de gestion thérapeutique des médicaments, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁶Pharmacien, chef, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁷Pharmacien, chef, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁸M decin (Microbiologiste Infectiologue), Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁹M decin (Cardiologue), Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

¹⁰M decin (Néphrologue), Centre hospitalier universitaire de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

¹¹Pharmacien, chef, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

¹²M decin (Pédiatre Infectiologue), Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

¹³Pharmacienne, chef, Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

¹⁴M decin (Hémato-oncologue), Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

¹⁵Pharmacien, chef, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada

Reçu le 14 mai 2021; Accepté après révision le 19 mai 2021

Les dépenses pour les médicaments d'oncologie ont explosé ces dernières années. Le Conseil d'examen du prix des médicaments brevet s du Canada a publié en octobre 2020 une comparaison des tendances canadiennes et internationales en matière de prix des médicaments d'oncologie au cours de la dernière décennie. On y apprend que les médicaments oncologiques sont l'un des moteurs les plus importants de la hausse du budget affecté aux produits pharmaceutiques au Canada, passant de 7,1 % du budget total en 2010   14,6 % en 2019. Durant ces mêmes années, les ventes de médicaments oncologiques ont presque triplé, passant de 1,4 à 3,9 milliards \$ CA. Ces dépenses, par habitant, sont demeurées inférieures à celles de la plupart des pays de comparaison en 2019, mais les récentes augmentations ont considérablement réduit l'écart entre le Canada et les autres pays. On y apprend également que le marché canadien de l'oncologie inclut de plus en plus de médicaments coûteux. En effet, les médicaments dont les coûts de traitement sur 28 jours dépassent 7 500 \$ CA (soit environ 100 000 \$ CA/année) représentent maintenant plus de la moitié de toutes les ventes en oncologie, une forte augmentation par rapport à 16 % en 2010¹.

Sur le plan hospitalier, la proportion du budget « médicaments » des départements de pharmacie des quatre Centres

hospitaliers universitaires (CHU) adultes affectée à l'oncologie est également en augmentation. Cela est particulièrement vrai depuis l'introduction de l'immunothérapie et l'arrivée de l'ipilimumab, en 2012, puis successivement du pembrolizumab, du nivolumab, du durvalumab et de l'atézolizumab ces dernières ann es²⁻⁶. Pour l'année financière 2020-2021, la proportion du budget des médicaments de la classe des antinéoplasiques des CHU a varié entre 55 % et 63 % du budget total des médicaments. Quant au budget affecté à l'immunothérapie, il se situait environ entre 31 % et 50 % du budget des médicaments antinéoplasiques, soit 17 % à 30 % du budget global des médicaments. Les économies réalisées grâce à la disponibilité récente des biosimilaires pour certains médicaments très utilisés en oncologie, soient le trastuzumab, le rituximab et le bévacizumab, n'ont  pong  qu'en partie l'impact financier de l'immunothérapie.

Les premières indications reconnues pour le pembrolizumab, le nivolumab et le durvalumab, avaient été étudiées avec des doses établies en fonction du poids (en mg/kg), avant que les fabricants qui commercialisent ces produits ne se tournent vers des doses fixes à la lumière d'études pharmacocin tiques⁷⁻⁹. Pour le pembrolizumab, sur la base du modèle retenu dans l'essai de Freshwater et coll., la dose

Pour toute correspondance : Ghislain Bérard, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, 3001, 12  avenue Nord, Fleurimont (Québec) J1H 5N5, CANADA; Téléphone : 819 346-1110; Courriel : ghislain.berard.ciussse-chus@ssss.gouv.qc.ca

a été fixée à 200 mg, faisant en sorte que les patients étaient traités comme s'ils pesaient tous 100 kg⁷. Pour le nivolumab, à la suite des travaux de Zhao et coll., la dose fixe a été déterminée pour un poids équivalent à 80 kg⁸. Pour le durvalumab, la dose fixe a été établie à un poids équivalent à 75 kg à la suite des évaluations de Baverel et coll⁹. À ce jour, on ne dispose d'aucun essai clinique comparatif entre les doses en mg/kg et les doses fixes et, depuis le passage initial aux doses fixes, les données cliniques avec ces nouvelles doses se multiplient pour différentes indications. Toutes ces stratégies posologiques ont été instaurées sans que l'on ait été en mesure de démontrer que les doses fixes offraient un avantage de survie quelconque par rapport aux doses en mg/kg utilisées auparavant.

Selon les auteurs des études citées précédemment, les doses fixes ont plusieurs avantages : la facilité de prescription par les médecins; la diminution du risque d'erreur (p. ex., erreur de calcul, utilisation d'un poids erroné) et du temps de préparation à la pharmacie, la diminution des pertes de médicaments à la suite de l'obligation de jeter les quantités de médicaments inutilisées après la ponction initiale et la diminution du risque infectieux en limitant à une seule le nombre de ponctions effectuées dans chaque fiole de médicament⁸.

Le groupe de Goldstein et coll. a été le premier à soulever la problématique principale en lien avec les doses fixes de pembrolizumab en 2017. En effet, les auteurs avaient souligné qu'une dose fixe, plutôt qu'une dose en fonction du poids comme pour les autorisations précédentes, dans la seule indication du traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules, pourrait se traduire par des dépenses supplémentaires annuelles de 825 millions \$ pour les patients américains¹⁰. Cependant, aux États-Unis, certains assureurs privés et publics, entre autres le programme Medicare, remboursent les acteurs engagés dans le service de ces médicaments (p. ex., médecins, pharmaciens, hôpitaux, etc.) en fonction d'un pourcentage du prix final du médicament délivré au patient¹¹. Cette dynamique fait en sorte qu'ils n'ont aucun avantage à augmenter l'efficacité des traitements en tentant de diminuer leur coût, contrairement au Canada, ce qui pourrait expliquer en partie pourquoi l'article de Goldstein n'a pas eu l'effet escompté.

Au Québec, le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) des cinq centres hospitaliers universitaires (CHU) a été le premier groupe à prendre position au regard des stratégies posologiques pour le pembrolizumab et le nivolumab en septembre 2018^{12,13}. En plus d'amenuiser les arguments en faveur de la dose fixe, le PGTM a utilisé le même argument pharmacocinétique que les compagnies pharmaceutiques, mais à l'inverse. Plutôt que de favoriser la dose la plus « commode », le PGTM a conclu, à la lumière des preuves issues principalement des études pharmacocinétiques publiées à ce moment et des propriétés pharmacologiques de ces médicaments, que la dose la plus efficace devait être utilisée, puisqu'il avait été démontré que les deux doses offraient une exposition moyenne équivalente^{7,8}. En octobre 2020, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a publié un rapport faisant état d'une revue systématique réalisée sur le sujet. Ce rapport

indiquait qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative, sur le plan de l'efficacité ou de l'innocuité, entre les différentes doses de nivolumab et celles de pembrolizumab calculées selon le poids et testées dans les études, de même qu'entre les doses fixes et celles calculées selon le poids¹⁴. Les membres du comité consultatif de l'INESSS ont conclu qu'il était approprié, pour tous les patients, d'administrer la dose en mg/kg jusqu'à concurrence d'une dose maximale correspondant à la dose fixe des monographies. Au cours de l'année financière 2019-2020, le PGTM a estimé que cette stratégie avait permis aux quatre CHU adultes de réaliser des économies annuelles, et possiblement récurrentes, de près de 12 millions \$ CA pour le pembrolizumab et le nivolumab.

Il est de notre avis qu'une évaluation dans des conditions réelles d'utilisation devrait être réalisée afin de déterminer si les efforts d'optimisation visant à offrir une thérapie sécuritaire, efficace et standardisée en oncologie portent fruits. À cet effet, une première analyse descriptive de l'utilisation des anti-PD-1 pour les patients atteints de cancer dans les CHU du Québec entre 2012 et 2017 a été menée par le PGTM et publiée sur son site internet en juillet 2020¹⁵. À la suite de ce rapport, les membres du comité scientifique ont recommandé de réaliser une seconde étude portant sur la population de patients atteinte du cancer du poumon non à petites cellules recevant le pembrolizumab comme traitement de première intention, les données chez cette population spécifique étant immatures au moment de la publication de l'analyse descriptive initiale. Bien que les paramètres d'efficacité ainsi que les raisons justifiant les arrêts de traitement prématurés seront revus, une évaluation des stratégies posologiques en vigueur au moment de la collecte de données sera réalisée. Il sera intéressant de vérifier si les établissements de santé l'ont bien implanté ou si certains facteurs en empêchent la pleine application, ce qui pourrait engendrer des pertes et limiter les économies potentielles.

Nonobstant les ententes négociées par nos gouvernements, les médicaments d'oncologie sont actuellement les biens de consommation parmi les plus coûteux. À des fins de comparaison, le prix du pembrolizumab, au milligramme, est près de 650 fois plus élevé que celui de l'or (selon le prix du cours de l'or en date du 23 avril 2021), et une seule dose de 200 mg représentait 14 % du revenu médian après impôt d'une famille canadienne en 2019¹⁶. Nous devons faire en sorte que nos ressources financières collectives soient utilisées de la façon la plus judicieuse possible et l'utilisation de stratégies posologiques novatrices et plus efficaces doit en faire partie.

Le PGTM est une initiative originale des cinq CHU québécois suivants : CHU de Québec – Université Laval (CHU de Québec – UL), Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) et Centre intégré universitaire de santé et services sociaux de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie – CHUS).

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels.

Jean-François Bussières est membre du comité de rédaction de *Pharmactuel*. Les auteurs n'ont déclaré aucun autre conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Conseil d'examen du prix des médicaments brevet s du Canada. Les médicaments oncologiques au Canada – Tendances et comparaisons internationales, 2010-2019. Octobre 2020. [en ligne] <https://www.canada.ca/content/dam/pmpbrb-cepmb/documents/reports-and-studies/chartbooks/RecueilGraphiques-oncologiques-2010-2019-FR.pdf> (site visité le 13 mai 2021).
2. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Yervoy^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique. Avis au ministre. Novembre 2012. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2012/Yervoy_2012_11-CAV.pdf (site visité le 13 mai 2021).
3. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Keytruda^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique. Avis au ministre. Novembre 2015. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Keytruda_2015_11.pdf (site visité le 13 mai 2021).
4. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Opdivo^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique. Avis au ministre. Mars 2017. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2017/Opdivo_melanome_2017_03.pdf (site visité le 13 mai 2021).
5. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Imfinzi^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Avis transmis   la ministre en février 2019. Février 2019. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2019/Imfinzi_2019_02.pdf (site visité le 13 mai 2021).
6. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Tecentriq^{MC} – Cancer du poumon à petites cellules. Avis transmis   la ministre en septembre 2019. Septembre 2019. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2019/Tecentriq_2019_09.pdf (site visité le 13 mai 2021).
7. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D et coll. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer* 2017;5:43.
8. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J et coll. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol* 2017;28:2002-8.
9. Baverel PG, Dubois VFS, Jin CY, Zheng Y, Song X, Jin X et coll. Population Pharmacokinetics of durvalumab in cancer patients and association with longitudinal biomarkers of disease status. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:631-42.
10. Goldstein DA, Gordon N, Davidescu M, Leshno M, Steuer CE, Patel N et coll. A pharmacoeconomic analysis of personalized dosing vs fixed dosing of pembrolizumab in firstline PD-L1-positive non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017;109.
11. Bach PB, Saltz LB. Raising the dose and raising the cost: the case of pembrolizumab in lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017;109.
12. Programme de gestion thérapeutique des médicaments. Pembrolizumab (Keytruda^{MC}) – Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale ? – Rapport d'évaluation. Septembre 2018. [en ligne] http://pgtm.org/documentation/FSW/Pembrolizumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf (site visité le 13 mai 2021).
13. Programme de gestion thérapeutique des médicaments. Nivolumab (Opdivo^{MD}) – Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale ? – Rapport d'évaluation. Septembre 2018. [en ligne] http://pgtm.org/documentation/FSW/Nivolumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf (site visité le 13 mai 2021).
14. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Guide et normes. Choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab – Rapport en soutien à l'outil d'aide à la décision. Septembre 2020. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Nivolumab_Pembrolizumab_rapport.pdf (site visité le 13 mai 2021).
15. Programme de gestion thérapeutique des médicaments. Analyse descriptive de l'utilisation des anti-PD1 pour les patients atteints de cancer dans les CHU du Québec. 20 juillet 2020. [en ligne] http://pgtm.org/documentation/FSW/Anti%20PD%201_AD_final.pdf (site visité le 13 mai 2021).
16. Statistique Canada. Enquête canadienne sur le revenu, 2019. 23 mars 2021. [en ligne] <https://www150.statcan.gc.ca/n1/fr/daily-quotidien/210323/dq210323a-fra.pdf?st=XvIXT0zW> (site visité le 13 mai 2021).

Étude THEMIS : le ticagrélor en association avec l'acide acétylsalicylique est-il efficace et sécuritaire pour prévenir les événements cardiovasculaires ischémiques chez les patients diabétiques ayant une maladie coronarienne stable?

Lorence St-Pierre¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Jade Landry^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Mireille Plante^{1,2,5,6}, Pharm.D., Maude Plante^{1,2,7}, Pharm.D., M.Sc., Julie Méthot^{8,9}, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.

¹Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudières-Appalaches, Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Hôpital de Thetford Mines, Thetford Mines (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Côte-Nord, Minganie, Havre-Saint-Pierre (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Uniprix J. Bergeron et C. Dupuis-Brousseau, Lévis (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Clinique médicale Saint-Louis, Québec (Québec) Canada;

⁷Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Québec (Québec) Canada;

⁸Pharmacienne et chercheure associée, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁹Professeure agrégée et directrice du programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 30 septembre 2020; Accepté après révision par les pairs le 20 décembre 2020

Titre de l'article : *Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes*. N Engl J Med 2019;381:1309-20¹.

Auteurs : Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA et coll.

Commanditaires : Cette étude a été financée par la compagnie biopharmaceutique AstraZeneca.

Cadre de l'étude : Les événements cardiovasculaires, l'une des graves complications du diabète, sont majoritairement causés par de l'athérosclérose et des thromboses vasculaires qui impliquent les plaquettes sanguines²⁻⁵. Puisqu'il a été démontré *in vitro* que l'activation et l'agrégation plaquettaire sont plus importantes chez les personnes diabétiques, on pourrait penser que, dans cette population, l'ajout d'un agent antiplaquettaire comme l'acide acétylsalicylique (AAS), surtout en présence de maladie coronarienne stable, est bénéfique⁶. Toutefois, des études *in vivo* ont démontré que les plaquettes des patients diabétiques sont plus susceptibles d'être résistantes à l'effet de l'AAS, ce qui permet de s'interroger sur son utilisation en monothérapie^{7,8}.

Par ailleurs, il a été démontré que le ticagrélor aurait un effet antiplaquettaire plus constant que l'AAS ou le clopidogrel⁹. Son utilisation en association avec l'AAS en prévention secondaire a aussi fait largement ses preuves, et ce, indépendamment du statut de diabète¹⁰⁻¹⁴. Toutefois, la littérature scientifique actuelle ne permet pas de déterminer clairement si les patients diabétiques ayant une maladie coronarienne stable bénéficieraient également de cette association d'antiplaquettaires. Cette piste demeure donc à explorer, étant donné le risque plus élevé d'événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques et leur plus grande susceptibilité à présenter une résistance à l'AAS.

Protocole de recherche : L'étude THEMIS vise à évaluer l'efficacité et la sécurité du ticagrélor en association avec l'AAS à faible dose chez les patients diabétiques ayant une maladie coronarienne stable. Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire contrôlée à double insu comparant le ticagrélor au placebo, en association avec l'AAS. Cet essai clinique a été mené auprès de 1315 sites localisés dans 42 pays, dont le Canada.

Patients : La population à l'étude était composée de patients de 50 ans et plus qui avaient une maladie coronarienne stable et un diabète de type 2, sans antécédent d'événements ischémiques. La présence d'une maladie coronarienne stable a été définie comme suit : intervention coronarienne percutanée (ICP) antérieure, pontage aorto-coronarien (PAC) antérieur ou sténose documentée d'une artère coronaire d'au moins 50 %. La présence d'un diabète de type 2 a été définie par la prise d'une médication antihyperglycémique depuis au moins six mois. Les patients ayant déjà fait un infarctus du myocarde

Pour toute correspondance : Lorence St-Pierre, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudières-Appalaches – Hôpital de Thetford Mines, 1717, rue Notre-Dame Est, Thetford Mines (Québec) G6G 2V4, CANADA; Téléphone : 418 338-7777; Courriel : lorence.st-pierre.1@ulaval.ca

(IM) ou un accident vasculaire cérébral (AVC) étaient exclus. Plusieurs autres critères d'exclusion étaient pris en considération, notamment : prise concomitante d'un anticoagulant, d'un autre antiplaquettaire, d'AAS à une dose journalière supérieure à 150 mg ou d'un inhibiteur fort du CYP3A4, prédisposition aux saignements, trouble de la coagulation, antécédent de saignement intracrânien, saignement gastro-intestinal dans les six mois précédant la répartition aléatoire, dialyse.

Interventions : La répartition aléatoire s'est effectuée en blocs selon un ratio 1:1 pour les deux traitements à l'étude, soit le ticagrélor 90 mg deux fois par jour ou le placebo. Tous les patients ont également reçu de l'AAS à faible dose (75 à 150 mg), à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance importante. La durée médiane de suivi a été de 39,9 mois. En mai 2015, un amendement au protocole a été réalisé en diminuant la dose de ticagrélor à 60 mg deux fois par jour à la suite de la publication des résultats de l'étude PEGASUS-TIMI 54¹². Cette étude avait pour objectif de comparer deux doses de ticagrélor (60 et 90 mg) en association avec de l'AAS à un placebo chez les patients ayant subi un IM il y a un à trois ans. Les résultats ont démontré une efficacité similaire, mais un profil de tolérabilité supérieur pour la plus faible dose.

Points évalués : L'objectif primaire d'efficacité était la survenue combinée de décès cardiovasculaires, d'IM ou d'AVC. Des objectifs secondaires d'efficacité ont été évalués, soit chacun des éléments de l'objectif primaire mesuré individuellement ainsi que la survenue de décès de toutes causes. L'objectif exploratoire de bénéfice net, regroupant la mortalité de toutes causes, l'IM, l'AVC et le saignement mortel ou l'hémorragie intracrânienne, a été évalué. Quant à l'objectif primaire de sécurité, il s'agissait de la survenue de saignements majeurs, définis selon la classification du Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)¹¹.

Résultats : Du 10 février 2014 au 24 mai 2016, 19 271 patients ont été initialement répartis aléatoirement dans les deux groupes à l'étude. Un site de l'étude a été fermé en raison du non-respect des bonnes pratiques cliniques lors d'un autre projet de recherche. Au final, 19 220 patients ont été répartis aléatoirement et inclus dans les analyses d'efficacité en intention de traiter modifiée : 9619 dans le groupe ticagrélor et 9601 dans le groupe placebo. Les analyses de sécurité ont été effectuées sur les patients qui avaient reçu au moins une dose de ticagrélor ou de placebo : 9562 dans le groupe ticagrélor et 9531 dans le groupe placebo.

Le tableau I décrit les principales caractéristiques des patients à l'étude. Elles étaient similaires entre les deux groupes.

Le tableau II présente les principaux résultats liés aux objectifs d'efficacité de l'étude. L'ajout du ticagrélor à l'AAS a été associé à une diminution significative de la survenue de l'objectif primaire combiné de décès cardiovasculaires, d'IM ou d'AVC. En effet, 736 patients du groupe ticagrélor (7,7 %) ont présenté un événement, comparativement à 818 patients du groupe placebo (8,5 %), avec rapport de risques [RR] : 0,90; intervalle de confiance : 95 % [IC 95 %] 0,81-0,99; $p = 0,04$. Cela découle d'une incidence d'IM et d'AVC plus faible que dans le groupe placebo. L'analyse des résultats des objectifs secondaires a été effectuée hiérarchiquement. Puisqu'aucune différence significative ne ressortait entre les deux groupes pour les décès cardiovasculaires, l'analyse a pris fin. Le nombre nécessaire de patients à traiter pour prévenir un événement de l'objectif primaire à 36 mois est de 138. Les patients sous ticagrélor et sous placebo ont présenté l'objectif exploratoire regroupant la mortalité de toutes causes, l'IM, l'AVC et le saignement mortel ou l'hémorragie intracrânienne de façon similaire (10,1 % vs 10,8 % respectivement, avec RR : 0,93; IC 95 % 0,86-1,02).

Tableau I. Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude THEMIS^a

Caractéristiques	Ticagrélor (n = 9619)	Placebo (n = 9601)
Âge médian, années (EI)	66 (61,0-72,0)	66 (61,0-72,0)
Antécédents médicaux, n (%)		
Hypertension	8909 (93)	8867 (92)
Dyslipidémie	8386 (87)	8367 (87)
Angine de poitrine	5444 (57)	5357 (56)
Maladie coronarienne multivasculaire	5951 (62)	5984 (62)
Antécédents de revascularisation artérielle coronaire, n (%)		
ICP	5558 (58)	5596 (58)
PAC seul	2120 (22)	2071 (22)
ICP et PAC	676 (7)	670 (7)
Antécédent de diabète		
Durée médiane, années (EI)	10 (5-16)	10 (5-16)
HbA1c médiane, % (EI)	7,1 (6,4-8,1)	7,1 (6,4-8,1)

Abréviations : EI : écart interquartile; HbA1c : hémoglobine glyquée; ICP : intervention coronarienne percutanée; n : nombre de patients; PAC : pontage aorto-coronarien

^a Adaptation du tableau 1 de Steg et coll., avec permission¹

^b Les complications du diabète sont définies par une rétinopathie, une neuropathie périphérique ou autonome, ou une néphropathie

Le tableau III inclut les principaux résultats relatifs aux objectifs de sécurité. Les patients sous ticagrélor ont eu davantage de saignements majeurs TIMI que les patients du groupe placebo (2,2 % *vs* 1,0 % avec RR : 2,32; IC 95 %, 1,82-2,94; $p < 0,001$). Cependant, il n'y a eu aucune différence significative entre les deux groupes quant à la survenue de saignements fatals. Le nombre nécessaire de patients à traiter sur une période de 36 mois pour que se produisent des saignements majeurs est de 93. Les saignements intracrâniens ont été plus fréquents dans le groupe ticagrélor. Cette différence a été entraînée par des saignements intracrâniens causés par des traumatismes, et non à la survenue de saignements spontanés ou causés par des procédures.

Tableau II. Principaux résultats d'efficacité de l'étude THEMIS^{a,b}

Objectifs d'efficacité	Ticagrélor (n = 9619)	Placebo (n = 9601)	Rapport de risques (IC 95 %)	Valeur de p^c
Objectif primaire d'efficacité				
Décès CV, survenue d'IM ou d'AVC	736 (8)	818 (9)	0,90 (0,81-0,99)	0,04
Objectifs secondaires d'efficacité				
Décès CV	364 (4)	357 (4)	1,02 (0,88-1,18)	0,79
IM	274 (3)	328 (3)	0,84 (0,71-0,98)	ND
AVC	152 (2)	191 (2)	0,80 (0,64-0,99)	ND
Décès toutes causes	579 (6)	592 (6)	0,98 (0,87-1,10)	ND
Objectif exploratoire				
Ischémie aiguë des membres ou amputation de cause vasculaire	13 (0,1)	29 (0,3)	0,45 (0,23-0,86)	ND

Abréviations : AVC : Accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde; n : nombre de patients; ND : non disponible

^a Adaptation du tableau 2 de Steg et coll., avec permission¹

^b Les données sont présentées sous le format n (%)

^c Valeur p calculée pour la différence absolue des taux d'événements

Tableau III. Principaux résultats de sécurité de l'étude THEMIS^{a,b}

Objectifs de sécurité	Ticagrélor (n = 9562)	Placebo (n=9531)	Rapport de risques (IC 95 %)	Valeur de p^c
Objectif primaire de sécurité				
Saignement majeur TIMI	206 (2)	100 (1)	2,32 (1,82-2,94)	< 0,001
Objectifs secondaires de sécurité				
Hémorragie intracrânienne	70 (0,7)	46 (0,5)	1,71 (1,18-2,48)	0,005
Tout type de saignement	1446 (15)	595 (6)	2,77 (2,52-3,05)	< 0,001
Saignement ayant entraîné l'arrêt du traitement	466 (5)	125 (1)	4,04 (3,32-4,92)	< 0,001
Dyspnée	2049 (21)	700 (7)	3,33 (3,06-3,63)	< 0,001
Bradyarythmie	137 (1,4)	120 (1,3)	1,28 (1,01-1,64)	0,05

Abréviations : IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction

^a Adaptation du tableau 3 de Steg et coll., avec permission¹

^b Les données sont présentées sous le format n (%)

^c Valeur p calculée pour la différence absolue des taux d'événements

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement? OUI. Les patients de l'étude ont été répartis selon des codes aléatoires au moyen d'un serveur interactif selon un ratio 1:1 dans le groupe ticagrélor ou le groupe placebo, générant des blocs de taille constante. Les chercheurs n'ont pas précisé si ce processus avait été stratifié selon certaines variables.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? NON. Les objectifs d'efficacité ont été évalués à partir de la population dite « en intention de traiter modifiée ». Il s'agit de tous les patients ayant été répartis aléatoirement, à l'exception des 51 patients enrôlés dans le site participant qui a été fermé précocement. Concernant les objectifs de sécurité, les analyses ont été réalisées à partir des patients ayant reçu au moins une dose de ticagrélor ou de placebo, ce qui retranche 127 patients supplémentaires.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Le suivi a été réalisé sur une durée médiane de 39,9 mois suivant la répartition aléatoire des sujets. À la fin de l'étude, les données sur le statut vital des patients étaient disponibles pour 99,9 % d'entre eux et manquantes pour seulement 21 sujets : 10 ont été perdus de vue et 11 ont retiré leur consentement.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI et NON. Concernant les analyses d'efficacité, les patients ont été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis aléatoirement. Cependant, concernant les analyses de sécurité, les patients ont été analysés dans le groupe qui correspondait à la molécule qu'ils avaient réellement prise.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. L'étude a été réalisée en double aveugle. Les méthodes pour préserver l'aveugle sont décrites dans le protocole. Un comité indépendant était responsable d'évaluer en aveugle tous les événements cliniques.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Les caractéristiques de base des patients répartis aléatoirement dans les deux groupes étaient similaires.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI. Le nombre, la fréquence et le contenu des rendez-vous présentiels et téléphoniques étaient identiques entre les deux groupes, mais certaines visites non planifiées pouvaient s'ajouter. Dans les deux groupes, le traitement du diabète et des autres facteurs de risque d'événements cardiovasculaires ischémiques était laissé à la discrétion du médecin traitant selon les lignes directrices en vigueur. La prise d'agents pouvant influencer sur les résultats observés par la réduction de la survenue des événements cardiovasculaires ischémiques (statines, inhibiteurs du SGLT2, etc.) ou du risque d'hémorragies digestives (IPP) était répartie équitablement dans les deux groupes.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? L'étude a permis de démontrer que la combinaison ticagrélor et aspirine favorise une réduction statistiquement significative (10 %) du risque relatif de la survenue d'événements cardiovasculaires, en comparaison avec l'aspirine seule, au détriment d'une plus grande incidence de saignements. Cependant, l'effet du traitement s'est avéré de moindre envergure qu'estimé (16 %). D'ailleurs, l'intervalle de confiance supérieur de l'objectif d'efficacité primaire était près de la valeur nulle, et l'analyse de sensibilité destinée à compenser les données manquantes du groupe ticagrélor a donné des résultats non statistiquement significatifs pour cet objectif (RR : 0,99; IC 95 % : 0,84-1,02). Il faut traiter 138 patients pendant 36 mois afin de prévenir un seul événement cardiovasculaire ischémique. De plus, la prévention des événements cardiovasculaires ne s'est pas traduite par une diminution des décès cardiovasculaires. Par conséquent, l'effet du traitement n'est probablement pas cliniquement significatif.
Quelle est la précision de l'effet évalué? L'analyse des résultats est basée sur des intervalles de confiance de 95 %. L'étendue des valeurs entourant les diverses mesures est la plupart du temps étroite, ce qui témoigne de la précision de l'effet évalué. L'intervalle se situe entre 0,81 et 0,99 dans le cas de l'objectif primaire d'efficacité. Il est étroit et précis, contrairement à celui de l'objectif primaire de sécurité qui se situe entre 1,82 et 2,94 et dont l'effet évalué est moins précis.
LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?
Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients? OUI et NON. D'une part, les résultats semblent généralisables à notre population étant donné que certains des sites participants étaient canadiens. Bien qu'une petite proportion des patients (15 %) résidait en Amérique du Nord, la majorité (71 %) était d'origine caucasienne. Les patients de l'étude étaient similaires à ceux rencontrés dans notre pratique à plusieurs égards. En effet, ces derniers sont en moyenne âgés de 66 ans, ont plusieurs facteurs de risque de subir un événement cardiovasculaire ischémique en plus d'être diabétiques de longue date. Cependant, il y avait de nombreux critères d'exclusion. Même s'ils correspondaient aux objectifs de l'étude, des patients qui avaient un plus faible risque de saignement à la base ont pu être sélectionnés.
Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération? OUI. Les objectifs d'efficacité et de sécurité de l'étude THEMIS sont fréquemment utilisés dans la littérature scientifique afin d'évaluer le risque de survenue d'événements cardiovasculaires ischémiques et de saignements. Trois classifications distinctes ont de plus été prises en considération pour qualifier la gravité des saignements survenus. L'objectif exploratoire du bénéfice clinique net est également intéressant puisqu'il combine les risques d'un événement dommageable, qu'il soit ischémique ou hémorragique.
Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs? NON. Bien que l'ajout de ticagrélor à la prise d'aspirine à faible dose soit associé à une réduction statistiquement significative du risque de subir un événement cardiovasculaire ischémique, celle-ci demeure modeste. De plus, elle ne se traduit pas par une diminution statistiquement significative de l'incidence de mortalité cardiovasculaire. Les risques sont supérieurs aux bénéfices. En effet, il faut traiter 93 patients pendant 36 mois pour que se produise un saignement majeur, alors qu'il faut en traiter 138 pour prévenir un événement de l'objectif primaire d'efficacité.

Discussion

L'étude THEMIS, présentée initialement au congrès de l'European Society of Cardiology à Paris, en 2019, possède plusieurs forces^{1,15}. D'abord, plusieurs caractéristiques de la population à l'étude sont représentatives des patients diabétiques rencontrés dans notre pratique, et leur prise en charge reflète la pratique actuelle. En effet, le choix des molécules utilisées pour traiter le diabète et les autres facteurs de risque concomitants étaient laissés à la discrétion des médecins traitants selon les lignes directrices

en vigueur, rendant ainsi les résultats généralisables à une grande partie de la population diabétique sans antécédent d'événement ischémique. Par ailleurs, la répartition aléatoire dans les différents groupes ainsi que la réalisation de l'étude en double aveugle, contrôlée par placebo, ont permis de limiter, respectivement, les biais de confusion et les biais d'information. La taille de l'étude est également une force en raison de la précision qu'elle procure aux intervalles de confiance. De plus, les objectifs de l'étude étaient pertinents et adaptés à la pratique actuelle, permettant de répondre à une interrogation réelle du monde

médical : l'intensification du régime antiplaquettaire chez les diabétiques ayant une maladie coronarienne stable réduit-elle le risque d'événements cardiovasculaires?

Par ailleurs, plusieurs limites ont été établies. L'utilisation d'une analyse en intention de traiter modifiée pour l'efficacité est une faiblesse en raison de l'exclusion d'un certain nombre de patients. La diminution de la dose de ticagrélor au cours de l'essai pourrait avoir influé sur les résultats de l'étude. Tel que démontré dans l'étude PEGASUS TIMI-54, l'efficacité globale des deux doses s'est révélée similaire. Ainsi, la diminution de la dose de ticagrélor dans l'étude THEMIS devrait avoir eu un effet négligeable sur l'efficacité, mais elle pourrait avoir surestimé le risque de saignement total rapporté vu l'utilisation d'une dose plus élevée non nécessaire durant une partie de l'étude. Quant à l'arrêt définitif du traitement, il a été plus fréquent dans le groupe ticagrélor que dans le groupe placebo (34,5 % *vs* 25,4 %), ce qui s'explique par la présence d'effets indésirables, notamment la dyspnée. Il est également reconnu qu'un taux d'Hb1Ac supérieur à 7,0 % est associé à une augmentation considérable du risque de complications cardiovasculaires¹⁶. Bien que l'Hb1Ac médiane des patients à l'étude soit comparable à celle que l'on rencontre dans la pratique canadienne, il aurait été intéressant de catégoriser les résultats d'efficacité selon l'Hb1Ac des patients¹⁷. En effet, il convient de se demander si les bénéfices quant à la prévention des événements ischémiques du ticagrélor seraient plus importants chez les patients dont l'Hb1Ac est de 8 à 9 %. Enfin, des représentants de la compagnie biopharmaceutique AstraZeneca, qui a financé l'étude et commercialisé le ticagrélor, ont été prenantes dans les diverses étapes de l'étude. Une institution indépendante a validé toutes les données rapportées, mais celle-ci a été financée par AstraZeneca.

Très peu d'études se sont penchées sur les thérapies antiplaquettaires optimales pour la prévention des événements ischémiques chez les patients diabétiques souffrant d'une maladie coronarienne stable. Tout d'abord, THEMIS-PCI a analysé un sous-groupe de ses patients, soit ceux ayant déjà subi une ICP. L'ajout de ticagrélor à l'aspirine dans cette population a entraîné une réduction statistiquement significative de 15 % du risque relatif de survenue du composite d'AVC, d'IM et de mortalité cardiovasculaire, sans cependant diminuer la mortalité cardiovasculaire seule. Cette double thérapie antiplaquettaire (DTAP) semble offrir un bénéfice clinique net dans cette cohorte de patients, et ce, même lorsque l'on prend en considération les dommages irréversibles pouvant y être associés, tels que les saignements mortels ou intracrâniens qui n'étaient pas augmentés de manière statistiquement significative dans l'étude. Ce bénéfice est présent indépendamment du temps qui s'est écoulé depuis la dernière ICP. L'étude THEMIS-PCI porte à croire que l'association de ticagrélor et d'aspirine à faible dose pourrait être envisagée chez les patients diabétiques souffrant d'une maladie coronarienne stable qui ont subi une ICP et présentant un faible risque de saignement¹⁸. Une stratégie différente a été explorée dans les études GLOBAL LEADERS et TWILIGHT. En effet, étant donné qu'une élévation de l'incidence d'hémorragie intracrânienne a été rapportée avec l'administration d'une DTAP, il a été suggéré que la

prise d'aspirine ne serait pas toujours requise en concomitance avec un inhibiteur du récepteur P2Y12 et qu'elle pourrait augmenter le risque de saignement sans pour autant contribuer de façon importante à l'efficacité. Les résultats de l'étude TWILIGHT tendent à confirmer cette hypothèse, alors que ceux de l'étude GLOBAL LEADERS sont peu concluants¹⁹⁻²¹. L'étude COMPASS a quant à elle évalué des patients atteints de maladie coronarienne stable ou de maladie artérielle périphérique²². L'association du rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour à de l'aspirine 100 mg par jour a entraîné une réduction de l'objectif primaire d'efficacité combinant la mortalité cardiovasculaire, l'IM et l'AVC, tout en réduisant la mortalité toutes causes. La réduction de l'objectif primaire était maintenue en présence de diabète et était indépendante d'une maladie vasculaire périphérique concomitante. La posologie du rivaroxaban utilisé dans l'étude COMPASS est remboursée au Québec selon certains critères²³. La population de l'étude THEMIS comprenant des patients coronariens et diabétiques se retrouvait dans l'étude COMPASS. Cette dernière a démontré des bénéfices cliniques supérieurs à ceux de l'étude THEMIS^{1,22}. L'étude THEMIS démontre donc que l'ajout de ticagrélor à l'aspirine à faible dose entraîne une réduction modeste du risque de subir un événement cardiovasculaire ischémique dans la population à l'étude. Toutefois, cette diminution du risque ne se traduit pas par une diminution de l'incidence de la mortalité cardiovasculaire, et les risques de saignements sont supérieurs aux bénéfices. L'impact clinique de cette étude dans la pratique est donc faible, en plus que le ticagrélor à la dose de 60 mg n'est pas remboursé au Québec, ce qui diminue nettement l'applicabilité des résultats à cette population²³.

Conclusion

En conclusion, l'étude THEMIS a démontré que chez les patients atteints de diabète de type 2, ayant une maladie coronarienne stable sans antécédent d'IM ou d'AVC, l'association du ticagrélor avec l'aspirine à faible dose a diminué le risque d'événements ischémiques, aux dépens toutefois d'une augmentation du risque de saignement majeur. Les risques étant plus importants que les bénéfices, un changement de pratique n'est pas attendu à la suite de la publication de ces résultats. Peut-être qu'une monothérapie à base de ticagrélor, plutôt que combinée à l'aspirine, aurait pu se traduire par un ratio risques-bénéfices plus intéressant. D'autres études seront nécessaires pour évaluer cette question.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Julie Méthot est rédactrice adjointe de *Pharmactuel*. Les auteurs n'ont déclaré aucun autre conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA et coll. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1309-20.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K et Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
3. Krempf M, Parhofer KG, Steg PG, Bhatt DL, Ohman EM, Rother J et coll. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the reduction of atherothrombosis for continued health [REACH] Registry). *Am J Cardiol* 2010;105:667-71.
4. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E et coll. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
5. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, Jr., Eagle K, Ohman EM, Goto S et coll. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 Years from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Circulation* 2015;132:923-31.
6. Patti G, Proscia C et Di Sciascio G. Antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome. *Circ J* 2014;78:33-41.
7. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Quevedo P et coll. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:38-43.
8. Angiolillo DJ et Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:375-88.
9. Husted S, van Giezen JJJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009;27:259-74.
10. Wang D, Yang XH, Zhang JD, Li RB, Jia M et Cui XR. Compared efficacy of clopidogrel and ticagrelor in treating acute coronary syndrome: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:217.
11. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et coll. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
12. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et coll. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
13. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF et coll. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2732-40.
14. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F et coll. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006-16.
15. European Society of Cardiology. Ticagrelor reduces ischaemic events in patients with diabetes and prior coronary intervention: results from THEMIS. *ESC Congress News* 2019 - Paris, France. 2 sep 2019. [en ligne] <https://www.escardio.org/Congresses-&Events/ESC-Congress/Congress-resources/Congress-news/ticagrelor-reduces-ischaemic-events-in-patients-with-diabetes-and-prior-coronary-intervention-results-from-themis> (site visité le 13 décembre 2020).
16. Imran SA, Agarwal G, Bajaj HS et Ross S. Targets for glycemic control. *Can J Diabetes* 2018;42(suppl. 1):S42-6.
17. Harris SB, Ekoé JM, Zdanowicz Y et Webster Bogaert S. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study). *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70:90-7.
18. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K et coll. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2019;394:1169-80.
19. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C et coll. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-42.
20. Chichareon P, Modolo R, Kogame N, Takahashi K, Chang CC, Tomaniak M et coll. Association of diabetes with outcomes in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Pre-specified subgroup analysis from the randomized GLOBAL LEADERS study. *Atherosclerosis* 2020;295:45-53.
21. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D et coll. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940-9.
22. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et coll. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-30.
23. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments du 11 novembre 2020. [en ligne] https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/liste-med_2020-11/Liste_medicaments_fr_2020-11.pdf (site visité le 13 décembre 2020).

Revue d'utilisation des antiplaquettaires et des anticoagulants oraux à la suite d'une angioplastie coronarienne chez la population hémodialysée chronique, connue pour fibrillation auriculaire, à L'Hôtel-Dieu de Québec du CHU de Québec – Université Laval

Rébecca Larouche¹⁻⁴, Pharm.D., M.Sc., Émilie Bachand-Duval^{3,4}, B.Pharm., M.Sc., Sylvain Côté^{3,4}, B.Pharm., M.Sc., Paul Poirier^{5,6}, MD, Ph.D., FRCPC, FACC, FAHA, FCCS

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Hôtel-Dieu de Québec, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Hôtel-Dieu de Québec, Québec (Québec) Canada;

⁴Chargé d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁵Professeur titulaire, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁶Cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 15 mai 2020; Accepté après révision par les pairs le 19 février 2021

Résumé

Objectifs : Décrire les stratégies d'utilisation des antiplaquettaires et des anticoagulants oraux en postangioplastie chez le sous-groupe de patients sous hémodialyse chronique, connu pour fibrillation/flutter auriculaire, à l'Hôtel-Dieu de Québec. Comparer les résultats aux dernières recommandations canadiennes sur l'utilisation des médicaments antithrombotiques et aborder les événements et effets indésirables survenus à la suite de l'intervention.

Méthodologie : Étude descriptive longitudinale avec collecte de données rétrospective de février 2015 à mars 2019. Les données en lien avec les caractéristiques des patients, l'angioplastie coronarienne, les stratégies d'utilisation des antiplaquettaires et des anticoagulants oraux et les événements et effets indésirables survenus ont été colligés.

Résultats : Parmi 40 patients, huit (20 %) étaient sous triple thérapie à la suite de l'intervention. Huit autres sujets (20 %) avaient un régime qui prévoyait la reprise de l'anticoagulant après une durée de double thérapie antiplaquettaire d'un à six mois. Pour les 24 autres patients sans anticoagulation, une double thérapie antiplaquettaire était prévue pour un à trois mois (2 %), un an (48 %) ou à vie (10 %). Huit d'entre eux (33 %) étaient anticoagulés avant l'intervention. Six patients (15 %) ont expérimenté au moins un saignement majeur et neuf (23 %) au moins un saignement cliniquement non majeur. Aucune thrombose de tuteur et aucun événement thromboembolique n'ont été répertoriés.

Conclusion : La moitié des patients de cette étude n'ont pas été anticoagulés à la suite de l'intervention. De plus, seulement la moitié de ceux qui avaient été anticoagulés se sont fait prescrire un régime selon les recommandations actuelles. Choisir la thérapie antiplaquettaire et l'anticoagulothérapie optimale dans cette population est un problème clinique complexe pour lequel nous manquons de données probantes. Les choix thérapeutiques devraient être évalués individuellement.

Mots clés : Angioplastie coronarienne, anticoagulant, antiplaquettaire, fibrillation auriculaire, hémodialyse, insuffisance rénale terminale

Introduction

L'insuffisance rénale se définit comme l'atteinte progressive et irréversible de la fonction rénale. Il s'agit d'un facteur de risque important pour la mortalité de toutes causes et la maladie cardiovasculaire. La prévalence des patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) est en augmentation depuis 1990 en raison de l'amélioration des traitements cardiovasculaires et de la suppléance rénale¹. Il existe plusieurs types de thérapie de suppléance rénale :

hémodialyse, dialyse péritonéale et greffe rénale². En ce qui a trait aux patients sous hémodialyse chronique, leur taux de survie à cinq ans est en moyenne de 44,3 % au Québec¹. Il a été démontré qu'il s'agit d'une population avec plus de comorbidités, dont principalement les maladies cardiovasculaires et thromboemboliques¹.

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie la plus fréquente dans la population générale; son incidence double tous les 10 ans après l'âge de 55 ans. Chez les personnes de

Pour toute correspondance : Rébecca Larouche, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière, Centre hospitalier régional de Lanaudière, 260, rue Lavaltrie Sud, Joliette (Québec) J6E 5X7, CANADA; Téléphone : 450 756-4555; Courriel : rebecca.larouche.cissslan@ssss.gouv.qc.ca

plus de 60 ans, le tiers des accidents vasculaires cérébraux (AVC) thromboemboliques sont causés par la FA³. Chez les patients avec insuffisance rénale chronique (IRC), la prévalence de la FA augmente proportionnellement avec la diminution de la fonction rénale. En effet, celle-ci est de 3,5 % dans la population générale, passant à 27 % chez les patients en dialyse, ce qui augmente considérablement leur risque thromboembolique⁴. Afin de prévenir les risques d'AVC et de thromboembolie systémique dans cette population, les recommandations actuelles appuient l'anticoagulation basée sur une évaluation des risques thromboemboliques et hémorragiques⁴.

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de morbidité et de mortalité chez les patients hémodialysés⁵. Il est donc fréquent qu'ils doivent subir une intervention telle qu'une angioplastie coronarienne. De plus, des études ont rapporté une incidence plus élevée de resténose chez les hémodialysés (35 % *vs* 16 %, $p < 0,05$)⁵. Par contre, il s'agit d'une population à plus haut risque de complications hémorragiques que la population générale⁴.

Les dernières recommandations canadiennes sur l'utilisation de la triple thérapie des antiplaquettaires et des anticoagulants oraux chez les patients qui présentent de la FA et qui doivent subir une angioplastie coronarienne reposent sur des données de faible qualité³. Celles-ci proposent des stratégies (durée plus courte, doses diminuées d'anticoagulants oraux directs [AOD], utilisation d'AOD plutôt que de warfarine, retrait de l'acide acétylsalicylique [AAS]) qui tentent d'équilibrer le plus possible les risques ischémiques, thrombotiques et hémorragiques³. L'Hôtel-Dieu de Québec est un centre tertiaire en cardiologie et quaternaire en néphrologie avec une clinique externe en dialyse. Il est donc fréquent que les cliniciens de ce milieu se retrouvent confrontés à cette problématique clinique. De plus, l'application des recommandations actuelles est limitée, celles-ci étant extrapolées à une population plus à risque de saignements et d'événements thromboemboliques.

Une recherche bibliographique exploratoire a été effectuée dans les différentes ressources de la littérature scientifique, telles que Pubmed^{MD}, Cochrane^{MD} et Embase^{MD}. La conclusion est qu'il existe très peu de documentation sur l'utilisation des traitements antithrombotiques en postangioplastie coronarienne chez les patients hémodialysés qui présentent également de la FA. Les données actuelles se limitent à des études observationnelles et à des opinions d'experts. En effet, les hémodialysés ont été exclus de toutes les études ayant mené aux dernières recommandations canadiennes. Étant donné qu'il y a déjà peu de données sur l'anticoagulation en FA chez les patients hémodialysés, il y en a encore moins dans un contexte d'angioplastie coronarienne.

L'objectif principal de l'étude est de décrire les stratégies d'utilisation des médicaments antithrombotiques chez les patients hémodialysés qui ont subi une angioplastie coronarienne et présentent également de la FA. Les objectifs secondaires sont les suivants : 1) comparer les stratégies utilisées en fonction des recommandations actuelles sur l'utilisation des médicaments antithrombotiques et des contre-indications s'appliquant à l'IRC terminale sous hémodialyse; et 2) décrire les effets indésirables et les complications (événements thromboemboliques, saignements

de tous types, hospitalisations) survenus à la suite de l'intervention coronarienne en fonction du régime utilisé.

Méthode

Il s'agit d'une étude descriptive de population longitudinale avec une collecte de données rétrospective qui a été effectuée du 6 mai 2019 au 7 juin 2019. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec. Avec l'aide des archivistes, nous avons sélectionné les patients par série consécutive. Les patients sous hémodialyse chronique qui avaient subi une intervention percutanée coronarienne à l'Hôtel-Dieu de Québec du Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval entre février 2015 et mars 2019 et qui présentaient également de la FA ont tous été inclus, même s'ils avaient une indication d'anticoagulation supplémentaire ou n'étaient pas anticoagulés avant l'intervention. Les patients greffés, qui avaient été dialysés temporairement (pathologie aiguë) ou qui étaient en dialyse péritonéale, ont été exclus. Ce statut de suppléance rénale a été évalué au moment de l'intervention percutanée. Ceux qui présentaient de la FA longtemps après l'intervention ont également été exclus. Chaque dossier a été analysé à l'aide du Dossier patient électronique (DPE), du logiciel de pharmacie GespharRx^{MD}, du logiciel d'anticoagulothérapie DAWN^{MD} et du dossier parallèle de dialyse. Les données en lien avec les caractéristiques des patients et l'angioplastie coronarienne, les stratégies d'utilisation des antiplaquettaires et des anticoagulants oraux, et les événements et effets indésirables survenus ont été colligés. Des statistiques descriptives ont été effectuées. Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de proportions et les variables quantitatives, sous forme de mesures de tendance centrale et de dispersion. La durée de suivi pour la collecte des événements a été établie à partir de la date de l'intervention jusqu'à la période de collecte.

Résultats

Les dossiers retenus par le service des archives ont été révisés de façon rétrospective de la plus récente intervention percutanée à la plus ancienne. Les patients ont été identifiés au fur et à mesure jusqu'à ce que l'on constitue un échantillon de 40 d'entre eux répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion établis. Ainsi, 71 dossiers ont été révisés et 21 patients ont été exclus parce qu'ils avaient présenté de la FA quelque temps après l'intervention percutanée coronarienne, qu'ils avaient été dialysés temporairement ou qu'ils étaient greffés. Dix patients n'ont pas été retenus puisque l'intervention datait de 2014. La procédure de sélection des sujets est présentée à l'annexe.

Caractéristiques des patients

L'échantillon étudié comportait 65 % d'hommes. Les patients étaient tous hypertendus, une grande proportion était diabétique (78 %) et l'insuffisance cardiaque était présente chez 30 % d'entre eux. La majorité était sous inhibiteur de la pompe à protons (95 %). On note un score de risque annuel d'AVC CHADS₂ (insuffisance cardiaque, hypertension, âge de 75 ans et plus et diabète valent un point, antécédent

d'ischémie cérébrale transitoire ou d'AVC valent deux points) moyen de 3 (1-6) et un score de risque annuel hémorragique HASBLED (hypertension mal maîtrisée, insuffisance rénale ou hépatique, antécédent d'AVC, antécédent de saignement majeur ou prédisposition à un saignement, RNI labile, âge de 65 ans et plus, consommation d'alcool et consommation de médicaments prédisposant aux saignements valent un point) de 4,5 (3-6). Ce qui se traduit par un risque annuel d'AVC de 5,9 % et d'événement hémorragique de 12,5 %. Au total, 35 % des patients présentaient un antécédent d'ischémie cérébrale transitoire ou d'AVC, alors que 30 % avaient déjà présenté un saignement majeur. Le clopidogrel est l'antiplaquettaire de type P2Y12 le plus utilisé et la warfarine est l'anticoagulant le plus fréquemment employé. Les caractéristiques complètes des patients sont présentées au tableau I.

Caractéristiques de l'angioplastie coronarienne

La majorité des patients ont subi leur intervention percutanée dans un contexte d'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (40 %) ou d'angine instable (37,5 %). On dénombre ainsi 33 patients sur 40 qui ont subi un syndrome coronarien aigu. Les caractéristiques des interventions percutanées sont présentées au tableau II.

Stratégies d'utilisation des médicaments antithrombotiques

Tel que présenté dans la figure 2, près de la moitié des patients ont reçu une double thérapie antiplaquettaire (DTAP) pour un an, suivie d'un antiplaquettaire seul. De plus, 40 % des patients se sont vu prescrire un régime incluant un ACO (régime IV et V). Parmi ceux-ci, 20 % ont été sous triple thérapie pendant une période suivant leur intervention (régime V). On note également que 50 % des patients sous triple thérapie avaient une indication qui rendait impossible la suspension de l'anticoagulant oral, telle que remplacement de valve aortique, embolie pulmonaire récente et thrombose veineuse profonde récente. De plus, une autre proportion de ces patients (38 %) avait un ou deux facteurs de risque supplémentaires (AVC, CHADS₂ 4, néoplasie, etc.). Les stratégies d'utilisation des médicaments antithrombotiques sont présentées aux figures 1 et 2.

Événements survenus à la suite de l'intervention coronarienne

Presque la moitié des patients étaient décédés au moment de la collecte des données. Seulement un patient a subi un AVC de type hémorragique, et aucun AVC ischémique n'a été répertorié entre le jour de l'intervention et le moment de la collecte ou du décès. En tout, 17 patients ont subi au moins un événement cardiaque (42,5 %), majoritairement un syndrome coronarien aigu.

Description des saignements majeurs survenus à la suite de l'intervention coronarienne

Six patients ont présenté au moins un saignement majeur; deux d'entre eux en ont eu deux. Ceux-ci étaient des saignements d'origine gastro-intestinale (hémorragie digestive haute, hémorragie digestive basse, ischémie et perforation colique) et intracrânienne, ou associés à des hématomes. Pour ce qui est des médicaments antithrombotiques pris au moment de l'événement, un patient était sous triple

thérapie, trois sous DTAP et deux sous association antiplaquettaire et anticoagulant. Un seul saignement fatal a été rapporté, soit un saignement intracrânien secondaire à un AVC hémorragique. Le temps médian entre le jour de l'intervention et l'événement hémorragique est de 45 jours, avec des valeurs allant de 0 à 1 080 jours (voir annexe).

Tableau I. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

Caractéristiques	Résultats (n = 40)
Sexe masculin, n (%)	26 (65)
Âge (ans), M (étendue)	72 (52-89)
Taille (m), M (étendue)	1,7 (1,4-1,8)
Poids (kg), M (étendue)	84,7 (51,5-123)
IMC (kg/m ²), M (étendue)	29,5 (18,7-45,1)
Tabagisme actif, n (%)	8 (20)
FEVG, % (étendue)	52 (15-74)
< 40 %, n (%)	5 (13)
40-50 %, n (%)	9 (23)
> 50 %, n (%)	26 (65)
Comorbidités, n (%)	
HTA	40 (100)
Diabète	31 (78)
IC	14 (35)
Antécédent d'AVC/AIT	14 (35)
Antécédent de saignements majeurs ^a	12 (30)
Insuffisance hépatique ^b	1 (3)
Alcoolisme	1 (3)
Autres indications d'anticoagulation que FA, n (%)	
Valve mécanique (RVA)	1 (3)
Embolie pulmonaire	3 (8)
Thrombose veineuse profonde	3 (8)
AVC	2 (5)
Néoplasie	1 (3)
Thrombose FAV	1 (3)
Thrombus VG	1 (3)
Prise IPP, n (%)	38 (95)
CHADS ₂ , M (étendue)	3 (1-6)
0-1	2
2-3	28
4-5	9
> 5	1
HAS-BLED, M (étendue)	4,5 (3-6)
0-3	1
4-5	35
> 5	4

Abréviations : AIT : accident ischémique transitoire; AVC : accident vasculaire cérébral; CHADS₂ : score de risque annuel d'AVC; FA : fibrillation auriculaire; FAV : fistule artério-veineuse; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; HAS-BLED : score de risque hémorragique annuel; HTA : hypertension artérielle; IC : insuffisance cardiaque; IMC : indice de masse corporelle; IPP : inhibiteur de la pompe à protons; M : moyenne; RVA : remplacement de la valve aortique; VG : ventricule gauche

^a Défini selon l'échelle de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis

^b Présence d'une hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine plus de 2 fois la normale associée à aspartate aminotransférase/alanine aminotransférase plus de 3 fois la normale)

Description des saignements non majeurs survenus à la suite de l'intervention coronarienne

Neuf patients ont subi au moins un saignement non majeur cliniquement significatif; deux d'entre eux en ont eu deux (voir annexe). L'origine de ces saignements était principalement gastro-intestinale (rectorragies, hémoptysie, méléna, adhérences sur subocclusion, ulcère duodénal), vaginale et

Tableau II. Caractéristiques de l'angioplastie coronarienne^a

Caractéristique de l'intervention	Résultats (n = 40)
Contexte intervention ^b , n (%)	
STEMI	2 (5)
NSTEMI	16 (40)
Angine instable	15 (38)
Angine stable	7 (18)
Revascularisation ^b , n (%)	
Complète	20 (50)
Incomplète	18 (45)
Non précisée au dossier	2 (5)
Nombre de tuteurs par patient ^b , n (%)	
0	1 (3)
1	13 (33)
2	13 (33)
3	10 (25)
> 3	3 (8)
Sites tuteurs ^b , n (%)	
Interventriculaire antérieure	26 (32)
Coronaire droite	21 (26)
Circonflexe	15 (18)
Marginale	8 (10)
Interventriculaire postérieure	3 (4)
Tronc commun	3 (4)
Autres sites	6 (7)

Abréviations : NSTEMI : infarctus du myocarde sans élévation du segment ST; STEMI; infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

^a Dans le cas où il y a plus d'un épisode d'angioplastie coronarienne, le premier est présenté dans ce tableau

^b n = 82 tuteurs

Type de régime					
I	DTAP	DTAP	1 AP	1 AP	1AP
II	DTAP	DTAP	DTAP	DTAP	1AP
III	DTAP	DTAP	DTAP	DTAP	DTAP
IV	DTAP	DTAP ou 1 AP + AOD	DTAP ou 1 AP + AOD	1 AP + AOD	1 AP + AOD
V	TT	TT ou 1 AP + AOD	1 AP + AOD	1 AP + ACO	AOD
Jusqu'à	1 mois	3 mois	6 mois	1 an	Plus d'un an

Figure 1. Description des régimes de médicaments antithrombotiques prescrits à la suite d'une angioplastie coronarienne

Abréviations : AOD : anticoagulant oral direct; AP : antiplaquettaire; DTAP : double thérapie antiplaquettaire; TT : triple thérapie

cutanée (plaie, ecchymoses, trauma). En ce qui a trait aux médicaments antithrombotiques pris au moment de l'événement, quatre patients étaient sous triple thérapie, un sous association antiplaquettaire et anticoagulant et quatre sous DTAP. Le temps médian entre le jour de l'intervention et l'événement hémorragique est de 60 jours, avec des valeurs allant de 0 à 720 jours (voir annexe).

Description des angioplasties coronariennes supplémentaires chez les patients qui ont eu des événements coronariens subséquents à la première intervention

À la suite de l'intervention percutanée initiale, on a noté au moins un retour en hémodynamie pour sept patients, dont cinq pour lesquels une pose de tuteurs était nécessaire. Parmi ceux-ci, on comptait quatre cas de resténose. Deux patients ont également été adressés pour un pontage aortocoronarien (PAC). Aucun cas de thrombose de tuteur n'a été répertorié (annexe).

Comparaison des résultats avec les recommandations actuelles

Les patients ayant un régime avec anticoagulant à la suite de l'intervention coronarienne (16/40) se sont fait prescrire soit une triple thérapie durant un à trois mois, suivie d'une association antiplaquettaire et anticoagulant pour un an et de l'anticoagulant seul par la suite (régime V), soit une DTAP pour un à trois mois, suivie d'un antiplaquettaire et de l'anticoagulant pour un an et de l'anticoagulant seul par la suite (régime IV). Ces deux régimes sont représentés à parts égales (8/16 pour chacun). Ainsi, nous avons la moitié des patients sous anticoagulant qui se sont fait prescrire un régime suivant les recommandations actuelles. Pour ce qui est de l'autre moitié, la conduite privilégiée peut s'expliquer par la détermination du risque hémorragique supérieur au risque thromboembolique et/ou au risque coronarien, justifiant une DTAP pour une durée supérieure.

Discussion

Jusqu'à présent, à notre connaissance, aucune étude ne s'est penchée sur l'utilisation des antiplaquettaires et des anticoagulants oraux à la suite d'une angioplastie coronarienne dans la population hémodialysée chronique et connue pour FA. Des auteurs ont examiné l'impact de l'IRC sur les saignements majeurs et la mortalité de toutes causes chez 166 patients anticoagulés (104 pour FA) ayant subi une intervention coronarienne percutanée⁷. Ils en sont venus à la conclusion que l'IRC était un facteur de risque indépendant de saignement majeur (Rapport de risque [RR] = 3,44; $p = 0,004$) et de mortalité (RR = 3,5; $p = 0,003$). À leur avis, il serait donc préférable d'éviter la triple thérapie chez ces patients. Si celle-ci est vraiment nécessaire, ils recommandent d'en limiter le plus possible la durée et de favoriser l'association de clopidogrel et d'un anticoagulant. Par contre, il ne s'agissait pas d'une population atteinte d'insuffisance rénale terminale sous suppléance rénale. En effet, la fonction rénale moyenne des patients admis dans l'étude était de 48 mL/min⁷.

Les recommandations de la Société canadienne de cardiologie émises en 2018 ont intégré les nouvelles données

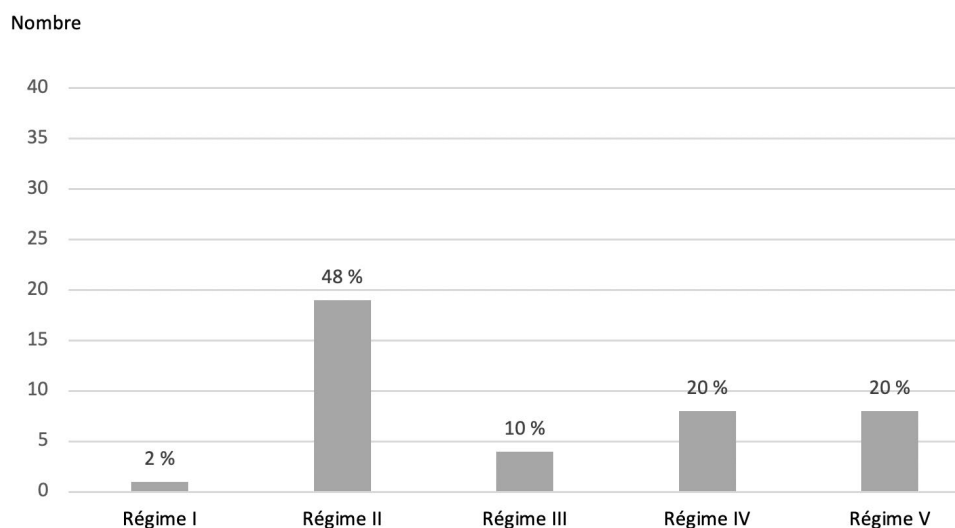


Figure 2. Nombre de patients et pourcentage selon le régime de médicaments antithrombotiques prescrits

probantes depuis 2013 sur l'optimisation de l'utilisation des antiplaquettaires dans diverses situations³. Dans le sous-groupe de patients qui présentent de la FA et dont l'état nécessite une angioplastie coronarienne, en l'absence de documentation claire permettant de déterminer le meilleur régime thérapeutique pour prévenir la thrombose de tuteur ainsi que l'AVC thromboembolique, un régime composé d'une double thérapie antiplaquettaire et d'un anticoagulant est communément utilisé. Des analyses issues des principales études menées avec les AOD en FA (RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE et ENGAGE-TIMI) révèlent une augmentation de 30 à 60 % des saignements chez les patients qui ont reçu un AOD et un antiplaquettaire⁸. Une étude

danoise a également permis d'observer plus de saignements majeurs et fatals avec l'association AAS et warfarine. De plus, la triple thérapie AAS, warfarine et clopidogrel présentait trois fois plus de risques de saignements que la warfarine seule⁸. La Société canadienne de cardiologie propose des stratégies d'utilisation en lien avec le nombre de molécules, leur dose et leur durée d'emploi, dans le but d'aider les cliniciens à atteindre l'équilibre des risques ischémiques et hémorragiques du patient avec FA qui doivent subir une angioplastie coronarienne³.

L'étude AUGUSTUS a tenté de déterminer le traitement antithrombotique optimal chez les patients avec FA qui souffrent d'un infarctus du myocarde ou chez lesquels une angioplastie coronarienne est programmée¹⁰. Celle-ci nous révèle que les patients traités par un inhibiteur P2Y12 et l'apixaban avaient moins de saignements et qu'il n'y avait pas de différence significative avec les régimes warfarine en ce qui concerne les événements ischémiques. De plus, la triple thérapie avec un anticoagulant et de l'AAS augmente les risques de saignements sans diminuer les risques thrombotiques. Par contre, les patients avec IRC terminale ont été exclus de cette étude¹⁰.

L'étude ENTRUST AF-PCI a évalué l'association édoxaban et clopidogrel, comparativement à une triple thérapie par warfarine chez les patients avec FA qui ont subi une angioplastie coronarienne. Celle-ci a alors démontré que l'association édoxaban et clopidogrel est non inférieure à une triple thérapie à base de warfarine en ce qui a trait aux événements ischémiques et hémorragiques³⁸. Il s'agit de la première étude où un AOD ne démontre pas de supériorité par rapport à la warfarine pour les saignements. Les patients avec IRC terminale ont été exclus de l'étude, la dose d'édoxaban a été réduite à 30 mg chez les patients avec une fonction rénale entre 15 et 50 mL/min.

Comme mentionné, il n'existe pas de documentation sur l'utilisation des médicaments antithrombotiques dans la population à l'étude dans le cadre de ce projet, soit la population hémodialysée. Il est difficile d'extrapoler et d'appliquer les données dont nous disposons actuellement

Tableau III. Types d'événements survenus à la suite de l'angioplastie coronarienne

Événement	Résultats
Mortalité de toutes causes, <i>n</i> (%)	18 (45)
Mortalité cardiovasculaire ^a , <i>n</i> (%)	2 (11)
Patients ayant eu au moins une hospitalisation de toutes causes, <i>n</i> (%)	27 (68)
Patients ayant eu au moins un événement cardiaque ^b , <i>n</i> (%)	17 (43)
Patients ayant eu au moins un saignement majeur ^c , <i>n</i> (%)	6 (15)
Patients ayant eu au moins un saignement non majeur cliniquement significatif ^c , <i>n</i> (%)	9 (23)
Patients ayant reçu au moins un culot ^d , <i>n</i> (%)	11 (28)
Patients ayant eu au moins un saignement mineur ^c , <i>n</i> (%)	7 (18)
Patients qui ont eu besoin d'au moins une autre angioplastie coronarienne, <i>n</i> (%)	7 (18)

^a Événement de mortalité dont la cause est officiellement de nature cardiovasculaire. Aucune cause non cardiovasculaire (p. ex., cancer) n'a été décelée

^b Présence de symptômes d'ischémie ou de changements à l'électrocardiogramme, avec changement significatif des valeurs des biomarqueurs cardiaques (troponines préférablement)

^c Défini selon l'échelle International Society of Thrombosis and Hemostasis

^d À la suite de l'événement hémorragique

à ces sujets, et ce, pour plusieurs raisons. Premièrement, les patients hémodialysés ont un risque coronarien et thromboembolique plus grand. En effet, on retrouve chez ces personnes des niveaux plus élevés de plusieurs facteurs procoagulants (thrombine-antithrombine III, ibriopeptide A, D-dimère, facteur de Von Willebrand, fibrinogène, activateur du plasminogène, etc.) et un faible niveau de facteurs contribuant à limiter le processus de coagulation (antithrombine III). Il s'agit également d'une population dans laquelle on retrouve plus de dommages endothéliaux et d'athérosclérose. De plus, les patients hémodialysés ont une fonction endothéliale altérée par la dialyse¹¹. Puisque les patients inclus dans ce projet présentent également de la FA, cela ajoute aux facteurs de risque thromboembolique.

Deuxièmement, ces patients sont également à très haut risque de saignements. En effet, on retrouve des interactions anormales au niveau de leurs vaisseaux sanguins ainsi que plusieurs facteurs contribuant à l'anomalie d'adhésion et d'agrégation plaquettaire (hormone parathyroïde élevée, cytokines inflammatoires, production de globules rouges réduite, toxines produites par l'ischémie, etc.). En plus des problèmes hémostatiques, l'anticoagulation intermittente du circuit de dialyse et la pharmacocinétique altérée des médicaments antithrombotiques contribuent également à l'augmentation du risque de saignements. Sans oublier la tendance chez ces patients à subir plus souvent des interventions médicales susceptibles de se compliquer (chirurgies, angioplasties, etc.)¹².

Troisièmement, quand vient le temps d'évaluer les risques thromboemboliques et hémorragiques chez ces patients, il n'y a pas de score validé pour eux. En effet, la plupart des scores existants ne tiennent pas compte de la fonction rénale dans son entièreté en tant que facteur de risque de saignements. De plus, plusieurs autres facteurs de risque de saignements présents chez les patients avec IRC ont été définis à partir des valeurs de patients avec une fonction rénale normale. Pour l'instant, le score HAS-BLED serait celui qui aurait la meilleure valeur prédictive pour les patients avec IRC¹³. L'organisme KDIGO a émis des recommandations quant au contenu que devrait avoir un score bien adapté aux patients avec IRC. Celles-ci reposent principalement sur l'ajout de la fonction rénale et de l'hémoglobine dans le calcul du pointage et sur la diminution de la valeur pour l'HTA à 130/80 mmHg¹³. À la lumière de tout ceci, nous devons garder en tête que ces patients sont à plus haut risque de faire des événements coronariens, cardioemboliques et hémorragiques que la population générale. Toutefois, nous n'avons pas d'outil valide pour comparer ces risques et déterminer une conduite optimale pour l'utilisation des antiplaquettaires et de l'anticoagulation orale.

Ainsi, si on compare les résultats de cette étude avec les recommandations actuelles, on remarque une tendance parallèle à celles-ci, avec des déviations justifiées. Ce choix de stratégie pourrait s'apparenter à la recommandation des lignes directrices canadiennes de réduire la dose de l'anticoagulant oral (rivaroxaban et dabigatran). Par contre, puisque ces molécules sont à ce jour contre-indiquées chez les patients en insuffisance rénale terminale, les cliniciens ont dû ajuster leur régime thérapeutique en conséquence. Presque la totalité de nos patients était sous warfarine. La réduction de la cible à 2,0-2,5 a été citée à quelques reprises

dans les rapports des cardiologues pour les patients qui ont bénéficié du régime V; ce qui pourrait être interprété comme étant une réduction de dose. On remarque aussi que la majorité des patients sous triple thérapie avait une indication supplémentaire d'anticoagulation (valve mécanique, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, etc.). De plus, aucun patient n'a reçu une triple thérapie pour une période inférieure à un mois.

Il est à noter qu'au moment de la collecte de données, il y avait un patient sous apixaban et quatre autres pour lesquels on avait opté pour cette molécule à la suite de l'intervention. Cette approche fait suite à une publication d'auteurs qui ont rassemblé les données d'utilisation de l'apixaban chez les patients avec IRT et les hémodialysés atteints de FA aux États-Unis ($n = 25\,523$)¹⁴. Les auteurs ont rapporté moins de saignements majeurs (30 %) et une efficacité similaire chez les utilisateurs d'apixaban en comparaison avec la warfarine. De plus, il n'y avait aucune différence entre les deux dosages (2,5 et 5 mg deux fois par jour) pour les saignements majeurs gastro-intestinaux et intracrâniens. Par contre, ils ont observé une incidence plus faible d'AVC ischémique, d'embolie systémique et de décès avec la dose complète (5 mg deux fois par jour); ce qui laisse penser que le fait d'être en hémodialyse ne serait pas un facteur suffisant pour réduire la dose¹⁴. Notons aussi que, dans cette étude, l'incidence de saignements était tout de même plus élevée dans les deux groupes que dans l'étude ARISTOTLE¹⁴. Contrairement aux résultats de cet article, certains experts suggèrent d'utiliser d'emblée la dose réduite chez les hémodialysés. En effet, des données pharmacocinétiques récentes sont en faveur d'une concentration supratherapeutique avec une dose de 5 mg deux fois par jour, ce qui va à contresens de ce que l'article semble indiquer¹⁴⁻¹⁶. Une méta-analyse récente a évalué l'anticoagulation orale chez les patients hémodialysés. Celle-ci a révélé que l'anticoagulation orale ne diminuait pas significativement le risque d'AVC ou d'événement thromboembolique. De plus, la warfarine, le dabigatran et le rivaroxaban étaient associés à une augmentation significative du risque de saignements majeurs, contrairement à l'apixaban. On a également fait état d'une diminution significative de la mortalité chez les patients sous apixaban 5 mg deux fois par jour¹⁷. La Food and Drug Administration américaine a approuvé l'utilisation de cette molécule à la dose de 5 mg deux fois par jour chez les patients hémodialysés¹⁸. Elle représente maintenant le quart des prescriptions d'anticoagulants oraux chez les hémodialysés aux États-Unis. L'American Heart Association a récemment publié une mise à jour des recommandations sur la gestion des patients atteints de FA. Dans celles-ci, elle positionne maintenant l'apixaban comme une option raisonnable pour l'anticoagulation chez les patients sous hémodialyse¹⁸. Cette évaluation favorable repose toutefois sur des données de faible qualité (une étude de dose unique avec 10 patients), et l'apixaban demeure contre-indiqué chez les patients avec une fonction rénale inférieure à 25 mL/min.

L'étude RENAL-AF a évalué l'apixaban comparativement à la warfarine chez les patients hémodialysés. L'étude a été interrompue en raison d'un faible taux d'inclusion et d'un faible échantillonnage. Les résultats n'ont pas montré de différence significative quant aux saignements majeurs ou cliniquement non majeurs (31,5 % groupe apixaban *vs*

25,5 % groupe warfarine). Par ailleurs, le taux d'AVC n'est pas statistiquement différent (2,4 % *vs* 2,8 %). Aucune différence quant à la mortalité n'a été détectée. De plus, le temps dans l'intervalle thérapeutique des patients sous warfarine était de 44 %, ce qui témoigne de la difficulté à obtenir une anticoagulation optimale et sécuritaire avec la warfarine chez ces patients¹⁸.

Concernant le dabigatran et le rivaroxaban, quelques études ont évalué ces molécules dans la population hémodialysée^{17,19-21}. Les auteurs suggèrent d'être prudent, car on a remarqué une augmentation de l'utilisation de ces deux molécules chez ces patients malgré les avis de précaution de la Food and Drug Administration. Les résultats indiquent une augmentation de la morbidité et de la mortalité due à des saignements en comparaison avec la warfarine²².

Pour ce qui est de la warfarine, aucune étude comparative à répartition aléatoire n'a non plus évalué cette molécule chez les patients hémodialysés avec FA. Étant donné son élimination hépatique, sa liaison aux protéines plasmatiques et le suivi des niveaux d'anticoagulation, la warfarine était l'anticoagulant le plus utilisé et le seul à être recommandé dans cette population²⁶. Par contre, les dernières données d'utilisation dans cette population laissent entrevoir un manque d'efficacité et une augmentation potentielle du risque d'AVC ischémique^{16,17,21,25-27}. De plus, elles ont démontré une incidence plus élevée de saignements (intracrâniens, AVC hémorragiques, etc.)²⁶. Le suivi du rapport normalisé international est également plus difficile, car ces patients sont beaucoup moins souvent dans l'intervalle thérapeutique²⁶. D'ailleurs, le temps dans l'intervalle thérapeutique moyen des patients sous warfarine dans cette étude était de 63 % (30-96 %), ce qui est considéré comme labile²³. On observe aussi plus de calciphylaxie chez ces patients, car la warfarine interfère avec la vitamine K, essentielle à l'activation de l'enzyme carboxylase glutamine Y. Cette enzyme est nécessaire à l'activation de la protéine G1a qui inhibe la calcification vasculaire²⁶. Cela pourrait peut-être alors expliquer l'incidence augmentée d'AVC chez les patients sous warfarine²⁶. La calcification peut aussi exposer le patient à de graves infections et à un plus haut risque de mortalité. Une revue rétrospective ayant évalué l'impact du remplacement de la warfarine par l'apixaban chez 20 hémodialysés qui présentaient de la calciphylaxie a permis de noter une amélioration clinique des lésions et de la douleur associée, en plus d'une efficacité antithrombotique similaire²⁸. Des données ont également démontré que la warfarine peut induire des saignements microglomérulaires induisant une obstruction tubulaire et des maladies rénales²⁶. Ce phénomène est particulièrement important dans la population hémodialysée puisque le maintien d'une certaine fonction rénale résiduelle peut conférer des bénéfices quant à la mortalité²⁸. Les récentes méta-analyses des données observationnelles réalisées avec les anticoagulants oraux ont conclu qu'il n'y avait pas d'association significative entre la warfarine et la réduction des AVC cardio-emboliques, mais elles ont établi une différence significative entre la warfarine et l'augmentation de l'incidence des saignements. En lien avec ceux-ci, on observait alors 20 événements pour 100 patients avec apixaban, 23 à 36 avec la warfarine, 68 avec le rivaroxaban et 83 avec le dabigatran^{6,15,23,25}.

Les résultats de notre étude révèlent que 60 % des patients n'étaient pas anticoagulés malgré la présence de FA. Bien que chaque patient soit différent, cela démontre tout de même une certaine tendance chez les cliniciens de L'Hôtel-Dieu de Québec à évaluer que les risques hémorragiques sont supérieurs aux risques emboliques. De plus, parmi les patients anticoagulés, une grande proportion (62,5 %) avait une indication et/ou des facteurs de risque thromboemboliques supplémentaires par rapport à la FA (valve mécanique, embolie pulmonaire récidivante, thrombose veineuse profonde, thrombose de fistule artério-veineuse, AVC, néoplasie, thrombus dans le ventricule gauche).

Pour ce qui est des événements survenus pendant l'étude, aucun AVC n'a été observé, ce qui est rassurant quand on sait que 60 % des patients n'étaient pas anticoagulés. De plus, aucune thrombose de tuteur n'a été relevée. Cela démontre que nos patients ont été bien couverts par les traitements antiplaquettaires. Plus de la moitié des sujets a reçu une DTAP pour minimalement un an. On remarque qu'il y a autant de saignements majeurs chez les patients avec ou sans anticoagulant oral. Par contre, on compte une plus grande proportion de saignements non majeurs mais cliniquement significatifs chez les patients avec anticoagulant oral. On remarque que, dans la majorité des cas, ces événements hémorragiques ont entraîné une modification du régime antithrombotique, soit principalement le retrait ou la diminution de la dose de l'anticoagulant oral ou la cessation d'un antiplaquettaire.

Avec le suivi des événements, on compte maintenant 65 % des patients qui ne sont plus anticoagulés. On voit alors une certaine tendance à éviter l'anticoagulation le plus possible. De plus, si celle-ci s'avère nécessaire (risque thromboembolique élevé, autre indication d'anticoagulation, etc.), la warfarine ne serait peut-être pas l'option idéale pour les raisons déjà discutées. Au début de la collecte, il y avait 15 patients sous warfarine et un patient sous apixaban. À la fin, on a relevé cinq patients sur 16 (31 %) sous apixaban et non sous warfarine. Par contre, des études supplémentaires sont nécessaires avant de statuer sur l'utilisation de l'apixaban dans cette population. Bien sûr, il reste encore des problèmes cliniques (p. ex., valve mécanique, thrombus apical) pour lesquels la warfarine est le seul anticoagulant oral qui puisse être utilisé.

Cette étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, la taille réduite de l'échantillon ne permet pas de généraliser les résultats. De plus, le fait d'inclure des patients d'un seul milieu peut avoir contribué à un biais de sélection. Un biais d'entrevue est aussi possible puisque les informations ont été colligées dans les dossiers antérieurs et qu'elles étaient issues des consultations de différents intervenants. Un biais d'information est également probable vu les données parfois manquantes dans les dossiers et la possibilité que les patients aient subi un épisode hémorragique ou ischémique dans un autre centre. Les outils des professionnels et leurs méthodes d'évaluation ont également pu varier. Nous avons aussi dû remonter jusqu'en 2015 pour avoir suffisamment de patients, ce qui peut avoir influé sur les résultats, car les pratiques étaient différentes et les recommandations actuelles n'étaient pas encore en vigueur. En continuité, la majorité des patients avec une triple thérapie avait une indication d'anticoagulation supplémentaire pour la FA, ce

qui donne moins de générabilité à ces résultats pour une population de patients hémodialisés avec FA seulement. Enfin, puisqu'il s'agit d'une étude de nature observationnelle, il n'est pas possible d'établir un lien causal entre les événements survenus et les types de régimes utilisés.

Pour les points forts de l'étude, mentionnons la méthode d'échantillonnage par série consécutive qui a permis de minimiser le biais de sélection. Le fait d'avoir recueilli les données dans les dossiers a également limité la possibilité d'un biais de rappel. L'utilisation du même outil de cueillette des données a aussi favorisé une procédure de collecte unifiée et, par conséquent, l'évitement d'un biais d'informations. Enfin, nous sommes d'avis que les résultats de cette étude pourront être utilisés pour la prise en charge des patients en postangioplastie coronarienne qui sont hémodialisés et présentent de la FA. Il serait donc adéquat que les cliniciens qui traitent une population similaire à celle de l'étude les appliquent.

Conclusion

En conclusion, le choix de la stratégie d'utilisation des antiplaquettaires et des anticoagulants oraux chez les patients hémodialisés qui ont subi une intervention coronarienne percutanée et présentent également de la FA est une problématique fréquente en clinique, pour laquelle nous manquons considérablement de données probantes. C'est une situation clinique très complexe qui demande une analyse rigoureuse du risque coronarien, embolique et hémorragique du patient. Plus de la moitié des sujets de cette étude n'était pas anticoagulée et a reçu une DTAP pour une durée d'un mois à un an. De plus, ceux qui étaient anticoagulés avaient, la plupart du temps, une indication et/ou des facteurs de risque thromboembolique supplémentaires. Lorsque le régime comprenait un anticoagulant oral, la moitié des patients a eu une cessation temporaire de cet anticoagulant durant la période de DTAP. Aucun événement

thromboembolique ni de thrombose de tuteur n'a été relevé. Par contre, 38 % des patients ont expérimenté au moins un saignement majeur ou non majeur, mais cliniquement significatif. Les événements hémorragiques survenus ont, la plupart du temps, engendré des modifications des régimes antithrombotiques. On établit donc à 50 % le pourcentage de patients qui se sont fait prescrire un régime selon les recommandations. Pour ce qui est des autres patients, les divergences avec les recommandations peuvent s'expliquer par leur risque hémorragique et/ou thrombotique plus élevé. Enfin, il serait intéressant de mener une étude dans plusieurs centres hospitaliers qui prennent en charge ce type de population afin d'avoir une meilleure généralisation des résultats et peut-être même d'en faire une étude prospective. Actuellement, deux autres études sont toujours en recrutement : AXADIA et AVK-DIAL. L'étude AXADIA évaluera l'apixaban comparativement à la warfarine chez les patients avec FA atteints d'IRT et/ou hémodialisés. Quant à l'étude AVK-DIA, elle comparera la warfarine à l'absence d'anticoagulation chez les patients hémodialisés.

Annexe

Cet article comporte une annexe; elle est disponible sur le site de *Pharmactuel* (www.pharmactuel.com).

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Analyse d'impact budgétaire d'une augmentation de la transplantation rénale au Québec. 2012. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/EtudeEconomique/INESSS_Analyse_impact_budgetaire_transplantation_renale.pdf (site visité le 19 février 2021).
2. Andrassy KM. Comments on «KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease». *Kidney Int* 2013;84:622-3.
3. Mehta SR, Baiey KR, Cantor WJ, Lordkipanidze M, Marquis-Gravel G, Robinson SD et coll. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology focused update of the guidelines for the use of antiplatelet therapy. *Can J Cardiol* 2018;34:214-33.
4. McCullough PA, Ball T, Cox KM, Assar MD. Use of oral anticoagulation in the management of atrial fibrillation in patients with ESRD: Pro. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:2079-84.
5. Azar RR, Prpic R, Ho KK, Kiernan FJ, Shubrooks SJ, Jr., Baim DS et coll. Impact of end-stage renal disease on clinical and angiographic outcomes after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2000;86:485-9.
6. Bansal N. Use of oral anticoagulation for patients with ESRD on hemodialysis with atrial fibrillation: Verdict 1. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:2093-4.
7. Manzano-Fernandez S, Marin F, Pastor-Perez FJ, Caro C, Cambronero F, Lacunza J et coll. Impact of chronic kidney disease on major bleeding complications and mortality in patients with indication for oral anticoagulation undergoing coronary stenting. *Chest* 2009;135:983-90.
8. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N et coll. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433-41.
9. Cavallari I, Patti G. Meta-Analysis comparing the safety and efficacy of dual versus triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2018;121:718-24.
10. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R et coll. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-24.
11. Massimiliano Migliori VC, Alessia Scatena, Vincenzo Panichi. Antiplatelets agents in hemodialysis. *Ital J Nephrol* 2016;11.
12. Burlacu A, Genovesi S, Goldsmith D, Rossignol P, Ortiz A, Kalra PA et coll. Bleeding in advanced CKD patients on antithrombotic medication – A critical appraisal. *Pharmacol Res* 2018;129:535-43.
13. Ravera M, Bussalino E, Paoletti E, Bellasi A, Di Lullo L, Fusaro M. Haemorrhagic and thromboembolic risk in CKD patients with non valvular atrial fibrillation: Do we need a novel risk score calculator? *Int J Cardiol* 2019;274:179-85.
14. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavne N, Schaubel DE, He K et coll. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138:1519-29.
15. Reed D, Palkimas S, Hockman R, Abraham S, Le T, Maitland H. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:291-8.
16. Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, Staubes BA. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with advanced chronic kidney disease. *Ann Pharmacother* 2018;52:1078-84.

17. Kuno T, Takagi H, Ando T, Sugiyama T, Miyashita S, Valentin N et coll. Oral anticoagulation for patients with atrial fibrillation on long-term hemodialysis. *J Am Coll Cardio* 2020;75: 273-85.
18. Writing Group M, January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE et coll. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2019;16:e66-e93.
19. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M et coll. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127: 634-40.
20. Muster H, Alcorn H, Jr. Rivaroxaban in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2016; 43:227-8.
21. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, De Pascalis A, Barbera V, Granata A et coll. Safety and effectiveness of rivaroxaban and warfarin in moderate-to-advanced CKD: real world data. *J Nephrol* 2018;31:751-6.
22. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015;131:972-9.
23. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S et coll. Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2888-99.
24. Bowie M, Valencia V, Perez-Alvarez I, Tran MH. Safety analysis of apixaban versus warfarin in patients with advanced kidney disease. *J Thromb Thrombolysis* 2018;46:246-52.
25. Hu A, Niu J, Winkelmayer WC. Oral anticoagulation in patients with end-stage kidney disease on dialysis and atrial fibrillation. *Semin Nephrol* 2018; 38:618-28.
26. Kalra PA, Burlacu A, Ferro CJ, Covic A. Which anticoagulants should be used for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation and severe chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018;27:420-5.
27. Lopes RD, Steffel J, Di Fusco M, Keshishian A, Luo X, Li X et coll. Effectiveness and safety of anticoagulants in adults with non-valvular atrial fibrillation and concomitant coronary/peripheral artery disease. *Am J Med* 2018;131:1075-85.
28. Garza-Mayers AC, Shah R, Sykes DB, Nigwekar SU, Kroshinsky D. The successful use of apixaban in dialysis patients with calciphylaxis who require anticoagulation: a retrospective analysis. *Am J Nephrol* 2018;48:168-71.
29. McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Garg M, Manley HJ. Benefits of aspirin and beta-blockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2002;144:226-32.
30. Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:201-8.
31. Teng R, Muldowney S, Zhao Y, Berg JK, Lu J, Khan ND. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in subjects on hemodialysis and subjects with normal renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:1141-8.
32. Nigwekar SU, Thadhani R. Long-term anticoagulation for patients receiving dialysis. *Circulation* 2018;138:1530-3.
33. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP et coll. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and under-
- going percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-15.
34. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D et coll. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: The ISAR-TRIPLÉ Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1619-29.
35. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P et coll. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34.
36. Piccini JP, Jones WS. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2018;378:486.
37. Lopes RD, Vora AN, Liaw D, Granger CB, Darius H, Goodman SG et coll. An open-Label, 2 x 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs vitamin K antagonist and aspirin vs placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Am Heart J* 2018;200:17-23.
38. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimnitz PE, Eckardt L et coll. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J* 2018;196:105-12.
39. Kerneis M, Talib U, Nafee T, Daaboul Y, Pahlavani S, Pitliya A et coll. Triple antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;60:524-30.
40. TSchopp M, Pfiffner P. MedCalX calculateur médical inc (2008) [Application mobile]. Disponible sur : <http://itunes.apple.com>.

Abstract

Objectives: To describe the strategies for using antiplatelet agents and oral anticoagulants postangioplasty in the subgroup of patients on long-term hemodialysis who have known atrial fibrillation/flutter at the Hôtel-Dieu de Québec; to compare the results with the latest Canadian recommendations on the use of antithrombotic drugs and to examine the adverse events and effects that occurred after the procedure.

Methodology: A longitudinal descriptive study with data collected retrospectively from February 2015 to March 2019. Data were collected on the patients' characteristics, coronary angioplasty, the strategies for using antiplatelet agents and oral anticoagulants, and the adverse events and reactions that occurred.

Results: Of 40 patients, eight (20%) were on triple therapy after the procedure. Another eight subjects (20%) were on a regimen that called for the resumption of the anticoagulant after 1 to 6 months of dual antiplatelet therapy. For the remaining 24 patients without anticoagulation, dual antiplatelet therapy was planned for 1 to 3 months (2%), 1 year (48%) or for life (10%). Eight of them (33%) had been anticoagulated before the procedure. Six patients (15%) experienced at least one major bleed and nine (23%) at least one clinically nonmajor bleed. No stent thrombosis or thromboembolic events were noted.

Conclusion: Half of the patients in this study were not anticoagulated after the procedure. Furthermore, only half of those who had been anticoagulated were prescribed a regimen in accordance with the current recommendations. Choosing the optimal antiplatelet therapy and anticoagulation therapy in this population is a complex clinical challenge for which we lack scientific evidence. The treatment options should be evaluated on an case-by-case basis.

Keywords: Anticoagulant, antiplatelet agent, atrial fibrillation, coronary angioplasty, end-stage renal failure, hemodialysis

Annexe

Revue d'utilisation des antiplaquettaires et des anticoagulants oraux à la suite d'une angioplastie coronarienne chez la population hémodialysée chronique et connue pour de la fibrillation auriculaire de l'Hôtel-Dieu de Québec du Centre hospitalier universitaire de Québec–Université Laval. *Pharmactuel* 2021;54:142-150.

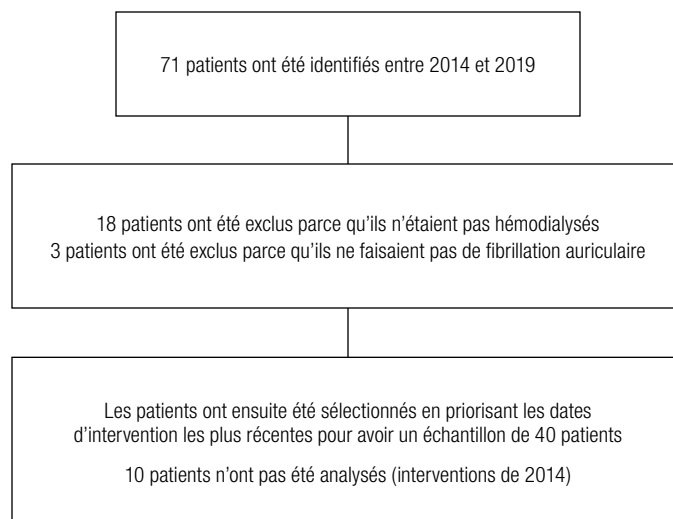


Figure 1. Procédure de sélection des sujets

Tableau I. Description des saignements majeurs survenus suite à l'intervention

Patient	Type de saignement	Valeur min Hb (g/L)	Culots transfusés (n)	Temps écoulé ^a	Médication ^b	Modification(s) ^c
1	Hématome inguinal post-intervention	64	3	0	TT	Non
2	Hémorragie digestive haute	51	8	30	DTAP	Non
2	Hémorragie digestive haute	59	3	60	DTAP	↓ durée DTAP à 90
3	Hématome fistule artérioveineuse	74	2	0	DTAP	Non
4	Intracrânien	100	0	1080	ACO + AP	Décès
5	Hémorragie digestive basse	80	2	300	ACO + AP	AP cessé
5	Hémorragie digestive basse	70	2	360	ACO + AP	AP cessé
6	Ischémie et perforation colique	77	4	0	DTAP	Décès

Abréviations : ACO + AP : anticoagulant et antiplaquettaire; DTAP : double thérapie antiplaquettaire; Hb : hémoglobine; TT : triple thérapie

^a Temps écoulé depuis l'hospitalisation de la première intervention, exprimé en jours

^b Médication antithrombotique prise au moment de l'événement

^c La modification au régime antithrombotique. Ceci signifie que les stratégies des traitements thrombotiques ont été modifiées à long terme et n'inclut pas la cessation des traitements antithrombotiques temporairement durant l'événement hémorragique

Tableau II. Descriptions des saignements cliniquement non majeurs survenus à la suite de l'intervention

Patient	Type de saignement	Valeur min Hb (g/L)	Culots transfusés (n)	Temps écoulé ^a	Médication ^b	Modification(s) ^c
1	Vaginal	73	1	15	TT	Décès
2	Adhérences subocclusion	68	1	120	AP+ACO	Non
3	Rectorragies	73	1	30	DTAP	Décès
4	Méléna	91	0	180	TT	1/2 AP cessé
4	Cutané	92	0	720	AP+ACO	↓ dose ACO
5	Méléna	81	0	15	DTAP	Non
6	Rectorragie	73	1	60	DTAP	Décès
7	Saignement abdominal	102	0	360	AP+ACO	↓ dose ACO
7	Hémoptysie	97	0	720	TT	1 AP cessé Δ warfarine → apixaban
8	Hématome membre supérieur	86	1	0	TT	ACO cessé
9	Ulcère duodénal	78	1	0	DTAP	Décision de ne pas anticoaguler

Abréviations : ACO + AP : Anticoagulant et antiplaquettaire; Δ : changement; DTAP : double thérapie antiplaquettaire; Hb : hémoglobine; TT : triple thérapie

^a Temps écoulé depuis l'hospitalisation de la première intervention, exprimé en jours

^b Médication antithrombotique prise au moment de l'événement

^c La modification au régime antithrombotique. Ceci signifie que les stratégies des traitements thrombotiques ont été modifiées à long terme et n'incluent pas la cessation des traitements antithrombotiques temporairement durant l'événement hémorragique

Tableau III. Description des procédures d'angioplastie coronariennes supplémentaires chez les patients qui ont eu des événements cardiaques subséquents à la première procédure

Patient	Mise tuteur	Interventions sur la/ les même(s) artère(s)	Resténose d'un/ des artères	Temps écoulé ^a	Médication ^b	Modification(s) ^c
1	Oui	Oui	Oui	360	AP + ACO	ACO cessé DTAP depuis 360 Reprise ACO ensuite
1	Non Référé pour PAC	NA	NA	270	DTAP	NA
1	Oui Car PAC refusé	Oui	Oui	270	DTAP	Reprise TT depuis 30 jours AP + ACO depuis 360 jours ACO ensuite
2	Non Référé pour PAC	Oui	Oui	420	DTAP	DTAP à vie
3	Oui	Oui	Oui	270	AP + ACO	Reprise TT à vie ↓ cible RNI à 2,5 au lieu de 3
3	Oui	Oui	Oui	360	AP + ACO	AP + ACO à vie
4	Oui	Non	Non	30	TT	↑ durée TT à 90 jours AP + ACO à vie ensuite
5	Non	NA	NA	420	1 AP	Pas de modifications
6	Oui	Oui	Oui	15	1 AP + ACO	Reprise TT à 90 jours 1 AP + ACO à vie ensuite
7	Oui	Non	NA	10	DTAP	DTAP à vie
7	Non	NA	NA	7	DTAP à vie	Non

Abréviations : ACO + AP : anticoagulant et antiplaquettaire; AP : antiplaquettaire; DTAP : double thérapie antiplaquettaire; NA : non applicable; PAC : pontage aorto-coronarien; TT : triple thérapie; x : pour

^a Temps écoulé depuis l'hospitalisation de la première intervention, exprimé en jours

^b Médication antithrombotique prise au moment de l'événement

^c La modification au régime antithrombotique. Ceci signifie que les stratégies des traitements thrombotiques ont été modifiées à long terme

Usage des médicaments potentiellement inappropriés chez les aînés admis aux urgences du Centre hospitalier universitaire de Limoges (France) : une comparaison entre les femmes et les hommes

Anne-Marie Carreau Boudreau¹, B.Sc., Caroline Sirois²⁻⁴, B.Pharm., M.Sc., Ph.D., Achille Tchalla⁵, MD, Ph.D., Marie-Laure Laroche⁶, MD, Ph.D.

¹Infirmière, Département des sciences infirmières, Université du Québec à Rimouski, Campus de Lévis, Lévis (Québec) Canada;

²Professeure agrégée, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

³Chercheuse, Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec, Québec (Québec) Canada;

⁴Chercheuse, VITAM - Centre de recherche en santé durable, Québec (Québec) Canada;

⁵Médecin, Département de médecine gériatrique du Centre hospitalier universitaire de Limoges, Limoges, France;

⁶Médecin, Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, Centre régional de pharmacovigilance, de pharmacoépidémiologie et d'information sur les médicaments, Centre hospitalier universitaire de Limoges, Limoges, France

Reçu le 28 octobre 2020; Accepté après révision par les pairs le 22 mars 2021

Résumé

Objectifs : Décrire et comparer les médicaments potentiellement inappropriés utilisés par les femmes et les hommes âgés lors de leur visite aux urgences du Centre hospitalier universitaire de Limoges (France).

Méthode : Nous avons réalisé une étude transversale rétrospective chez les aînés multimorbides de 75 ans et plus vus à l'urgence entre le 1^{er} février et le 20 avril 2017. Les médicaments et les associations potentiellement inappropriés ont été définis selon les critères de Laroche. Des analyses descriptives ont été réalisées en comparant les femmes et les hommes.

Résultats : Les 330 patients inclus dans l'étude (âge moyen : 87,9 ± 5,5 ans; 63 % femmes) consommaient en moyenne 7,7 ± 3,5 médicaments. Le tiers ($n = 110$) avait au moins un médicament potentiellement inapproprié. Les médicaments potentiellement inappropriés ($n = 140$) représentaient 5,5 % de la médication totale recensée ($n = 2563$). Parmi ceux-ci, les benzodiazépines étaient les plus fréquents (37 %). Les classes de médicaments potentiellement inappropriés ne différaient pas entre les sexes, mais davantage de femmes en consommaient deux ou plus (29 % *vs* 17 %, $p = 0,16$). Les associations potentiellement inappropriées étaient présentes chez 179 patients (54 %). Les plus fréquentes comprenaient l'association de deux médicaments anticholinergiques ($n = 92$). Les femmes étaient plus susceptibles que les hommes de recevoir des associations de médicaments anticholinergiques ($p = 0,05$).

Conclusion : La détection des médicaments potentiellement inappropriés pourrait enclencher un processus de révision pharmacologique et favoriser une vigilance supplémentaire au regard des effets indésirables potentiels et des associations inappropriées. Autant les femmes que les hommes âgés pourraient en bénéficier.

Mots clés : Aînés, critères de Laroche, comparaison hommes/femmes, médicaments potentiellement inappropriés, urgences

Introduction

L'âge avancé et la polymédication sont deux facteurs de risque fréquemment associés aux visites aux urgences^{1,2}. Un risque particulier d'hospitalisation peut entourer l'usage de médicaments potentiellement inappropriés (MPI)³. Un MPI se définit comme un médicament dont le rapport bénéfice/risque est défavorable ou dont l'efficacité est discutable par rapport à d'autres solutions thérapeutiques plus sûres⁴. Des associations de médicaments peuvent également

être inappropriées chez les personnes âgées, par exemple à cause du risque additif d'effet indésirable ou du mécanisme d'action contraire⁴. De nombreuses listes, comme les critères de Beers, STOPP/START ou les critères de Laroche, permettent aux professionnels de la santé de définir les MPI⁵⁻⁷.

L'usage des MPI est par ailleurs fréquent. Au Québec, un aîné sur deux vivant en communauté consomme au moins un MPI dans une année⁸. De même, une revue systématique d'études

Pour toute correspondance : Caroline Sirois, Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec (Local L2-28), Hôpital du Saint-Sacrement, 1050, chemin Sainte-Foy, Québec (Québec) G1S 4L8, CANADA; Téléphone : 418 682-7511 poste 84712; Courriel : caroline.sirois@pha.ulaval.ca

publiées entre 1990 et 2010, comprenant majoritairement des recherches conduites aux États-Unis (79 %), révélait que les proportions d'utilisation de MPI chez les personnes âgées vivant en communauté variaient entre 11,5 % et 62,5 % selon l'outil utilisé pour les dépister et la population étudiée⁹. De nombreuses études indiquent que la consommation de MPI est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, et ce, quels que soient le statut socioéconomique ou les comorbidités⁸⁻¹⁴. L'importance des MPI comme facteur de risque aux urgences pourrait ainsi dépendre du fait d'être un homme ou une femme : les différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques associées au sexe pourraient modifier les risques conférés par les MPI, alors que des différences de genre pourraient mener à une consommation de MPI différente selon, par exemple, la probabilité différente de consulter pour certains problèmes de santé.

En France, des études ont été réalisées dans un contexte national afin de définir les MPI les plus fréquemment consommés par la population française¹⁵⁻¹⁹. En 2011, Bongue et collaborateurs ont démontré dans une étude populationnelle que la prévalence de prescription des MPI chez les aînés de 75 ans et plus dans la région du Limousin (61,6 %) dépassait la prévalence nationale (53,5 %) et que les femmes consommaient davantage de MPI¹⁷. Toutefois, la documentation spécifique sur la consommation des MPI chez les hommes et les femmes de 75 ans et plus demeure peu étayée en France, particulièrement dans le contexte des urgences.

Or, l'identification des MPI est primordiale à l'urgence pour déterminer si l'événement clinique conduisant aux urgences ne serait pas d'origine médicamenteuse, et pour optimiser la prise en charge pharmacologique. Par leur rôle clé en première ligne et de proximité avec la clientèle, les infirmières seraient dans une situation privilégiée pour entreprendre des démarches auprès des populations âgées lorsqu'elles constatent des MPI. Toutefois, elles peinent à exercer leur rôle de surveillance pharmacologique des médicaments faute, notamment, de connaissances suffisantes en pharmacologie²⁰.

L'objectif du projet est donc d'évaluer si l'usage des MPI diffère entre les femmes et les hommes âgés vus à l'urgence, afin que les professionnels œuvrant aux urgences, dont les infirmières, accordent une plus grande attention à la présence de ces médicaments à haut risque d'iatrogénie.

Méthode

Sources de données et population à l'étude

Une étude transversale rétrospective a été menée sur les dossiers des patients pris en charge au sein de l'unité de médecine d'urgence de la personne âgée (MUPA) du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Limoges (France) entre 1^{er} février et le 20 avril 2017. L'équipe de la MUPA est composée d'infirmières, de gériatres et d'une travailleuse sociale. Ces professionnels travaillent en étroite collaboration pour optimiser la prise en charge de la personne âgée dans le milieu des urgences et améliorer son orientation future. Cette équipe prend en charge les patients qui lui sont adressés par l'urgentiste et répondent aux critères de présélection initiaux (présentés ci-dessous). Sur le plan pharmacologique, le pharmacien, qui n'est pas rattaché à la MUPA, peut intervenir pour réaliser une conciliation

médicamenteuse, permettant de recenser tous les médicaments prescrits et en automédication que pourrait prendre la personne âgée, et de faire un bilan de l'observance médicamenteuse. Ce processus est réalisé majoritairement lors de l'hospitalisation pour tous les patients admis, mais peut s'appliquer à l'urgence si des problématiques sont recensées côté pharmacologique par l'équipe interdisciplinaire. Ainsi, l'engagement du pharmacien est indépendant des soins prodigués aux urgences, à moins d'une demande de consultation de la part du gériatre de la MUPA. Par ailleurs, le pharmacien effectue peu d'analyses et de recommandations. L'infirmière est chargée d'une évaluation du contexte socioenvironnemental et du bilan d'autonomie fonctionnelle, et elle doit rechercher les facteurs de fragilité et de risque de chutes. Quant au gériatre, il réalise une évaluation clinique gériatrique globale, en tenant compte du bilan médicamenteux et de l'évaluation de l'infirmière pour adapter la thérapeutique.

Les critères de sélection des patients inclus dans l'étude étaient les suivants : Les patients de la MUPA répondant aux critères de présélection pour la prise en charge initiale (âge de 75 ans et plus; présence d'au moins deux pathologies et pronostic vital non engagé pendant la prise en charge) devaient avoir une liste des médicaments complète relative aux traitements pris quotidiennement au domicile et portée au dossier par le professionnel effectuant l'anamnèse de la visite aux urgences et l'historique de santé du patient (excluant les ajouts/modifications effectués par les urgentistes et les professionnels de la MUPA).

Les données sociodémographiques et les dates des passages aux urgences ont été extraites du registre des données de la MUPA. La collecte des données a été effectuée par l'étudiante responsable. Le dossier électronique a permis de recueillir les données individuelles des patients pris en charge, dont l'anamnèse et les interventions médicales effectuées, ainsi que les notes et les évaluations infirmières, les informations relatives à la prise des médicaments et à l'observance médicamenteuse. Les données portant sur les médicaments ont été colligées par l'étudiante responsable dans le dossier électronique des patients grâce au logiciel Urgences Qualité (nom, dose, fréquence et voie d'administration), à partir des données collectées au début de l'anamnèse, lors de l'épisode de soins aux urgences. Tous les professionnels de la MUPA ont accès à ce logiciel et tiennent ainsi à jour le dossier informatisé du patient lors de l'épisode de soins. Les dossiers qui comportaient des données partielles sur les médicaments (p. ex., absence de posologie, généralités thérapeutiques non spécifiques telles que « aérosols ») étaient exclus. Les médicaments dits « au besoin » ont été inclus dans la liste des médicaments pris par le patient. Les dossiers avec mention de suivi ou d'avis étaient exclus, puisque la prise en charge par la MUPA n'était pas terminée avant le transfert dans une autre unité ou avant la sortie des urgences. Les visites subséquentes des patients aux urgences durant la période étudiée ont été exclues (figure 1).

Variables à l'étude

Les médicaments recensés ont été déterminés d'après la classification Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)²¹. La *Liste de médicaments potentiellement inappropriés à la pratique médicale française* (ou critères de Laroche) a été

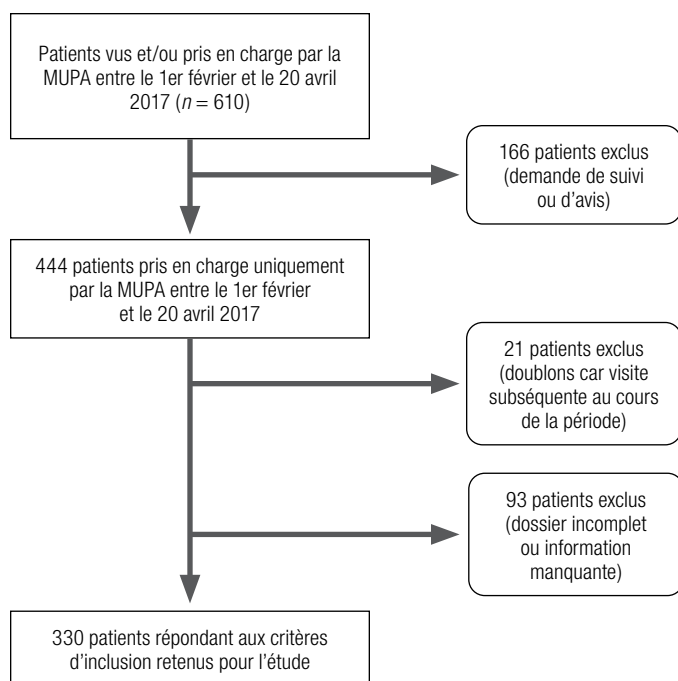


Figure 1. Processus de sélection des patients pris en charge par l'équipe de la MUPA du 1er février au 20 avril 2017

Abréviations : MUPA : médecine d'urgence de la personne âgée

utilisée pour définir les MPI et les associations potentiellement inappropriées⁷. La liste comporte 25 critères qui visent des classes pharmacologiques ou des médicaments seuls, de même que neuf critères qui correspondent à des associations pharmacologiques inappropriées ou tenant compte d'une comorbidité présente. Nous avons ainsi défini :

1) *MPI* : tout médicament figurant sur la *Liste de médicaments potentiellement inappropriés à la pratique médicale française*, élaborée en 2007⁷. Les critères de Laroche ont été utilisés en raison de leur cohérence face au contexte de la population étudiée. Bien que d'autres outils existent, les critères de Laroche sont mieux adaptés à la réalité pharmacologique des patients à l'étude^{5,6}. Un médicament « au besoin » était considéré comme un MPI s'il apparaissait dans la liste. Ces données ont été colligées par Anne-Marie Carreau Boudreau avec l'aide de Caroline Sirois et de Marie-Laure Laroche dans les situations cliniques plus complexes. Une externe en pharmacologie était également disponible pour collaborer en cas de besoin.

2) *Association potentiellement inappropriée* : combinaisons de médicaments identifiées conjointement ou utilisation de médicaments en conjonction avec un problème de santé précisé sur la *Liste de médicaments potentiellement inappropriés à la pratique médicale française*⁷.

Analyses statistiques

Des analyses descriptives ont été réalisées pour décrire la population à l'étude et caractériser l'usage des MPI et des associations potentiellement inappropriées. Des moyennes et des écart-types (ET), de même que des proportions ont été calculés. Pour comparer les femmes et les hommes, des tests T de Student et des tests de chi-carré ou des tests exacts de Fisher (pour les effectifs de ≤ 30 patients) ont été réalisés. Le

seuil de signification statistique des analyses a été fixé à 0,05. Aucune correction n'a été apportée pour les comparaisons multiples. Les analyses ont été réalisées grâce aux logiciels SPSS^{MD} et SAS^{MD} ainsi qu'Excel^{MD}.

Considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche de l'Université du Québec à Rimouski (CER-96-710). L'analyse des données reprend des processus similaires dans lesquels le Centre de pharmacovigilance de Limoges et le CHU de Limoges se sont déjà engagés. Selon la Loi Santé du 26/1/2016 avec décret n°2016-994 du 20/7/2016 sur l'échange et le partage d'informations entre professionnels de santé, l'accord du patient est implicite du moment qu'il est pris en charge par un professionnel de santé.

Résultats

Au total, 610 patients ont été recensés au cours de la période étudiée et 330 répondant aux critères ont été inclus dans l'étude (Figure 1). L'âge moyen de la population étudiée était de 87,9 ans (ET $\pm 5,5$) et les femmes ($n = 208$) représentaient 63 % de l'ensemble. Les femmes et les hommes présentaient un nombre similaire d'antécédents médicaux, avec 5,1 et 5,3 antécédents respectivement ($p = 0,48$). Les maladies cardiovasculaires étaient les antécédents les plus nombreux (85 %), suivies des chutes durant l'année précédant la visite à l'urgence (68 %). Les hommes présentaient plus d'antécédents oncologiques et pulmonaires que les femmes, alors que ces dernières présentaient davantage d'antécédents psychiatriques (tableau I).

Les motifs de visite aux urgences les plus fréquents étaient ceux d'origine fonctionnelle, comprenant notamment les chutes (38 %), suivis des problèmes cardiovasculaires (13 %). Les hommes consultaient les urgences plus fréquemment pour des motifs d'origine sociale que les femmes ($p = 0,04$). Une proportion de 70 % des patients a été hospitalisée à la suite de leur prise en charge aux urgences.

En moyenne, la population à l'étude prenait 7,8 médicaments différents (femmes : 7,8 [$\pm 3,7$]; hommes : 7,8 [$\pm 3,7$]; $p = 0,91$). Une proportion de 87 % des hommes recevait au moins cinq médicaments quotidiennement comparativement à 83 % des femmes ($p = 0,35$). Le tableau II présente la consommation des MPI en fonction du sexe. Seuls les critères pour lesquels au moins un médicament a été répertorié sont présentés. Au total, 140 MPI ont été répertoriés dans les profils pharmacologiques de la population à l'étude, ce qui représentait 5,5 % de toute la médication quotidienne consommée. Les deux sexes prenaient sensiblement les mêmes catégories de MPI. Une proportion de 33 % des patients consommait au moins un MPI (femmes : 33 %; hommes : 34 %; $p = 0,75$). La moyenne de consommation était de 1,3 $\pm 0,5$ MPI par patient, sans différence entre les femmes (1,3 $\pm 0,6$) et les hommes (1,2 $\pm 0,4$) ($p = 0,08$). Toutefois, les hommes ne prenaient pour la plupart qu'un seul MPI (83 %), alors que les femmes étaient plus susceptibles de recevoir deux MPI ou plus (29 % *vs* 17 %), bien que le résultat ne soit pas statistiquement significatif ($p = 0,16$).

Parmi les 140 MPI répertoriés au total, les classes dans lesquelles on détectait le plus de MPI étaient les benzodiazépines (37 %), les inhibiteurs des canaux calciques

à action immédiate (11 %), les antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques (11 %) et les antihistaminiques H1 (11 %). Les benzodiazépines (tous types confondus) représentaient 3 % de la médication totale. Les benzodiazépines à longue durée d'action étaient la classe pharmacologique la plus souvent rencontrée parmi les MPI recensés. De fait, plus des deux tiers des benzodiazépines recensées (66 %) étaient

considérés comme potentiellement inappropriés. À la différence des critères de Beers, ce ne sont pas toutes les benzodiazépines qui sont considérées comme inappropriées selon les critères de Laroche^{5,7}. Celles qui comportent une longue demi-vie (≥ 20 h) sont jugées inappropriées, mais les autres benzodiazépines dépendent de la posologie prescrite. Les MPI individuels les plus fréquemment observés étaient le bromazépam ($n = 17$) suivi de la nicardipine ($n = 16$).

Le tableau III présente les associations médicamenteuses potentiellement inappropriées. Seuls les critères pour lesquels des données étaient accessibles sont présentés. Au total, 179 patients (54 %) de la population étudiée présentaient des associations jugées potentiellement inappropriées, soit 108 femmes (51,9 % de toutes les femmes) et 71 hommes (58,2 % de tous les hommes) ($p = 0,27$). Parmi ces 179 patients, 92 avaient des associations de médicaments anticholinergiques (51 %). Un patient pouvait présenter plus d'une association médicamenteuse potentiellement inappropriée. Ainsi, parmi ces 179 patients, un total de 217 associations a été répertorié.

Discussion

Les aînés de notre étude étaient exposés à un nombre important de médicaments, et une proportion significative d'entre eux utilisait des MPI et des associations potentiellement inappropriées. Il existait peu de différences entre les femmes et les hommes quant à la consommation de MPI. Les benzodiazépines à longue durée d'action étaient la classe pharmacologique de MPI la plus fréquemment observée.

La moyenne quotidienne de 7,8 médicaments dans notre étude rejoint les observations de Duco et collaborateurs. En effet, dans cette étude, la moyenne de consommation de médicaments se situait à 7,7 pour les aînés français vivant en maison de retraite et à 8,7 chez les aînés vivant dans la communauté²². La consommation de médicaments en France semble légèrement plus élevée que celle rapportée par les données canadiennes, où le nombre de médicaments différents prescrits aux aînés se chiffrait à 7,11 en 2011 et à 6,9 en 2016²³. Toutefois, les données canadiennes incluaient les aînés de 65 ans et plus, comparativement aux données françaises qui se basaient sur une population de 75 ans et plus. L'âge pourrait ainsi expliquer en partie la différence observée, puisque l'âge avancé est associé à une consommation plus grande de médicaments²⁴.

Le tiers des patients ayant été pris en charge par la MUPA présentait au moins un MPI dans son profil pharmacologique et 54 % d'entre eux présentaient des associations potentiellement inappropriées selon les critères de Laroche. Ces résultats se comparent à d'autres données françaises. Parmi les données recueillies en 2007-2008 par Bongue et collaborateurs (2011) lors d'une étude transversale nationale portant sur les MPI prescrits aux aînés français de 75 ans et plus, issues de la banque de données nationales de l'assurance santé, 53,6 % des personnes âgées avaient reçu au moins une prescription d'un MPI au cours de la période d'étude¹⁷. D'autres données issues de l'enquête transversale française de 2012 sur la santé, les soins de santé et l'assurance maladie (Enquête santé et protection sociale) et associées aux données de l'Assurance maladie démontrent que 47 % des aînés ont reçu au moins une prescription

Tableau I. Données sociodémographiques des femmes et des hommes pris en charge par l'équipe de la MUPA du 1er février au 20 avril 2017

Variables	Total (n = 330)	Femmes (n = 208)	Hommes (n = 122)	Valeur p^a
Âge (années), M (ÉT)	87,9 (5,5)	88,1 (5,6)	87,5 (5,4)	0,33
Nombre de médicaments consommés, M (ÉT)	7,8 (3,5)	7,8 (3,1)	7,8 (3,7)	0,91
Nombre d'antécédents médicaux, M (ÉT)	5,2 (2,2)	5,1 (2,1)	5,3 (2,5)	0,48
Type d'antécédents médicaux, n (%) ^b				
Cardiovasculaires	281 (85)	181 (87)	100 (82)	0,21
Chutes (≤ 12 mois)	225 (68)	141 (68)	84 (69)	0,84
Urinaires et rénaux	194 (59)	120 (58)	74 (61)	0,60
Chirurgicaux	169 (51)	114 (55)	55 (45)	0,09
Orthopédiques et osseux	146 (44)	96 (46)	50 (41)	0,36
Sensoriels	141 (43)	88 (42)	53 (43)	0,84
Hormonaux	100 (30)	61 (29)	39 (32)	0,61
Neuro-vestibulaires	97 (29)	59 (28)	38 (31)	0,59
Troubles neurocognitifs	95 (29)	58 (28)	37 (30)	0,64
Oncologiques	82 (25)	43 (21)	39 (32)	0,02 ^c
Pulmonaires	82 (25)	40 (19)	42 (34)	0,00 ^c
Maladies de l'appareil digestif	79 (24)	44 (21)	35 (29)	0,12
Psychiatriques	66 (20)	50 (24)	16 (13)	0,02 ^c
Infectieux et cutanés	63 (19)	40 (19)	23 (19)	0,93
Allergiques et auto-immuns	59 (18)	36 (17)	23 (19)	0,72
Autres antécédents	50 (15)	30 (14)	20 (16)	0,63
Motif des visites aux urgences, n (%)				
Fonctionnel (incluant les chutes)	124 (38)	81 (39)	43 (35)	0,50
Cardiovasculaire	42 (13)	23 (11)	19 (16)	0,24
Neurologique	35 (11)	26 (13)	9 (7)	0,19
Pulmonaire	31 (9)	21 (10)	10 (8)	0,70
Social	18 (6)	7 (3)	11 (9)	0,04
Gastro-hépatodigestif	17 (5)	10 (5)	7 (6)	0,80
Douleur	17 (5)	10 (5)	7 (6)	0,80
Perturbations biochimiques et infectieuses	15 (5)	10 (5)	5 (4)	1,00
Autres	31 (9)	20 (10)	11 (9)	1,00
Trajectoire à la sortie des urgences, n (%)				
Hospitalisation	230 (70)	139 (67)	91 (75)	0,14
Domicile	98 (29)	68 (33)	30 (25)	0,12
Autres	2 (1)	1 (1)	1 (1)	1,00
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00

Abbreviations : ÉT : écart-type; MUPA : médecine d'urgence de la personne âgée

^a Des tests de chi-carré et de Fisher (pour les analyses de ≤ 30 patients) ont été réalisés pour comparer les proportions

^b La liste des conditions incluses dans chacune des catégories peut être obtenue auprès des auteurs

^c Résultat statistiquement significatif

Tableau II. Médicaments potentiellement inappropriés selon les critères de Laroche chez les femmes et les hommes pris en charge par la MUPA du 1^{er} février au 20 avril 2017

NUMÉRO DU CRITÈRE DE LAROCHE	MPI consommés par la population à l'étude (n = 140)	MPI consommés par les femmes (n = 91)	MPI consommés par les hommes (n = 49)	Valeur <i>p</i> ^a	Médicaments impliqués
	n (%)	n (%)	n (%)		
#4 Antidépresseurs tricycliques	6 (4)	6 (7)	0 (0)	0,09	amoxapine, amitriptyline, maprotiline
#5 Neuroleptiques phénothiazines	3 (2)	1 (1)	2 (4)	0,28	cyamémazine, lévomépromazine (méthotriméprazine)
#7 Antihistaminiques H1	16 (11)	8 (9)	8 (16)	0,26	hydroxyzine, alimémazine (triméprazine) méquitazine
#8 Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques	15 (11)	8 (9)	7 (14)	0,39	solifénacine, oxybutynine
#10 Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (≥ 20 h)	28 (20)	17 (19)	11 (22)	0,66	bromazépam, clorazépate, prazépam, clobazam
#11 Antihypertenseurs à action centrale	4 (3)	2 (2)	2 (4)	0,61	rilménidine, méthyl dopa
#12 Inhibiteurs des canaux calciques à action immédiate	16 (11)	14 (15)	2 (4)	0,05	nicardipine
#14 Digoxine > 0,125 mg/jour	3 (2)	1 (1)	2 (4)	0,28	digoxine
#20 Relaxants musculaires sans effet anticholinergique	1 (1)	0 (0)	1 (2)	0,35	baclofène
#26 Vasodilatateurs cérébraux	13 (9)	9 (10)	4 (8)	1,00	naftidrofuryl, ginkgo biloba, piracétam
#27 Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune	24 (17)	16 (18)	8 (16)	1,00	lormétazépam ^b , zopiclone ^c , zolpidem ^d , lorazépam ^e , alprazolam ^f , loprazolam ^g , clotiazépam ^h
#30 Antinauséux, antirhinite, antitussif, antivergigineux ayant des propriétés anticholinergiques	8 (6)	6 (7)	2 (4)	0,71	métopimazine, oxomémazine, méclozine (mécizine)
#32 Nitrofurantoïne	3 (2)	3 (3)	0 (0)	0,55	nitrofurantoïne

Abréviations : MPI : médicament potentiellement inapproprié; MUPA : médecine d'urgence de la personne âgée

^a Des tests de chi-carré et de Fisher (pour les analyses de 30 patients et moins) ont été réalisés pour comparer les proportions

^b lormétazépam >0,5 mg/jour

^c zopiclone > 3,75 mg/jour

^d zolpidem > 5 mg/jour

^e lorazépam >3 mg/jour

^f alprazolam >2 mg/jour

^g loprazolam >0,5 mg/jour

^h clotiazépam >5 mg/jour

inappropriée selon les critères de Laroche²⁵. Les résultats de notre étude se comparent également à ceux obtenus au Québec avec les données provenant du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec⁸. En utilisant les critères de Beers 2015, Roux et collaborateurs (2020) ont déterminé que près de 49 % des Québécois de 66 ans et plus ont pris au moins un MPI entre avril 2014 et mars 2015^{8,26}. Toutefois, d'autres études ont obtenu des proportions d'utilisation de MPI moins élevées dans le contexte plus spécifique des urgences. Ainsi, selon les résultats de quatre études menées aux États-Unis, 4 % à 17 % des visites de personnes âgées aux urgences (moyenne de 74 à 77 ans) seraient liées à des MPI définis par les critères de Beers²⁷. Les auteurs de cette dernière revue ont recensé d'importantes variations d'utilisation des MPI entre les régions, ce qui pourrait expliquer en partie les disparités entre les résultats de notre étude et ceux-ci²⁷.

Par ailleurs, nous n'avons pas noté de différence statistiquement significative entre les femmes et les hommes quant à la consommation de MPI. Ce résultat contraste avec ceux d'autres études. Dans l'étude de Holmes et collaborateurs, les auteurs utilisaient rétrospectivement les données issues d'une base de données nationale pour mener leur recherche sur les MPI au Texas (États-Unis) auprès de personnes de 66 ans et plus (*n* = 677 580)²⁸. Au moyen d'une régression logistique multivariée, ils ont observé que le sexe féminin était associé de manière statistiquement significative à l'utilisation de MPI (rapport de cotes = 1,33; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 1,32-1,35). De même, à partir de données issues d'un sondage national mené aux États-Unis, Charlesworth et collaborateurs ont déterminé que, parmi les 13 869 patients de plus de 65 ans qu'ils ont étudiés entre 1988 et 2010, les femmes se sont vu prescrire plus de MPI que les hommes, avec des écarts d'environ 10 % entre les sexes (bien

Tableau III. Associations potentiellement inappropriées selon les critères de Laroche chez les femmes et les hommes pris en charge par la MUPA du 1er février au 20 avril 2017

CRITÈRES DE LA LISTE DE LAROCHE	Population totale ^a (n = 171)	Femmes ^a (n = 108)	Hommes ^a (n = 71)	Valeur p ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	
#3 Association de deux AINS	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1,00
#9 Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques ^c (≥2)	92 (51)	62 (57)	30 (42)	0,05
2 associations	62 (35)	41 (38)	21 (30)	
3 associations	14 (8)	9 (8)	5 (7)	
≥ 4 associations	16 (9)	12 (11)	4 (6)	
#21 Utilisation de médicaments aux propriétés anticholinergiques (critères 4-9 ^c , 15, 29, 30, 34 de la liste de Laroche) ^d en présence d'hypertrophie de la prostate ou de rétention urinaire chronique	12 (7)	1 (1)	11 (16)	< 0,01
#23 Utilisation de médicaments alphabloquants à visée cardiologique en présence d'incontinence urinaire	2 (1)	2 (2)	0 (0)	0,52
#24 Utilisation de médicaments aux propriétés anticholinergiques (critères 4-9 ^c , 15, 29, 30, 34 de la liste de Laroche) ^d , antiparkinsoniens anticholinergiques, neuroleptiques (sauf olanzapine et rispéridone) et benzodiazépines, et apparentés en présence de démence	45 (25)	27 (25)	18 (10)	1,00
#33 Association de ≥ 2 psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique	21 (12)	11 (10)	10 (14)	0,48
≥ 2 benzodiazépines ou apparentés	6 (3)	3 (3)	3 (4)	
≥ 2 neuroleptiques	5 (3)	3 (3)	2 (3)	
≥ 2 antidépresseurs	10 (6)	5 (5)	5 (7)	
#34 Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques ^c avec des anticholinestérasiques	6 (3)	4 (4)	2 (3)	1,00

Abréviations : AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien; MUPA : médecine d'urgence de la personne âgée

^a Les mêmes patients peuvent se retrouver dans plus d'une catégorie

^b Des tests de chi-carré et de Fisher (pour les analyses de 30 patients ou moins) ont été réalisés pour comparer les proportions

^c Les médicaments anticholinergiques tels que décrits dans la liste de Psychomédia³⁷

^d Les critères 4-9, 15, 29, 30, 34 de la liste de Laroche comprennent les médicaments suivants : antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques phénothiazines, hypnotiques aux propriétés anticholinergiques, antihistaminiques H1, antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques, associations de médicaments aux propriétés anticholinergiques, disopyramide, antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques, antinauséux, antirrhinite, antitussif, antivertigineux ayant des propriétés anticholinergiques, et associations de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques

que tendant à diminuer vers les dernières années de suivi)²⁴. Au Canada, l'Institut canadien d'information sur la santé souligne aussi qu'il y a davantage de demandes de remboursement pour les MPI chez les femmes que chez les hommes dans la communauté²³. D'autres d'études antérieures ont aussi démontré que certaines classes pharmacologiques, comme les benzodiazépines, les autres hypnotiques et les antidépresseurs tricycliques, étaient consommées de façon significativement plus fréquente par les femmes^{13,14,29}. Certains éléments peuvent expliquer l'origine de ces différences avec les résultats de notre étude. Les particularités des personnes prises en charge par la MUPA (âge avancé, multimorbidité) en font peut-être une population différente des autres études, ce qui nécessiterait d'être exploré davantage dans des recherches futures. De plus, bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs, une plus grande proportion de femmes que d'hommes consommait plus d'un MPI. Enfin, il est possible que le nombre de patients inclus dans l'étude n'ait pas permis d'avoir la puissance suffisante pour détecter un faible écart, mais les proportions demeurent cohérentes vis-à-vis de la littérature existante.

Des différences statistiquement significatives entre les femmes et les hommes ont toutefois pu être constatées dans l'utilisation des associations potentiellement inappropriées. Par exemple, la consommation des médicaments aux propriétés anticholinergiques était présente chez 57 % des femmes comparativement à 42 % des hommes, et des

médicaments aux propriétés anticholinergiques en présence d'hypertrophie de la prostate ou de rétention urinaire chronique étaient également présents chez respectivement 1 % des femmes, comparativement à 16 % des hommes. Consommant un plus grand nombre de médicaments psychotropes, dont plusieurs ont des propriétés anticholinergiques, les femmes présentaient possiblement ainsi un risque plus élevé d'avoir des associations potentiellement inappropriées. Par ailleurs, la différence observée dans le deuxième cas doit être interprétée avec réserve. En effet, la rétention urinaire chronique n'était pas suffisamment bien documentée dans les dossiers pour que l'on y retrouve des patients y répondant (un seul patient). Ainsi, la grande majorité des patients retenus pour ce critère particulier ont été repérés grâce à leur antécédent d'hypertrophie de la prostate (donc, des hommes). De même, le fait que nous ayons procédé à plusieurs comparaisons sans réaliser d'ajustement pour les comparaisons multiples fait en sorte que certaines différences aient pu être attribuables au hasard. Au vu de ces limites, d'autres études seront nécessaires pour valider les résultats.

Au total, 16 % des patients de l'étude prenaient au moins une benzodiazépine potentiellement inappropriée, ce qui est somme toute similaire à d'autres études^{30,31}. Par exemple, les benzodiazépines inappropriées (à longue durée d'action) étaient présentes chez 10,7 % de la population de l'étude de McMahon et collaborateurs qui ciblait les personnes de 70

ans ou plus se présentant aux urgences irlandaises à la suite d'une chute³². Gallagher et collaborateurs ont quant à eux réalisé une étude prospective auprès de 900 patients de 65 ans et plus dans six hôpitaux européens, pris en charge par les services d'urgence ou adressés par un médecin référent à la suite des soins primaires³³. En utilisant l'outil STOPP/START, ils ont déterminé que les benzodiazépines et les neuroleptiques inappropriés étaient les médicaments les plus fréquents chez les victimes de chutes récurrentes, avec une proportion d'utilisation de 15,2 %. En 2014, 1,6 million d'ânés de 60 ans et plus ont réclamé une benzodiazépine à longue durée d'action en France, soit 2,3 % de la population totale¹⁶. L'avis émis par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé stipule que, depuis quelques années, la consommation de benzodiazépines est en baisse, mais de manière très modeste compte tenu du niveau d'exposition de la population française³⁴. Leur utilisation demeure préoccupante en raison de leur impact sur le système nerveux et des conséquences subséquentes sur la santé, comme les chutes³⁵. Toutefois, les critères de Laroche s'intéressent seulement aux benzodiazépines à longue durée d'action, tandis que d'autres outils, comme les critères de Beers, incluent toutes les benzodiazépines, les considérant comme des médicaments potentiellement inappropriés. Ainsi, les proportions de MPI évaluées à l'aide des critères de Laroche peuvent être sous-évaluées en comparaison avec celles évaluées avec d'autres outils. Malgré tout, les professionnels de la santé doivent faire preuve de vigilance lorsqu'ils constatent la présence de benzodiazépines. La détection d'une prise de benzodiazépine pourrait enclencher un processus de révision pharmacologique et favoriser une vigilance supplémentaire face aux effets indésirables.

Bien que les médicaments potentiellement inappropriés aient été déterminés à partir d'un outil validé, il importe de rappeler que certains d'entre eux pourraient être appropriés dans certaines situations. En effet, le rapport bénéfice/risque doit toujours être évalué : un médicament défini comme inapproprié peut tout de même s'avérer pertinent pour un patient si les bénéfices dépassent les risques³⁶. Ainsi, le jugement clinique demeure primordial au moment de la prescription ou de la déprescription, particulièrement lorsqu'il s'agit de médicaments à risque comme les benzodiazépines ou autres hypnotiques.

En plus des limites associées à l'outil utilisé pour la détection des MPI, cette étude en présente d'autres qui méritent d'être mentionnées. D'une part, elle offre un portrait de la prise en charge aux urgences seulement : les interventions effectuées lors de l'hospitalisation, comme la déprescription, ne sont pas documentées. En raison de la nature observationnelle et rétrospective de notre étude, certaines informations du tableau clinique et de l'anamnèse n'étaient pas accessibles à certains patients, et il est difficile de déterminer dans quelle mesure cela a pu affecter les résultats. Il est possible que les informations collectées, comme la liste des médicaments pris quotidiennement, ne traduisent pas la réalité en dehors des urgences. L'utilisation d'autres outils de dépistage des MPI, comme les critères de Beers ou STOPP/START, aurait pu modifier les résultats obtenus^{5,6}. De plus, l'inclusion d'un plus grand nombre de participants aurait également permis de consolider certains résultats, puisque la quantité de données dans des critères

précis était limitée. Comme l'observation s'est déroulée sur une courte période, l'étude ne permet pas d'observer d'éventuelles variations saisonnières dans l'usage des MPI, ce qui aurait potentiellement pu aussi modifier les proportions d'utilisateurs de MPI. Enfin, le processus d'imputabilité entre le motif d'admission et la médication n'a pas été établi. Ce lien aurait permis de cibler davantage certaines molécules plutôt que d'autres, tout en renforçant la nécessité de prioriser le repérage des MPI aux urgences.

La principale force de cette étude est d'offrir un portrait de la consommation pharmacologique des hommes et des femmes visitant le CHU de Limoges, directement sur le terrain des urgences. Comme l'espérance de vie augmente, cibler une population plus âgée (≥ 75 ans) permet d'obtenir un portrait plus précis sur le type de clientèle utilisant les services des urgences.

Conclusion

Cette étude relève qu'une grande proportion d'ânés qui visitent les urgences consomme des MPI, ce qui souligne la nécessité d'une vigilance accrue. Le résultat suggère qu'il n'existe pas de différence significative de consommation de MPI entre les hommes et les femmes vus par l'équipe de la MUPA du CHU de Limoges. D'autres études seront nécessaires afin de confirmer si ce résultat est la conséquence des particularités de la population étudiée et de la méthodologie utilisée, ou le reflet d'un changement de consommation des médicaments entre les hommes et les femmes. Quoi qu'il en soit, l'étude permet de comprendre la nécessité de poursuivre l'optimisation de la gestion médicamenteuse, autant pour les hommes que pour les femmes. Par leur rôle en première ligne, les infirmières peuvent notamment être des acteurs importants pour reconnaître les médicaments à éviter chez la clientèle âgée à l'urgence et renforcer l'interdisciplinarité dans la détection précoce de l'iatrogénie médicamenteuse.

Financement

Les auteurs ont reçu du financement pour effectuer cette étude. Anne-Marie Carreau Boudreau a reçu une bourse du Programme d'études supérieures du Canada (BESC-SEEMS) des Instituts de recherche en santé du Canada, de même que le Supplément pour études à l'étranger Michael-Smith pour son séjour à Limoges. Elle a également obtenu une bourse de fin d'études à la maîtrise de la part du ministère de l'Éducation et de l'Enseignement supérieur du Québec. Caroline Sirois détenait une bourse salariale Junior-1 du Fonds de recherche en santé du Québec, de même que des fonds de démarrage de la Chaire de recherche sur le vieillissement de Québec et du Centre de recherche sur les soins et les services de première ligne de l'Université Laval (CERSSPL-UL).

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Les auteurs tiennent à exprimer leur reconnaissance à l'équipe de la MUPA de Limoges, particulièrement aux médecins Muriel Castelli, Thomas Mergans, Patrick Kajeu

et Aurore Lacour, aux infirmières Nadine Malien, Nadine Quincampoix et Dominique Reynaud, ainsi qu'à Angélique Fernandes, travailleuse sociale. Ces personnes ont donné leur autorisation écrite.

Références

- Reason B, Turner M, Moses McKeag A, Tipper B, Webster G. The impact of polypharmacy on the health of Canadian seniors. *Fam Pract* 2012;29:427-32.
- LaCalle E, Rabin E. Frequent users of emergency departments: the myths, the data and the policy implications. *Ann Emerg Med* 2010;56:42-8.
- Van der Stelt CA, Vermeulen Windsant-van den Tweel AM, Egberts AC, Van den Bemt PMLA et coll. The association between potentially inappropriate prescribing and medication-related hospital admissions in older patients: a nested case control study. *Drug Saf* 2015;39:79-87.
- Laroche ML, Bouthier F, Merle L, Charnes JP. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Med Interne* 2008;30:592-601.
- American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674-94.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72-83.
- Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:725-31.
- Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon ME, Laroche ML. Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study. *Fam Pract* 2020;37:173-9.
- Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, Rozenfeld S. Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr* 2011;11:1-10.
- Jeon HL, Park J, Han E, Kim DS. Potentially inappropriate medication and hospitalization/emergency department visits among the elderly in Korea. *Int J Qual Health Care* 2018;30:50-6.
- Jiron M, Pate V, Hanson LC, Lund JL, Jonsson Funk M, Stürmer T. Trends in prevalence and determinants of potentially inappropriate prescribing in the United States: 2007 to 2012. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:788-97.
- Meurer WJ, Potti TA, Kerber KA, Sasson C, Macy ML, West BT et coll. Potentially inappropriate medication utilization in the emergency department visits by older adults: analysis from a nationally representative sample. *Acad Emerg Med* 2010;17:231-7.
- Morgan SG, Weymann D, Pratt B, Smolina K, Gladstone EJ, Raymond C, et coll. Sex differences in the risk of receiving potentially inappropriate prescriptions among older adults. *Age Ageing* 2016;45:535-42.
- Johnell K, Weitoft GR, Fastbom J. Sex differences in inappropriate drug use: a register-based study of over 600,000 older people. *Ann Pharmacotherapy* 2009;43:1233-8.
- Beuscart JB, Dupont C, Defebvre MM, Puisieux F. Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: a population based study in a French region. *Arch Gerontol Geriatr* 2014;59:630-5.
- Morin L, Laroche ML. Medication use in adults aged 60 years and older in France: a population-level study using national health insurance data. *Rev Geriatr* 2016;41:335-49.
- Bongue B, Laroche ML, Gutton S, Colvez A, Guéguen R, Moulin JJ et coll. Potentially inappropriate drug prescription in the elderly in France: a population-based study from the French National Insurance Healthcare system. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:1291-9.
- Herr M, Grondin H, Sanchez S, Armaingaud D, Blochet C, Vial A et coll. Polypharmacy and potentially inappropriate medications: a cross-sectional analysis among 451 nursing homes in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:601-8.
- Cool C, Cestac P, Laborde C, Lebaudy C, Rouch L, Lepage B et coll. Potentially inappropriate drug prescribing and associated factors in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:850.e1-9.
- Ouellet N, Sirois C. Médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée. *Perspect Infirm* 2018;15:52-60.
- WHO. ATC/DDD Index 2020. WHO [World Health Organisation] collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2020: Norwegian Institute of Public Health. [en ligne] https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (site visité le 17 mars 2020).
- Duco L, Legendre C, Cohen N, Blochet C, Demornandie P, Huon JF et coll. Observational study of drug use among elderly at home and in nursing homes in France. *Jour Nursing Home Res* 2016;2:71-5.
- Institut canadien d'information sur la santé [ICIS]. Ottawa, Canada. 2016; Mise à jour de 2018. [en ligne] https://secure.cihi.ca/free_products/drug-use-among-seniors-2016-fr-web.pdf (site visité le 18 février 2020).
- Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:989-95.
- Herr M, Sirven N, Grondin H, Pichetti S, Sermet C. Fragilité des personnes âgées et consommation de médicaments : polymédication et prescriptions inappropriées. Questions d'économie de la santé 2018. [en ligne] <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/230-fragilite-des-personnes-agees-et-consommation-de-medicaments.pdf> (site visité le 17 mars 2019).
- American Geriatrics Society. American Geriatrics Society [AGS] Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227-46.
- Nothelle SK, Sharma R, Oakes AH, Jackson M, Segal JB. Determinants of potentially inappropriate medication use in long-term and acute care settings: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18:806-17.
- Holmes HM, Luo R, Kuo YF, Baillargeon J, Goodwin JS. Association of potentially inappropriate medication use with patient and prescriber characteristics in Medicare Part D. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2013;22:728-34.
- Olson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72:136-42.
- Dionne PA, Vasiladis HM, Latimer E, Berbiche D, Preville M. Economic impact of inappropriate benzodiazepine prescribing and related drug interactions among elderly persons. *Psychiatr Serv* 2013;64:331-8.
- Pek EA, Remfry A, Pendrith C, Fan-Lun C, Bhatia RS, Soong C. High prevalence of inappropriate benzodiazepine and sedative hypnotic prescriptions among hospitalized older adults. *J Hosp Med* 2017;12:310-6.
- McMahon CG, Cahir CA, Kenny RA, Bennett K. Inappropriate prescribing in older fallers presenting to an Irish emergency department. *Age Ageing* 2014;43:44-50.
- Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Errasquin BM, et coll. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:1175-88.
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 2017. [en ligne] <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information> (site visité le 17 mars 2019).
- Diaz-Gutiérrez MJ, Martínez-Cengotitabengoa M, Saez de Adana E, Cano AI, Martínez-Cengotitabengoa MT, Besga A et coll. Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: a systematic review. *Maturitas* 2017;101:17-22.
- Laroche ML. La polypharmacie en France et en Europe. Conférence donnée dans le cadre des Actes du Colloque: Carreau-Boudreau AM, Émond V, Sirois C. Polypharmacie et déprescription : des réalités cliniques et de recherche jusqu'à la surveillance, Institut national de santé publique du Québec [INSPQ]. 2016.
- Psychomédia 2011. Liste de 99 médicaments anticholinergiques potentiellement risqués pour les aînés. Mise à jour 2018. [en ligne] <http://www.psychomedia.qc.ca/medicaments/2011-07-09/liste-medicaments-anticholinergiques-risques-pour-les-personnes-agees> (site visité le 19 mars 2019).

Abstract

Objectives: To describe and compare potentially inappropriate medications used by elderly women and men during their visit to the emergency department of the Centre hospitalier universitaire de Limoges (France).

Method: We conducted a retrospective cross-sectional study in multimorbid elderly patients 75 years of age and older seen in the Emergency Department between February 1 and April 20, 2017. Potentially inappropriate medications and combinations were defined according to the Laroche criteria. Descriptive analyses were performed in which women and men were compared.

Results: The 330 patients included in the study (mean age: 87.9 ± 5.5 years; 63% women) were using a mean of 7.7 ± 3.5 medications. One-third ($n = 110$) had at least one potentially inappropriate medication. Potentially inappropriate medications ($n = 140$) accounted for 5.5% of the total medication count ($n = 2563$). Of these, benzodiazepines were the most common (37%). There were no gender differences in terms of the classes of potentially inappropriate drugs, but more women used two or more of them (29% vs. 17%; $p = 0.16$). Potentially inappropriate combinations were present in 179 patients (54%). The most common ones included the combination of two anticholinergic drugs ($n = 92$). Women were more likely than men to receive combinations of anticholinergics ($p = 0.05$).

Conclusion: The identification of potentially inappropriate medications could trigger a drug review process and promote additional vigilance for potential adverse effects and inappropriate combinations. Both elderly women and men could benefit from this.

Keywords: Elderly, emergencies, male/female comparison, Laroche criteria, potentially inappropriate medications

Déploiement du programme français dit « Staff d'évaluation des pratiques professionnelles » sur l'iatrogénie médicamenteuse de patients âgés institutionnalisés au sein d'établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

My Hanh Luu Hoai¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Corinne Derharoutunian⁴, Pharm.D., Anne Gadot⁴, Pharm.D., Magali Hellot Guersing⁴, Pharm.D., Charlotte Jarre⁴, Pharm.D., Anne-Sophie Leromain⁴, Pharm.D., Renaud Roubille⁴, Pharm.D.

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Jean-Talon, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, Centre hospitalier Lucien Hussen, Vienne, France

Reçu le 21 novembre 2020; Accepté après révision le 5 mai 2021

Résumé

Objectif : Dans le cadre d'un stage à thématique optionnelle internationale de l'Université de Montréal se déroulant au Centre hospitalier de Vienne (France), l'objectif du projet est de déployer et d'analyser les résultats du programme « Staff d'évaluation des pratiques professionnelles "Médicaments et personnes âgées" » en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes.

Mise en contexte : Le programme consiste à réviser les dossiers médicaux des résidents dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. Ces personnes ont été identifiées comme des patients à risque d'iatrogénie médicamenteuse pouvant bénéficier de ce programme. Le but de ce projet est de définir les non-conformités aux référentiels et d'organiser des réunions multidisciplinaires pour discuter des interventions à effectuer. Avec la présence d'une stagiaire en pharmacie, il a été possible de déployer ce programme dans ces unités.

Résultats : La révision des dossiers s'est effectuée dans quatre unités d'hébergement, avec un nombre total de 130 résidents audités et 201 propositions de modifications de traitement. Le programme « Staff d'évaluation des pratiques professionnelles "Médicaments et personnes âgées" » a permis de mettre en évidence principalement deux types de non-conformité aux référentiels. Quarante-neuf pour cent des résidents avaient au moins un médicament potentiellement inapproprié et 65 % avaient une durée non établie pour les traitements aigus. Plus de la moitié des propositions faites aux médecins ont été acceptées (60 %) lors des réunions multidisciplinaires, ce qui souligne l'impact du rôle du pharmacien dans la révision des dossiers- patients.

Conclusion : Ce projet permet de conclure que le programme « Staff d'évaluation des pratiques professionnelles "Médicaments et personnes âgées" » est un excellent complément à l'analyse d'ordonnances faite par le pharmacien lors de la validation. La prochaine étape serait d'évaluer l'impact de ces interventions auprès des résidents.

Mots clés : Déprescription, gériatrie, iatrogénie, multidisciplinaire, pratique professionnelle

Introduction

L'organisation de réunions de concertation multidisciplinaires portant sur l'iatrogénie médicamenteuse de patients âgés n'est pas une pratique courante en France. Certaines équipes pharmaceutiques hospitalières ont publié des expériences intéressantes et ont été des précurseurs dans le domaine pour la région Rhône-Alpes¹. Les pharmaciens d'officine français commencent depuis peu à s'engager dans des bilans partagés de médication réalisés notamment en établissement

d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)². Le Centre hospitalier de Vienne (Rhône-Alpes, France) a identifié les patients de plus de 80 ans ou plus de 65 ans et polypathologiques comme patients à risque d'iatrogénie médicamenteuse. Tous les six mois, les pharmaciens sensibilisent les médecins grâce à des documents pédagogiques qui leur sont distribués.

De plus, ils organisent avec l'équipe mobile gériatrique des réunions d'évaluation des pratiques professionnelles

Pour toute correspondance : My Hanh Luu Hoai, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Jean-Talon, 1365, rue Jean-Talon Est, Montréal (Québec), H2E 1S6, CANADA; Téléphone : 514 495-6767; Courriel : my.hanh.luu.hoai@umontreal.ca

connues en interne sous le nom de « Staff d'évaluation des pratiques professionnelles "Médicaments et personnes âgées" ». Organisées jusqu'à ce jour dans les unités de médecine et de chirurgie (mais ne faisant néanmoins pas partie du quotidien de ce centre), ces réunions d'évaluation des pratiques professionnelles ont pour but d'assurer la révision des ordonnances des patients âgés, un jour donné, dans une unité de soins, afin de limiter le risque d'iatrogénie médicamenteuse des patients audités et d'apporter un soutien pédagogique aux équipes médicales concernées. L'objectif de ce projet, réalisé lors d'un stage à thématique optionnelle (STOP) de l'Université de Montréal, est de déployer et d'analyser les résultats de ces réunions d'évaluation des pratiques professionnelles en EHPAD.

Méthode

Ce projet s'est déroulé du 4 au 29 mars 2019. Le Centre hospitalier de Vienne comprend cinq EHPAD (capacité totale de 174 résidents) : les Allobroges, la Bâtie, les Charmilles, le Jardin de Cybèle et la Pyramide. Tous les résidents des EHPAD présents lors des visites au mois de mars 2019 ont été inclus dans le projet, excepté ceux de la Bâtie qui ont été exclus par manque de temps dans le cadre du stage STOP.

Grâce à l'accessibilité aux notes médicales, aux valeurs de laboratoire et à la liste de médicaments de chaque résident, la révision des ordonnances a été effectuée à l'aide de plusieurs outils par la stagiaire en pharmacie et sous la

supervision des pharmaciens du centre hospitalier. Les pharmaciens et l'équipe mobile gériatrique avaient antérieurement mis au point des outils de révision d'ordonnances de patients âgés. Ces outils comprenaient une liste de vérification des critères à réviser dans un dossier-patient (Figure 1), le Guide pour la prescription médicamenteuse chez la personne âgée hospitalisée de plus de 80 ans ou plus de 65 ans et polypathologique (Annexe) et le guide Médicaments et insuffisance rénale : Recommandations pour l'adaptation des posologies à la fonction rénale chez les adultes (accessible sur demande)^{3,4}.

Les deux premiers outils basés sur les critères de Beers et les critères STOPP/START avaient pour objectif de standardiser le processus de révision de dossiers-patients. Ils ont été élaborés dans le cadre d'une thèse d'exercice de pharmacien en 2012, à la suite d'une évaluation des pratiques professionnelles de grande ampleur faite dans l'établissement, puis mis à jour⁵. Le Guide pour la prescription médicamenteuse chez la personne âgée hospitalisée de plus de 80 ans ou plus de 65 ans et polypathologique explique le processus cognitif dans lequel le pharmacien doit s'engager lorsqu'il utilise la liste de vérification. Il donne accès à la liste des médicaments inscrits au livret du Centre hospitalier de Vienne et considérés comme potentiellement inappropriés chez la personne âgée. Ce guide comprend aussi la liste de médicaments dont l'efficacité est jugée discutable et quelques définitions de termes utilisés dans la liste de vérification, tels que « doublons » et « cascades médicamenteuses ».

Check list pour l'analyse des prescriptions médicamenteuses des personnes âgées de plus de 80 ans (ou >65 ans et polypathologique)		Staff EPP : 21/03/2019 Géiatre : NA Pharmacien : C. Derharoutunian Service : Jardin de Cybèle	Identification du patient Nom : xxxx Prénom : xxxx Date de naissance : xxxx Sexe : F Age : 67 ans	Equipe mobile gériatrique Equipe pharmaceutique CH L. Hussel, Vienne
Prescriptions inappropriées « misuse » Observées lorsque les risques liés au traitement dépassent les bénéfices attendus				
➤ Absence de « médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée » ? <i>cf référentiel;</i>	Oui Non* NA			
➤ Absence d'interactions médicamenteuses ? <i>Associations déconseillées, Contre-indications ;</i>	Oui Non* NA			
➤ Absence d'interactions médicamenteuses ? <i>cf référentiel ;</i>	Oui Non* NA			
➤ Prise en compte des bilans biologiques dans le suivi de l'innocuité des traitements ? <i>Ex. : mesures correctrices (adaptation de posologie, suspension du traitement et/ou ajout provisoire d'un médicament correcteur) en cas d'INR en dehors des valeurs cibles sous antivitamines K, de troubles ioniques sous diurétique(s), ... ;</i>	Oui Non* NA			
➤ Posologies adaptées à la fonction rénale? MDRD =	Oui Non* NA			
➤ Durée des traitements aigus précisée? optimale ? <i>Cas des antibiotiques, antifongiques, antiviraux, cortisone (si traitement court) et des antispasmodiques ;</i>	Oui Non* NA			
➤ Forme galénique adaptée en cas de troubles de la déglutition ou de sonde naso-gastrique ?	Oui Non* NA			
Excès de traitement « overuse »				
➤ Absence de « doublons » ? <i>Prescription conjointe de 2 médicaments de la même classe thérapeutique (ex. 2 inhibiteurs calciques) ou ayant des effets indésirables similaires (ex. 2 psychotropes) ;</i>		Oui Non* NA		
➤ Absence de « cascade médicamenteuse » ? <i>Médicament introduit pour traiter un symptôme interprété comme une nouvelle maladie alors qu'il s'agit d'un effet indésirable d'un autre médicament ;</i>		Oui Non* NA		
➤ Absence de médicaments à efficacité discutable ? <i>Ex. les vasodilatateurs cérébraux (Praxilène® naftidrofuryl, Trivasta® piribédil, Gabacet®, Nootropy® piracétam)</i>		Oui Non* NA		
➤ Absence de neuroleptique chez un patient atteint de maladie d'Alzheimer? (cas possible : argumentation de syndrome psychotique : délires, hallucinations, grande agitation)		Oui Non* NA		
Défaut de traitement « underuse »				
➤ Traitements potentiellement utiles présents ? <i>Au vu des traitements prescrits et des données disponibles dans le dossier patient, comme par exemple :</i>		Oui Non* NR		
• Anti-vitamine K (AVK) ou Anticoagulant oral direct dans la fibrillation auriculaire permanente ; • Traitement antidépresseur en présence d'un syndrome dépressif caractérisé (DSM-IV), modéré à sévère, évoluant depuis au moins 3 mois ; • Supplémentation en calcium, en vitamine D chez un patient sous corticothérapie orale au long cours ; • Inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste de l'angiotensine en cas d'insuffisance cardiaque		NR = Non réalisé		
• HAS. Programme d'amélioration et d'évaluation de la Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé (PMSA). 2005-2007, disponible sur le site http://www.has-sante.fr , consulté le 10 mars 2012 ; • Laroche M.-L., Bouthier F., Merle L., Charnes J.-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. Rev Med Interne 2009 Jul;30(7):592-601 • Lang P.-O et al., STOPP-START V2 : NFG, vol 15, Issue 90, décembre 2015: 323-336 • American geriatrics society 2015 updated Beers criteria, JAGS 2015				
Cas des réponses marquées d'un * → décrire le(s) problème(s) détectés :				
- Niveau de folate normal, encore besoin d'acide folique? - Pantoprazole prescrit depuis > 8 semaines = médicament potentiellement inappropriés - Clonazepam = benzodiazépine à longue demi-vie = médicament potentiellement inappropriés				
Propositions de modifications de traitement : Suggérons : cesser acide folique ; cesser ou sevrer pantoprazole selon évaluation du médecin ; substituer clonazepam par benzodiazépine à demi-vie courte Ce qui a été fait lors de la rencontre : acide folique et pantoprazole cessés ; clonazepam substitué par alprazolam				

Figure 1. Liste de vérification remplie pour l'analyse des ordonnances médicamenteuses des personnes âgées de plus de 80 ans (ou plus de 65 ans avec polypathologies)

La figure 1 montre un exemple de liste de vérification complète. À noter que deux critères dans cette liste n'ont pas été évalués lors de ce projet, soit : Forme galénique adaptée en cas de troubles de la déglutition ou de sonde naso-gastrique et Traitements potentiellement utiles présents, puisque l'information n'était pas toujours accessible dans les notes médicales, et aussi par manque de temps. Le guide Médicaments et insuffisance rénale : Recommandations pour l'adaptation des posologies à la fonction rénale chez les adultes (basé sur le résumé des caractéristiques du produit du fabricant et sur le site GPR [Guide de Prescription & Rein], élaboré par des néphrologues et des pharmaciens d'un centre hospitalier universitaire parisien) a servi de référence pour vérifier si les médicaments étaient adaptés à la fonction rénale des résidents⁶. Le logiciel Vidal^{MD}, une base de données médicale française qui regroupe les caractéristiques des médicaments, notamment les indications, les posologies, les effets indésirables, les précautions, etc., a été utilisé. Le logiciel de gestion des ordonnances ORBIS^{MD} a aussi été utilisé. Ce logiciel a permis de détecter la présence d'interactions médicament-médicament et médicament-pathologie.

Des plages horaires de rencontres multidisciplinaires ont été définies au préalable afin de proposer aux médecins les changements à apporter dans les dossiers. Les propositions acceptées, refusées et tout autre commentaire émis lors des rencontres ont été pris en note dans les listes de vérification. Ces listes ont été numérisées et portées aux dossiers respectifs de chaque résident afin de documenter les interventions de la pharmacie. Les données démographiques des résidents ont été collectées. Le nombre de réunions multidisciplinaires et leurs membres présents ont été pris en note. Le nombre de propositions, le taux de conformité des critères de révision et le taux d'acceptation des médecins par rapport aux recommandations ont été calculés. Les classes de médicaments qui ont nécessité le plus d'interventions de la part du pharmacien ont aussi été comptabilisées.

Une autorisation du Directeur des Centres Hospitaliers de Vienne, Beaurepaire et Condrieu a été obtenue pour la publication de cet article.

Résultats

La révision des dossiers s'est effectuée dans quatre EHPAD, dont les Allobroges ($n = 29$), les Charmilles ($n = 36$), le Jardin de Cybèle ($n = 32$) et la Pyramide ($n = 33$). Au total, 130 résidents ont été audités. La tranche d'âge était de 56 à 100 ans (âge moyen 84 ans, 3,8 % de résidents de moins de 65 ans). Au total, six rencontres multidisciplinaires d'une durée d'une heure et 30 minutes chacune ont eu lieu avec la participation de trois médecins (deux gériatres et un médecin généraliste), deux pharmaciennes et une stagiaire de quatrième année en pharmacie de l'Université de Montréal. L'équipe de la pharmacie a fait 201 propositions aux médecins pour une moyenne de 1,5 proposition par résident. La révision d'un dossier-patient prenait en moyenne 15 minutes pour les 10 critères de révision.

Critères de révision

Les critères audités sont présentés dans le tableau I et les taux de conformité aux référentiels sont présentés dans la

figure 2. Parmi les différents critères audités, le premier « Absence de médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée » a 51 % de conformité et le sixième « Durée des traitements aigus précisée » a 35 % de conformité. Les autres critères ont plus de 90 % de conformité.

Classes médicamenteuses

La figure 3 présente les différentes classes médicamenteuses concernées par les propositions effectuées. Quarante-deux pour cent des interventions ont ciblé les médicaments de la classe gastro-intestinale; 16 % d'entre elles ont porté sur l'usage non indiqué d'un inhibiteur de la pompe à protons de plus de huit semaines pour lequel un sevrage ou un arrêt complet était proposé, et 12 % concernaient le docusate sodique avec une demande d'arrêt ou de substitution par un laxatif osmotique.

Les médicaments cardiovasculaires ont fait l'objet de 11 % des interventions. Six pour cent d'entre elles ont porté sur la cessation ou la diminution de la dose de statine prise en prévention primaire et 3 %, sur la prescription d'anticoagulants oraux directs. En effet, l'apixaban de deux résidents a été arrêté, car il n'y avait plus d'indication à poursuivre le traitement pour l'embolie pulmonaire sans risque de récurrences depuis 2015 et 2018. Par ailleurs, une date d'arrêt a été proposée chez quatre résidents sous apixaban pour le traitement actif d'une thrombose veineuse profonde afin d'éviter que le traitement ne perdure au-delà de la durée recommandée. La dernière intervention concernait un résident ayant reçu une dose sous-optimale d'apixaban 2,5 mg deux fois par jour pour le traitement d'une fibrillation auriculaire (92 ans, 62 kg et clairance de la créatinine de 65 mL/min).

Sept pour cent des interventions ont porté sur les psychotropes, plus particulièrement le remplacement d'une benzodiazépine à longue demi-vie par une autre à courte demi-vie et le remplacement de cyamémazine par un neuroleptique avec une charge anticholinergique moindre. Les autres interventions concernaient la mise au jour d'ordonnances en double pour la même classe de

Tableau I. Critères de révision des dossiers-patients

Numéros	Critères audités
Prescriptions inappropriées	
1	Absence de médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée
2	Absence d'interactions médicamenteuses
3	Absence d'interactions médicaments-pathologies
4	Prise en compte des bilans biologiques dans le suivi de l'innocuité des traitements
5	Posologies adaptées à la fonction rénale
6	Durée des traitements aigus précisée
Excès de traitement	
7	Absence de doublons
8	Absence de cascade médicamenteuse
9	Absence de médicament à efficacité discutable
10	Absence de neuroleptique chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer

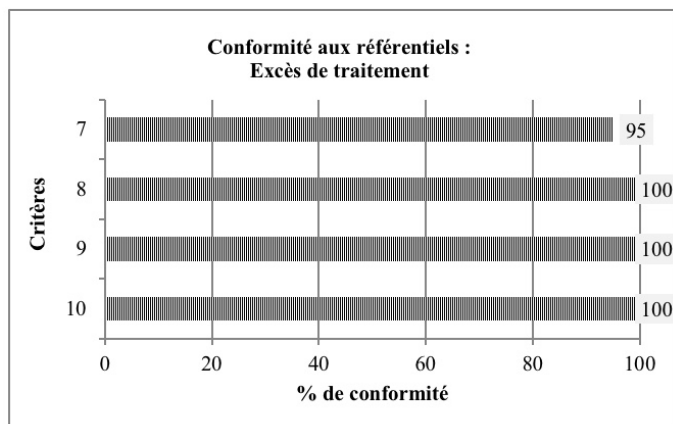
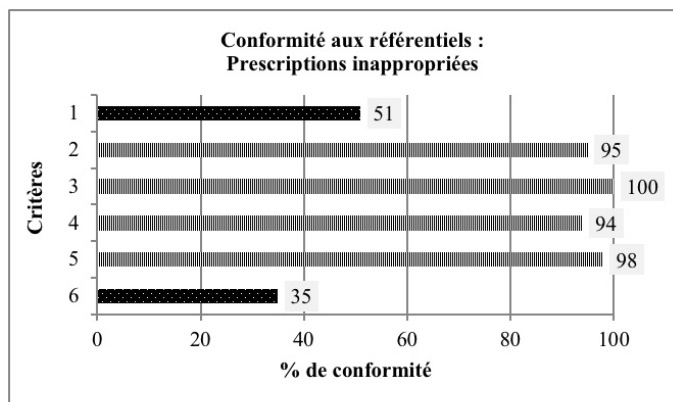


Figure 2. Taux de conformité aux référentiels des critères de révision des dossiers-patients

médicaments, la poursuite d'un sevrage de gabapentine oublié et l'arrêt de tropatépine dont l'indication officielle est le syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques chez des résidents qui ne prenaient pas de neuroleptique.

En France, il est suggéré de rajouter du chlorure de sodium 0,9 % au soluté de glucose 5 % en perfusion sous-cutanée pour prévenir le risque d'œdème et de choc⁷. Ainsi, 7 % des propositions ont porté sur l'ajout du chlorure de sodium 0,9 % au soluté de glucose 5 %. Sept pour cent des interventions ont porté sur l'arrêt de suppléments de potassium et de fer chez des résidents dont les niveaux de potassium et les bilans martiaux étaient normaux depuis longtemps. Dans la même catégorie d'intervention, 6 % ont concerné des antifongiques topiques qui ont été cessés en raison d'une infection résolue.

En France, les médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer ne sont plus remboursés depuis août 2018, en raison d'un service médical rendu insuffisant (efficacité symptomatique au mieux très faible et transitoire, et risque d'effets indésirables sérieux) à la suite de la parution du guide Haute Autorité de Santé « parcours de soins de la maladie d'Alzheimer »⁸. L'indication locale consiste à proposer l'arrêt de ces médicaments (6 %). À noter que ce n'est pas dans tous les cas que les médicaments pour la maladie d'Alzheimer ont pu être arrêtés. En effet, parmi les 12 résidents ayant eu un diagnostic de maladie d'Alzheimer, le traitement par mémantine chez trois d'entre eux a été maintenu. Cette décision a été justifiée par l'évaluation des médecins (agitation, vie relationnelle, vie active).

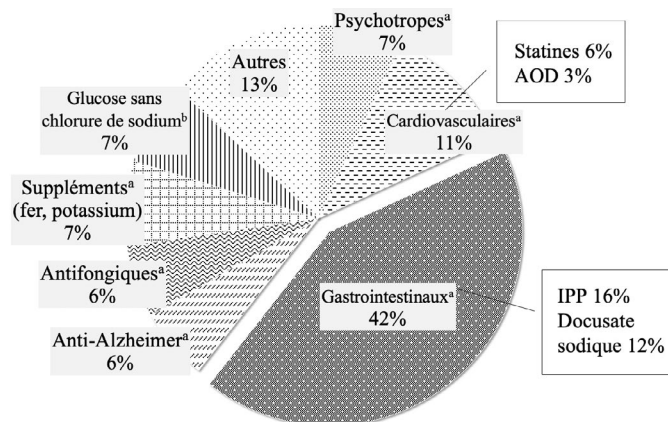


Figure 3. Classes médicamenteuses concernées par les propositions pharmaceutiques

Abbreviations : AOD : anticoagulant oral direct; IPP : inhibiteur pompe à protons

^a Propositions d'arrêt ou diminution de posologie

^b Propositions de rajout

Taux d'acceptation

Soixante pour cent des propositions faites aux médecins ont été acceptées. Cependant, 37 % n'ont pas été acceptées, mais avec justification. En effet, la suggestion de remplacer les capsules de docusate sodique ou la gelée de Lansoyl^{MD} par un laxatif osmotique sous forme de poudre à dissoudre dans un liquide n'a pas été acceptée pour plusieurs résidents en raison de leur préférence. Dans d'autres cas, le sevrage ou l'arrêt de l'inhibiteur de la pompe à protons chez 33 résidents a été suggéré; la prescription pour 15 résidents a toutefois été maintenue en raison d'une suspicion d'anémie d'origine gastro-intestinale et de la possibilité que des examens invasifs présentent plus de risques que de bénéfices. Parmi les autres propositions, 2 % d'entre elles n'ont pas été acceptées, et ce, sans justification valide. Les deux raisons considérées comme non valides étaient les suivantes : 1) le médecin rencontré n'était pas le médecin prescripteur et ne désirait pas effectuer des changements; 2) les membres de la famille du résident étaient résistants aux changements, selon les dires du médecin.

Discussion

La déprescription est le concept au cœur du programme « Staff d'évaluation des pratiques professionnelles "Médicaments et personnes âgées" ». En effet, la plupart des interventions réalisées par le pharmacien étaient destinées à arrêter ou à diminuer la posologie d'un médicament afin d'avoir un profil pharmacologique approprié chez la personne âgée. La majorité des critères de révision ont été conformes aux référentiels, car deux médecins sur trois exerçant dans les EHPAD étaient des gériatres et les pharmaciens effectuaient systématiquement des analyses d'ordonnances lors de la réception de celles-ci pour validation. Toutefois, quelques critères sont restés non conformes. La moitié des résidents a reçu au moins un médicament potentiellement inapproprié et presque les trois quarts d'entre eux ont eu un traitement pour une pathologie aiguë, sans durée de traitement ou date d'arrêt. Même s'il ne s'agit pas de l'intervention la plus significative en termes

de nombre, l'arrêt des anticoagulants oraux directs sans indication de traitement est une intervention significative sur le plan clinique. En effet, les conséquences d'une anticoagulation non indiquée peuvent être graves, ce qui souligne l'impact du rôle du pharmacien dans la révision des dossiers-patients⁹. Plus de la moitié des propositions faites par le pharmacien a été acceptée par les médecins. Seule une minorité d'entre elles n'a pas été acceptée, mais cela a été justifié après discussion avec les médecins.

En effet, malgré la revue des notes cliniques, certaines informations étaient manquantes et c'était seulement lors des échanges avec les médecins que les pharmaciens obtenaient la justification d'un traitement. Également, réviser des dossiers-patients sans avoir rencontré les résidents au préalable a constitué un réel défi. Une prise de décision partagée entre les professionnels de la santé et les patients devrait toujours être privilégiée dans le but de les inclure dans leurs propres soins, de les connaître, d'établir un lien de confiance et de collecter des données.

Toutefois, le projet a été réalisé dans le cadre d'un stage STOP d'une durée de quatre semaines et la contrainte de temps devait être prise en compte. Ayant déjà exclu un des EHPAD et deux critères de révision, rencontrer chaque résident ou quelques-uns d'entre eux aurait augmenté le temps de travail. Une autre limite du projet est d'avoir inclus tous les patients des EHPAD, sans considération de leur âge. C'est ainsi que des résidents de moins de 65 ans ont été inclus dans ce projet.

Par contre, les outils utilisés pour la révision des dossiers-patients ont été conçus pour des personnes de plus de 80 ans ou plus de 65 ans avec polypathologies. Toutefois, les résidents de moins de 65 ans ne représentaient qu'une très faible proportion du projet (3,8 %).

En comparant les résultats de ce projet à une étude réalisée en 2018 au Centre hospitalier de Vienne, qui recensait les interventions pharmaceutiques dans ces quatre EHPAD, lors de la validation d'ordonnances habituelle, avant la mise en place des « staffs d'évaluation des pratiques professionnelles », il ressort ceci : 103 propositions ont été faites en un an, donc beaucoup moins qu'en un mois durant le présent projet¹⁰. Les classes médicamenteuses les plus souvent concernées étaient les suivantes : les médicaments cardiovasculaires (37 %), dont une majorité portait sur les antagonistes de la vitamine K (18 %) pour un ajustement selon le rapport international normalisé et les statines, n'ont fait l'objet d'aucune proposition; également les antibiotiques (17 %), dont on a principalement souligné les posologies inadéquates. Quant aux médicaments gastrointestinaux, ils ne représentaient que 6 % des interventions (une seule sur un inhibiteur de la pompe à protons et aucune sur le docusate sodique). Au total, 62 % des interventions ont été suivies de modifications de prescription et 31 % n'ont pas été acceptées. Les « staffs d'évaluation des pratiques professionnelles » ont donc permis de mettre en évidence des types de non-conformité non détectés par la requête informatique utilisée pour les analyses d'ordonnances, et en nombre plus important.

Conclusion

Le déploiement du programme « Staff d'évaluation des pratiques professionnelles "Médicaments et personnes âgées" » et la présence d'une stagiaire en pharmacie ont été l'occasion de collaborer avec d'autres professionnels de santé exerçant en EHPAD. La stagiaire, ne faisant pas partie de la chaîne de travail du département de pharmacie, a pu consacrer ses journées à analyser les dossiers-patients, et à organiser et assister aux réunions multidisciplinaires. Sa présence a été un facteur facilitant dans le déploiement de cette nouvelle pratique, en termes logistiques et organisationnels. Aussi, cela a permis de mettre en évidence l'impact du pharmacien dans la révision d'ordonnances et l'importance de la collaboration interprofessionnelle. C'est ainsi que 130 dossiers-patients ont pu être révisés afin d'y apporter des changements.

Ce projet démontre une bonne acceptation des interventions pharmaceutiques et indique que certains types de proposition sont plus efficaces lorsqu'il existe un véritable échange avec les médecins. Les pharmaciens ont ainsi pu accorder une attention particulière à la présence de médicaments considérés comme potentiellement inappropriés en gériatrie et à la durée de traitement des pathologies aiguës. Il s'agit du premier déploiement de ce programme en EHPAD à Vienne qui vient compléter le programme déjà en place, mais il reste encore beaucoup de travail à accomplir et de temps à dégager afin que ces démarches soient intégrées à la routine pharmaceutique. Rencontrer les résidents est un élément important qui n'a pas pu être réalisé dans le contexte de ce projet, mais qui aurait certainement bonifié les interventions.

Il est donc permis de conclure que le programme « Staff d'évaluation des pratiques professionnelles », mis en place à la faveur de la présence d'une stagiaire en pharmacie du Québec, est un excellent complément à l'analyse d'ordonnances faite par le pharmacien. Il permet en effet de mettre en évidence d'autres types de risques d'iatrogénie médicamenteuse et en nombre plus important. Cela encourage l'équipe pharmaceutique du Centre hospitalier de Vienne à poursuivre ce type de démarche. La prochaine étape serait d'évaluer l'impact des interventions auprès des résidents.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Pineau-Blondel E, Betegnien AL, Valencon P, Hugon A, Peuchet V, Tavernier L et coll. Programme d'optimisation de la prise en charge médicamenteuse de la filière gériatrique « Annecy-Rumilly-Saint-Julien-Gex » : séance pluridisciplinaire de relecture d'ordonnances, posters et communications orales présentés au congrès de la Société française de gériatrie et gérontologie en 2013.
2. Assurance maladie en ligne. Bilan partagé de médication pour les pharmaciens d'officine. [en ligne] https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-reference/textes-conventionnels/avenants#text_105169 (site visité le 14 mars 2021).
3. Derharoutunian C, Leclerc Nancey H. Guide pour la prescription médicamenteuse chez la personne âgée hospitalisée de plus de 80 ans ou plus de 65 ans et polypathologique. Centre Hospitalier Vienne Lucien Husel. 2017.
4. Perrier Q, Piquemal M, Derharoutunian C. Médicaments et insuffisance rénale : Recommandations pour l'adaptation des posologies à la fonction rénale chez l'adulte. Centre Hospitalier de Vienne Lucien Husel. 2017. 15 p.
5. Brutel A. EPP relative aux prescriptions médicamenteuses chez le patient âgé au Centre Hospitalier de Vienne Lucien Husel. Thèse d'exercice. Faculté de pharmacie de Lyon. 2012.
6. Site GPR. Le bon usage clinique du médicament. [en ligne] <http://sitegpr.com/fr/> (site visité le 14 mars 2021).
7. OMEDIT Centre-Val de Loire. Perfusion sous-cutanée de solutés en prévention de la déshydratation. 2017.
8. Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée. Mai 2018. [en ligne] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/parcours_de_soins_alzheimer.pdf (site visité le 30 mars 2019).
9. Hellenbart EL, Faulkenberg KD, Finks SW. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:325-42.
10. Luu Hoai MH, Perrier Q, Piquemal M, Tamzejian Ghadban R, Hournau-Blanc J, Leclerc-Nancey H et coll. Les staffs EPP « médicaments » sont-ils plus efficaces, en termes de communication, que l'analyse d'ordonnances faite par le pharmacien hospitalier en EHPAD ?, affiche présentée à la 10^e Journée régionale qualité et sécurité en santé, Lyon, novembre 2019.

Abstract

Objective: Within the context of an optional clinical rotation from the Faculty of pharmacy at the University of Montreal that took place at the Centre hospitalier de Vienne, France, the objective of this project is to present and analyze the results of the program entitled “Professional Practices Assessment Meetings-Medications and the Elderly” in residential facilities for dependent elderly people.

Background: The program involves reviewing the charts of residents in residential facilities for dependent elderly persons. They were identified as patients at risk for iatrogenic event from medications who might benefit from this program. The aim of this project was to identify noncompliance with the guidelines and to organize multidisciplinary meetings to discuss the action to be taken to correct them. It was possible to carry out this program at these facilities due to the presence of a pharmacist student.

Results: Chart reviews were conducted at four residential facilities, with a total of 130 residents audited and 201 proposed treatment changes. The Professional Practices Assessment Meetings – Medications and the Elderly program mainly identified two types of noncompliance with the guidelines. Forty-nine percent of the residents had at least one potentially inappropriate medication and 65% had an unspecified duration for an acute treatment. More than half of the proposals made to the physicians were accepted (60%) at the multidisciplinary meetings, which showed the impact of the pharmacist's role in chart reviews.

Conclusion: This project lead to the conclusion that the Professional Practices Assessment Meetings – Medications and the Elderly program is an excellent complement to the pharmacist's analysis of prescriptions during validation. The next step would be to assess the impact of these interventions on the residents.

Keywords: Deprescribing, geriatrics, iatrogeny, multidisciplinary, professional practice

Annexe

Déploiement du programme français dit « Staff d'évaluation des pratiques professionnelles » sur l'iatrogénie médicamenteuse de patients âgés institutionnalisés au sein d'établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. *Pharmactuel* 2021;54:160-165.

2 Analyser la prescription

Indication des médicaments ?

- Connue pour chaque médicament ? Bien fondée ?

Posologie optimale ?

- Adaptée au poids, à la fonction rénale ? (cf. plaquette « Médicament et insuffisance rénale »);
- « Start low and go slow » : beaucoup de médicaments sont efficaces à faible posologie chez la personne âgée;
- Prudence avec les médicaments à marge thérapeutique étroite (ex. digoxine).

Durée précisée ?

- Y penser notamment pour les antibiotiques, les antiviraux, les anticonvulsifs, les antispasmodiques et la cortisone (sauf indication dans les pathologies chroniques).

Prise en compte des cas de troubles de la déglutition ou de la présence d'une sonde naso-gastrique dans le choix des médicaments prescrits ?

- Comprimés écrasables ? Ouverture des gélules possibles ?

A retenir : la **polymédication** (à partir de 5 médicaments) est un facteur majeur d'iatrogénie.

4 Planifier le suivi et le documenter dans le dossier du patient (efficacité, innocuité)

Le « **réflexe iatrogénique** » : devant tout nouveau symptôme, se poser la question d'une cause iatrogène (effet indésirable d'un médicament ou effet additif de plusieurs médicaments, interaction médicamenteuse ou médicament-pathologie)

5 Sécuriser l'ordonnance de sortie

- Indiquer le poids du patient ;
- Indiquer l'INR cible en cas de prescription d'un traitement antivitamine K ;
- Utiliser autant que possible les noms des médicaments conformes à ceux pris avant l'hospitalisation.

Références bibliographiques :
Haute Autorité de Santé, Programme d'amélioration et d'évaluation de la Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé (PMSA), 2006-2013, [en ligne] <http://www.has-sante.fr> (site visité le 21 novembre 2017).
Laroche ML, Bouthier F, Merle L, Charnes JP. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. Rev Med Interne 2009;30:292-301.
Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J et coll. Les critères STOPP-START v2: adaptation en langue française. NPJ Neurol Psych Geriatr 2015;15:323-36.
American Geriatrics Society. American geriatrics society 2015 updated Beers' criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2015;63:2271-46.

Version 2 – COMEDIMS du 5 décembre 2017

Guide pour la prescription médicamenteuse chez la personne âgée hospitalisée de plus de 80 ans*

* Ou les personnes âgées de plus de 65 ans et polyopathologiques

Service pharmaceutique et Equipe mobile gériatrique

Régler les pathologies en cours et les hiérarchiser ↔ Lister les médicaments en cours et les analyser

Correspondance?

1 Régler les pathologies en cours et les hiérarchiser

But? Le risque iatrogène augmente avec le nombre de médicaments prescrits et la hiérarchisation permettra de le limiter

3 Correspondance pathologies-médicaments ?

« Rechercher » :

Les excès de traitements

- Les « doublons »**
 - Prescription conjointe de 2 médicaments de la même classe thérapeutique (ex. 2 antihypertenseurs) ou ayant des effets indésirables similaires (ex. 2 psychotropes)
- Les « cascades médicamenteuses »**
 - Médicament introduit pour traiter un symptôme interprété comme une nouvelle maladie alors qu'il s'agit d'un effet indésirable d'un autre médicament
- Les médicaments à efficacité discutable**
 - Ex. les vasodilatateurs cérébraux (naftidrofuryl, pibédil, piracétam).

Les insuffisances de traitement

- Ex. inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste de l'angiotensine dans l'insuffisance cardiaque

Les prescriptions inappropriées

- Observées lorsque les risques liés au traitement dépassent les bénéfices attendus
- Les interactions médicamenteuses et les interactions médicament-pathologie** (ex. médicaments ayant des effets anticholinergiques en cas de déclin cognitif)
- Les médicaments « potentiellement inappropriés chez la personne âgée » (MPI)**

MPI à éviter (les personnes âgées y étant plus sensibles), mais pas pour autant contre-indiqués : possibilité de les prescrire dans un **contexte clinique particulier** à partir du moment où le **rapport bénéfice/risque** est bien évalué

MPI chez la personne âgée (inscrits au livret thérapeutique du CH de Vienne)

- Médicaments anticholinergiques**

Risque plus important de confusion, sédation, chutes, tachycardie, rétention urinaire, glaucome aigu et constipation (majoré si démence, hypertrophie de la prostate, glaucome ou constipation chronique)

 - Antidépresseurs imipraminiques** : clomipramine, amitriptyline, maprotiline, doxépine (préférer les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)
 - Neuroleptiques phénothiazines** : chlorpromazine, pipotiazine, propéridazine, lévomépromazine, cyaméthane (préférer les neuroleptiques d'autres classes avec effets anticholinergiques moindres : ex. rispéridone, clozapine, olanzapine, amisulpride et seulement si symptômes psychotiques)
 - Certains antihistaminiques H1 à visée hypnotique ou antiallergique** : alimémazine, méquitazine, hydroxyzine, cyproheptadine, dexchlorphéniramine, (préférer comme hypnotique une benzodiazépine ou un apparenté à demi-vie courte et à posologie réduite et comme antiallergique la cétirizine)
 - Antinauséeux : métopimazine**
 - Certains antispasmodiques à visée urinaire** : Oxybutinine
 - Autres antinauséeux** : métoclopramide (risque de troubles extrapyramidaux) et domperidone (risques cardiaques graves)
 - Autres relaxants musculaires** : baclofène (sommolence, chute); préférer le thiocolchicoside
 - Inhibiteurs de la pompe à protons** : risque d'infection à Clostridium difficile, de fracture; éviter usage prolongé > 8 semaines
 - Cimétidine** : confusion, interactions médicamenteuses; préférer la ranitidine
- Laxatif stimulant** : bisacodyl (exacerbation de l'irritation colique); préférer les laxatifs osmotiques
- Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (> 20 heures)**

Ex. bromazépam, diazépam, prazépam, clobazam, nitrazépam, clonazépate dipotassique

Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (sommolence, chute...)

 - Préférer une benzodiazépine à demi-vie courte ou intermédiaire (ex. lorazépam, oxazépam, alprazolam, loprazolam) et sur une durée la plus courte possible
- Antihypertenseurs à action centrale** : méthylodopa, clonidine, rilmenidine (effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope)
- Inhibiteurs calciques à libération immédiate** : nifédipine (hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral)
- Alpha-bloquant dans l'HTA** : prazosine : risque majoré d'hypotension orthostatique
- Disopyramide** : risque de troubles du rythme et d'effets anticholinergiques
- Nitrofurantoïne** dans le traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique (risque majoré d'insuffisance rénale, de pneumopathie, de neuropathie périphérique, de réaction allergique, de toxicité hépatique) particulièrement si traitement long. Préférer un antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme.
- AINS** : risque majoré de troubles gastro-intestinaux, d'insuffisance rénale
- Sulfamides hypoglycémisants à longue durée d'action** : glibenclamide, gliclazide, glimepiride (risque d'hypoglycémie prolongée sévère)

Histoire de la pratique pharmaceutique dans le Nord-du-Québec

Tommy Taing¹, Jean-François Bussièrès^{2,3}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Candidat au Pharm.D. au moment de la rédaction, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacien, chef, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

³Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 5 janvier 2021; Accepté après révision le 14 mai 2021

Résumé

Objectif : Décrire l'évolution de la pratique pharmaceutique dans le Grand Nord québécois, spécifiquement dans les régions sociosanitaires 17 et 18.

Mise en contexte : Les soins de santé prodigués aux populations de ces régions reposent sur l'ensemble des professionnels de santé, incluant les pharmaciens et les assistants techniques en pharmacie. On dispose de très peu de données sur les services et soins pharmaceutiques prodigués dans le Nord-du-Québec.

Résultats : Un stage à thématique optionnelle effectué à l'automne 2019 à partir de Montréal et durant un séjour à l'Hôpital de Chisasibi a permis d'évaluer les soins prodigués dans les régions sociosanitaires 17 et 18. Plus d'une vingtaine de personnes-contacts ont répondu à notre appel et ont accepté de participer à un entretien téléphonique ou en présentiel. Nos travaux ont permis de dégager le fil chronologique des principaux événements liés à l'histoire de la pratique pharmaceutique dans le Nord-du-Québec ($n = 108$ dates) et d'établir le profil des principales ressources humaines pharmaceutiques au sein de ces deux régions sociosanitaires ainsi que le profil des services et soins pharmaceutiques, et de constituer un recueil d'anecdotes.

Conclusion : Il existe peu de données sur la pratique pharmaceutique dans le Nord-du-Québec. Les premiers pharmaciens diplômés arrivent à Fort George et Kuujuaq dans les années 70 pour assurer la mise en place de départements de pharmacie. Progressivement, les activités pharmaceutiques se structurent autour des hôpitaux, des dispensaires et des pharmacies communautaires. Exercer la pharmacie dans le Nord-du-Québec est un véritable défi compte tenu des enjeux géographiques, cliniques et culturels.

Mots-clés : Autochtones, Nord-du-Québec, pratique pharmaceutique, Premières Nations

Introduction

Le Nord-du-Québec occupe 55 % du territoire québécois avec ses 840 000 km carrés¹. En ce qui concerne la gestion administrative du territoire, on retrouve trois municipalités régionales de comté, soit la Jamésie, les Terres-Cries-de-la-Baie-James (aussi appelées *Eeyou Istchee*, ou Terre du peuple) et le Nunavik (aussi appelé *Kativik*)². La Jamésie est une municipalité régionale de comté géographique située au sud du 55° parallèle. Elle compte environ 14 500 habitants répartis dans une dizaine de villages (p. ex., Chibougamau, Chapais, Lebel-sur-Quévillon, Matagami, Radisson), sept territoires non organisés et plusieurs centrales hydro-électriques du complexe La Grande³.

L'Eeyou Istchee regroupe plusieurs villages cris de la municipalité de Eeyou Istchee Baie-James enclavés dans la Jamésie mais n'en faisant pas partie. Ce territoire compte environ 17 000 habitants, principalement cris, répartis dans

neuf villages : Chisasibi, Eastmain [1774], Oujé-Bougoumou, Mistissini, Nemaska [1794], Waskaganish (anciennement Fort Rupert) [1668], Waspanipi [fin du 18^e siècle], Wemindji et Whapmagoostui (communauté crie et inuite; située au Nunavik)⁴. L'année, entre crochets, renvoie à l'ouverture d'un poste de traite. La route 109 est asphaltée et permet de se déplacer de Val-d'Or à Radisson puis à Chisasibi. La plupart des autres villages cris sont également accessibles par voie terrestre en gravier.

Enfin, le Nunavik (autrefois Nouveau-Québec) compte environ 13 000 habitants, principalement inuits, répartis dans 14 villages (p. ex., Akulivik, Aupaluk, Inukjuak [début 20^e], Ivujivik [1909], Kangiqsualujuaq, Kangiqsujuaq, Kangirsuk [1921], Kuujuaq [anciennement Fort-Chimo ou Good Hope, 1830], Kuujuarapik [cohabitation inuite/crie], Puvirnituq [1921], Quaqtaq, Salluit [1925], Tasiujaq [1905] et Umiujaq)⁴. De plus, ce territoire inclut le village de Whapmagoostui et le village naskapi de Kawawachikamach⁴.

Pour toute correspondance : Tommy Taing, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, CANADA; Téléphone : 514 345-4603; Courriel : tommy.taing@umontreal.ca

Aucun déplacement routier n'est possible entre les villages et les transports par bateau et par avion sont privilégiés.

Les villages du Nord-du-Québec se développent, pour la plupart, autour du commerce de la fourrure⁵. Petit à petit, les Cris et les Inuits s'établissent à proximité des postes de traite pour faciliter leur travail de piégeage et de chasse⁵. Cette habitude amène progressivement ces populations à se sédentariser et à former des villages autochtones⁵. D'autres villages autochtones s'agregent autour de missions religieuses ou résultent tout simplement de la volonté d'une communauté de s'agglomérer et de vivre ensemble⁶.

Les populations crie et inuite sont plus jeunes que la population québécoise et moins scolarisées^{6,7}. Les ménages sont de plus grande taille et il n'est pas rare que trois générations habitent sous le même toit⁸. Bien que sédentaires, les nations crie et inuite continuent de pratiquer la chasse et la pêche régulièrement⁹.

En ce qui concerne les soins de santé, on trouve trois régions sociosanitaires, soit la région 10 (Nord-du-Québec, Centre régional de santé et de services sociaux de la Baie-James) pour les allochtones (provenant d'un endroit différent, s'opposant ainsi à « autochtones »), la région 17 (Nunavik, incluant la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik, le Centre de santé Inuulitsvik et le Centre de santé Tulattavik de l'Ungava) et la région 18 (Terres-Cries-de-la-Baie-James, incluant le Conseil Cri de la santé et des services sociaux de la Baie James)^{10,11}.

L'histoire du territoire commence avec la découverte de la baie d'Hudson par Henry Hudson en 1610¹². Un premier poste de traite de la Compagnie de la Baie d'Hudson est établi à Waskaganish en 1668¹³. Des débuts de la colonie jusqu'à la naissance de la Confédération canadienne, en 1867, les territoires situés au nord du Québec portent le nom de « Terre de Rupert » puis de « Territoires du Nord-Ouest »¹³. Il faudra attendre 1898 pour que les frontières du Québec se déplacent jusqu'à la rivière Eastmain, puis 1912 pour qu'elles atteignent la baie d'Ungava¹⁴. Ces terres sont renommées « Nouveau-Québec »¹⁴. En 1975, la signature de la Convention de la Baie-James et du Nord québécois permet à la nation crie de s'autodéterminer¹⁵. En 1986, le Nouveau-Québec est renommé « Nunavik »¹⁶. La Paix des Braves, signée en 2002, confirme une entente de relation nouvelle entre le gouvernement du Québec et les Cris du Québec¹⁷.

Les habitants et les professionnels de la santé du Nord-du-Québec doivent composer avec de nombreux enjeux, notamment le froid, la distance, l'isolement, les crises du logement, le problème de rétention des professionnels et celui des particularités sociosanitaires. Certaines enquêtes ont permis de documenter les enjeux sociaux et les principaux problèmes de santé^{18,19}.

Les soins de santé prodigués à ces populations reposent sur l'ensemble des professionnels de santé, incluant les pharmaciens et les assistants techniques en pharmacie. On dispose de très peu de données sur les services et les soins pharmaceutiques prodigués dans le Nord-du-Québec.

Méthode

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective menée à l'automne 2019. L'objectif principal était de décrire

l'évolution de la pratique pharmaceutique dans le Grand Nord québécois, spécifiquement dans les régions sociosanitaires 17 et 18.

Dans le cadre d'un stage à thématique optionnelle réalisé à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal durant quatre semaines, sous la responsabilité d'un professeur de clinique de la Faculté, un projet semi-structuré de recherche historique a permis de relever ce défi. Les participants ont consenti à ce que leurs propos soient recueillis aux fins de rédaction d'une communication affichée et écrite.

Dans un premier temps, un plan de travail a été élaboré quelques mois avant le stage. Ce plan prévoyait d'établir un plan de recherche, une liste de contacts, une recherche documentaire générale sur le Web, des lectures préalables et un stage en présence pendant au moins trois semaines au département de pharmacie de Chisasibi.

Dans un deuxième temps, un stage s'est déroulé durant la première semaine au Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine de Montréal afin de mener à bien les lectures dirigées, de préparer le plan de rédaction de l'article et de réaliser un maximum d'entretiens semi-dirigés auprès des personnes-contacts identifiées.

Dans un troisième temps, un stage a été effectué sur le terrain, au département de pharmacie de l'Hôpital de Chisasibi. Ce stage prévoyait une visite des lieux, une consultation de documents d'archives, des rencontres avec l'équipe de gestion de l'hôpital, au moins un médecin, une infirmière et des membres du département de pharmacie. Avec la permission des personnes concernées, des anecdotes ont été recueillies et des photos ont été prises afin d'illustrer la pratique pharmaceutique.

Dans un quatrième temps, nous avons procédé à une analyse de l'ensemble des données recueillies afin de dresser le profil descriptif des infrastructures de santé, d'établir le fil chronologique des principaux événements liés à l'histoire de la pratique pharmaceutique dans le Nord-du-Québec, et de dresser le profil des principales ressources humaines pharmaceutiques au sein des deux régions sociosanitaires, ainsi que des services et soins pharmaceutiques, et de constituer un recueil d'anecdotes et de photos.

Résultats

Le stage s'est déroulé à l'automne 2019. Plus d'une vingtaine de personnes-contacts ont répondu à notre appel et accepté de participer à un entretien téléphonique ou en présentiel. Chaque échange durait en moyenne une heure et un rapport était rédigé afin de rapporter les faits saillants des entrevues.

Émergence des soins de santé

Avant l'arrivée des allochtones, les soins de santé étaient prodigués par des chamans et des praticiens de médecine traditionnelle²⁰. Chez les Cris, on faisait également appel aux plus âgés (« elders »)²¹. Dans l'ouvrage *The Gift of Healing*, on propose des traitements naturels notamment pour l'asthme, la constipation, l'hémorragie, la dépression, les engelures, le mal de gorge, le stress, l'arthrite, la perte de cheveux, la pneumonie, la fausse couche et la douleur. On recommande notamment d'utiliser de la gomme d'épinette, de la cendre de peuplier, de l'avoine, de la graisse

d'animal, des feuilles de thé, de l'huile d'oie, du sang d'orignal et des pierres chauffées. Même en 2020, les cliniciens composent avec ces traitements traditionnels lorsqu'ils interviennent.

Avec l'arrivée des missionnaires vers 1840, de nouvelles pratiques sont instaurées²². Il faudra attendre les années 1920 pour que des infirmières du sud s'engagent, avec le soutien du gouvernement fédéral²³. Les médecins, eux, tarderont davantage à intervenir et ne se concentreront que dans les plus gros villages dotés d'un hôpital, soit à Fort George (Chisasibi) et à Fort-Chimo (Kuujuaq)²⁴. Avec la signature de la Convention de la Baie-James et du Nord québécois, les développements en matière d'infrastructures de santé s'accroissent. Les conditions d'autodétermination négociées en 1975 contribuent à une prise en charge du système de santé des autochtones. Toutefois, celui des Cris et des Inuits se développera séparément et de manière indépendante²⁵.

En vertu de la Politique de 1979 sur la santé des Indiens, le programme de services de santé non assurés assure désormais une couverture universelle des soins de santé, incluant les médicaments en hospitalisation et en ambulatoire pour les Cris et les Inuits du Nord-du-Québec²⁶. Toutefois, la couverture de médicaments offerte à la communauté crie est égale ou supérieure à celle offerte en vertu du régime général d'assurance médicaments à la population du reste du Québec²⁷.

Profil descriptif des infrastructures de santé

En dépit de la réorganisation du réseau de santé québécois, les établissements desservant les populations nordiques ont évité la fusion de 2015, préservant ainsi l'intégrité du CLSC Naskapi, du Centre régional de santé et de services sociaux de la Baie-James (région sociosanitaire 10) et des établissements mentionnés ci-après²⁸. En 2020, la région sociosanitaire 18 est desservie par l'hôpital situé à Chisasibi, qui soutient huit dispensaires répartis au sein des villages suivants : Eastmain, Mistissini, Nemaska, Oujé-Bougoumou, Waskaganish, Waswanipi, Wemindji et Wahpmagoostui au Nunavik²⁹. Dans chaque village de la communauté Eeyou Istchee, le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie James gère un centre Miyupimaatissiu communautaire, similaire au concept de centre intégré de santé et des services sociaux ailleurs au Québec. De plus, le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie James exploite des bureaux de liaison du Wiichihiitwin à Chibougamau, à Val-d'Or et à Montréal, de même qu'un bureau de recrutement à Montréal²⁹.

En 2020, la région sociosanitaire 17 est desservie par deux établissements qui poursuivent les cinq missions du système de santé québécois³⁰. Le Centre de santé Tulattavik de l'Ungava, situé à Kuujuaq, soutient six dispensaires répartis au sein des villages suivants : Aupaluk, Kangiqsualujuaq, Kangirsuk, Kangiqsujaq, Quaqtaq et Tasiujaq. De plus, le Centre de santé Inuulitissivik situé à Puvirnituq soutient six dispensaires répartis au sein des villages suivants : Akulivik, Inukjuak, Ivujivik, Kuujuarapik (cohabitation inuite/crie), Umiujaq et Salluit⁴. De plus, les régions sociosanitaires 17 et 18 font partie du Réseau universitaire intégré de santé de l'Université McGill, et la plupart des patients dont l'état nécessite un transfert vers le sud sont traités dans les établissements de ce réseau³¹.

De façon générale, les structures de santé reposent sur des équipes de gestion, des médecins, des infirmières; d'autres professionnels de la santé, incluant pharmaciens et assistants techniques en pharmacie, y contribuent. Dans les dispensaires, les soins sont généralement prodigués par des infirmières au rôle élargi qui profitent notamment d'ordonnances collectives et d'un bon niveau d'autonomie. Elles se réfèrent à des médecins, à des pharmaciens et à d'autres professionnels lorsque requis.

La figure 1 présente une carte géographique des principaux villages du Nord-du-Québec et des deux régions sociosanitaires. Le tableau I dresse le profil des principales caractéristiques des deux régions sociosanitaires.

Fil chronologique

À partir des archives consultées et des données recueillies lors des entretiens, nous avons établi le fil chronologique de 16 événements liés à l'histoire de la pratique pharmaceutique dans le Nord-du-Québec de 1610 à 2020 (figure 2). L'annexe présente le fil détaillé ($n = 108$ dates).

Profil des ressources humaines pharmaceutiques

À partir des archives consultées et des données recueillies lors des entretiens, nous avons établi le profil des principales ressources humaines au sein des deux régions sociosanitaires. Selon ces données, aucun pharmacien ne provient des nations cries ou inuites, tandis qu'au moins une dizaine d'assistants techniques en pharmacie vient de la nation crie. Au total, la collecte a permis d'identifier 22 pharmaciens et trois assistantes techniques en pharmacie

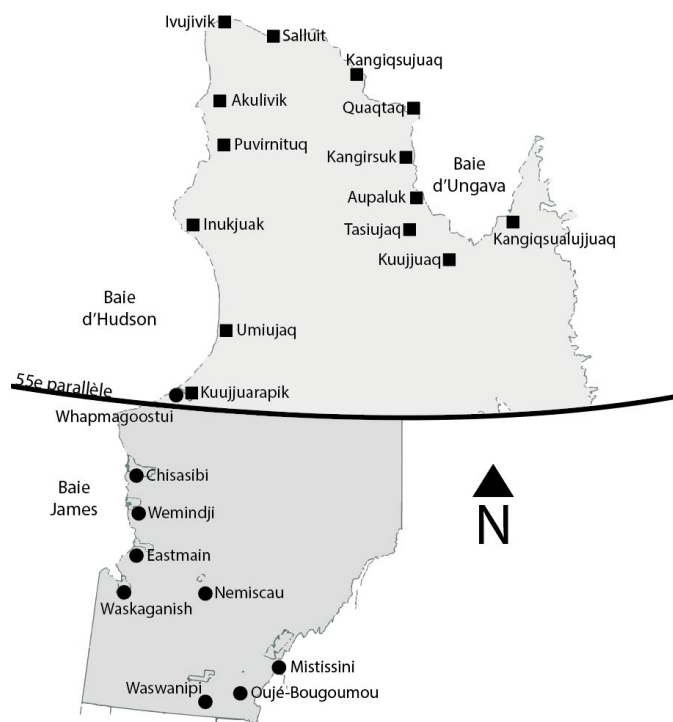


Figure 1. Principaux villages du Nord-du-Québec^a

Légende : Cercle : Premières Nations crie; Carré : Inuits

^a Adaptation de la carte originale inspirée d'une carte des Services aux Autochtones Canada, Gouvernement du Canada – 2020

Tableau I. Profil des principales caractéristiques des régions sociosanitaires 17 et 18

Variables	Région sociosanitaire 17	Région sociosanitaire 18
Population totale (2018)	13 777 Inuits	17 854 Cris
Autres appellations	Nunavimiuks (Inuits de l'Ungava); il existe également d'autres ethnicités inuites au Canada	
Superficie du territoire (km ²)	417 938	5366
Densité de population (habitants/km ²)	0,0	3,3
Ancêtres	Thuléens d'Alaska	Algonquiens
Première rencontre avec les autochtones	16 ^e siècle, explorateurs européens	17 ^e siècle, explorateurs européens
Âge médian	24	26
Langues parlées	Inuktitut, anglais	Cri, anglais, français
Autonomie gouvernementale	Non	Oui
Gestion en matière de santé	Non autonome sous l'égide de la Régie de l'assurance maladie du Québec	Autonome avec le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie James
Couverture des soins et services médicaux	SSNA standards	SSNA cris Couverture personnalisée et plus large que celle des SSNA standards
Structures de santé (date d'ouverture)	Kuujjuaq (Hôpital de l'Ungava, 1968) Puvirnituk (Centre de santé Inuulitisiivik, 1986)	Fort George (Hôpital Sainte-Thérèse-de-l'Enfant-Jésus, 1949); sera démolie au profit d'une nouvelle structure Centre de Miyupimaatisiun (santé) communautaire de Mistissini (1980) Chisasibi (Hôpital de Chisasibi, 1981)
Première pharmacie (date d'ouverture)	Kuujjuaq (1970s, hôpital) Puvirnituk (avant 1984, dans un roulotte) Puvirnituk (1984, hôpital) Kuujjuaq (2000, officine) Puvirnituk (2015, officine)	Fort George (1970, hôpital) Chisasibi (1981, hôpital) Mistissini (1997, officine) Waskaganish (2019, officine)
Principaux enjeux de santé	Santé mentale et suicide Maladies respiratoires Violence sexuelle (moins prévalents : dyslipidémie, diabète et syndrome métabolique)	Sédentarité et obésité Dyslipidémie Diabète Hypertension Insuffisance rénale Syndrome métabolique
Enjeux en commun	Traumas (accidents, chasse) Problèmes de consommation (tabac, alcool et drogue) Infections transmissibles sexuellement et par le sang, et autres infections Maladies et atteintes cutanées	

Abréviations : SSNA : services de santé non assurés

ayant contribué à l'exercice de la pharmacie dans le Nord-du-Québec de 1970 à 2020.

Profil des services et des soins pharmaceutiques

On dispose de très peu de données sur les débuts de la pratique pharmaceutique dans le Nord-du-Québec. Le pharmacien Adrien Brûlé serait parmi les premiers à avoir exercé la pharmacie à l'Hôpital Sainte-Thérèse-de-l'Enfant-Jésus de Fort Georges, durant les années 70. La pharmacienne Suzanne Lachance serait, elle, parmi les premières à avoir exercé durant la même période à l'Hôpital de l'Ungava de Kuujjuaq. La pratique pharmaceutique débute au cœur de ces deux hôpitaux et s'étend au village de Puvirnituk au début des années 80 alors que la pharmacie est située dans une roulotte.

Au début, les pharmaciens assurent la mise en place d'un processus structuré d'approvisionnement et de distribution des médicaments, incluant la constitution d'un dossier-patient papier comme l'exige la Loi sur la pharmacie. Les chefs de département de pharmacie de ces établissements définissent les quantités annuelles de médicaments dont ils ont besoin dans le cadre du processus d'approvisionnement du Groupe d'approvisionnement commun de l'Est du Québec. Ainsi, les prix payés pour les achats de médicaments sont les mêmes qu'au sud de la province.

Dans les années 80, les médicaments sont expédiés par avion de Montréal par l'entremise d'un grossiste en médicaments (Distribution Pharmacies Universelles). Depuis les années 90 jusqu'à aujourd'hui, Médis Services

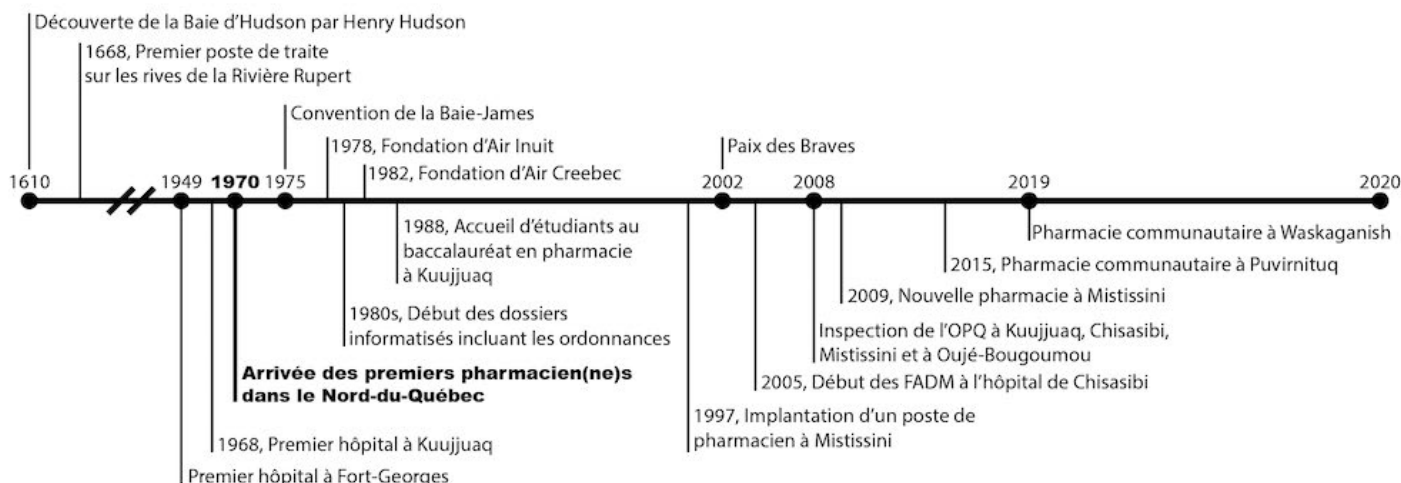


Figure 2. Illustration des principaux événements du fil chronologique de l'histoire de la pratique pharmaceutique dans le Nord-du-Québec

Abréviations : FADM : feuille d'administration des médicaments; OPQ : ordre des pharmaciens du Québec

pharmaceutiques, précurseur de McKesson Canada, détient le contrat de distribution de médicaments pour le Nord-du-Québec. En 2020, les pharmaciens des établissements de santé ainsi que les infirmières des dispensaires crs peuvent procéder à des commandes directement chez le grossiste en utilisant le site Web transactionnel (Pharmaclik^{MD}). Dans le cas des établissements du Nunavik, seuls les pharmaciens procèdent aux commandes et assurent une répartition des stocks reçus auprès des dispensaires. Une livraison bihebdomadaire par camion (camion McKesson jusqu'à Val-d'Or puis camion KEPA jusqu'à Chisasibi) ou par avion (pour les communautés inuites) est généralement offerte. Des glaciers thermorégulés (American Aerogel^{MD}) sont implantés en 2014, en remplacement des glaciers en styromousse, afin d'offrir une protection de la chaîne thermique pour une période de 72 heures. Ainsi, les premières pharmacies sont implantées dans des hôpitaux, même si elles desservent des patients hospitalisés et de la communauté. Il faudra attendre les années 90 pour que des pharmacies d'officine s'implantent notamment à Mistissini (1997), Kuujuaq (années 2000), Puvirnituq (2015) et Waskaganish (2019).

De façon générale, les pharmacies sont ouvertes du lundi au vendredi de 9 à 17 heures; un pharmacien assure la garde en dehors des heures d'ouverture. Le dossier pharmacologique, d'abord en format papier, a été progressivement informatisé (Chisasibi, 1987; Kuujuaq, 1999; Puvirnituq, 2004). Différents logiciels ont été implantés au fil du temps (p. ex., Omnipharm^{MD}, Medisolution^{MD}, Labexpert^{MD}, AssystRx^{MD}, GesPhaRx^{MD}) tant pour la gestion des stocks que pour celle des ordonnances. Une feuille d'administration des médicaments produite par l'équipe pharmacie est également établie (Chisasibi, 2005; Kuujuaq, 2006). Pendant plusieurs décennies, la distribution des médicaments est effectuée en vrac (un flacon sécuritaire/médicament/patient avec une quantité variable de doses pour un nombre prédéterminé de jours). Progressivement, la distribution en vrac fait place à la distribution par dosette puis par pilulier (Puvirnituq, 2007; Kuujuaq, 2008; Mistissini, 2012). L'Hôpital de Chisasibi octroie, par appel d'offres, le contrat de préparation des piluliers à une pharmacie au sud, en 2017. Une ensacheuse

de type Pacmed^{MD} est installée à Kuujuaq en 2016. Compte tenu de l'éloignement, les services et les soins pharmaceutiques sont prodigués par des pharmaciens qui séjournent dans ces communautés pour des périodes de durée variable (quelques semaines à plusieurs mois). Certains y exercent même quelques années.

Exercer la pharmacie dans le Nord-du-Québec comporte de nombreuses similitudes avec l'exercice au sud. Toutefois, les pharmaciens et leur équipe technique sont confrontés à des problèmes additionnels (p. ex., ressources humaines très limitées [souvent un seul pharmacien], délai pour l'obtention de médicaments, bris de chaîne thermique, difficultés d'expédition vers les dispensaires, prévalence de certaines pathologies différentes, présence très limitée de spécialistes). Le plus souvent, le pharmacien-chef est seul sur place à effectuer l'ensemble des tâches. Ainsi, exercer dans de telles conditions nécessite une bonne capacité d'adaptation, d'autonomie et de polyvalence.

Au cours des deux dernières décennies, la dotation en ressources pharmaceutiques a été bonifiée. Le chef du département de pharmacie de chaque établissement peut se consacrer, à tout le moins en partie, à la gestion et au développement de la pratique, tandis que quelques pharmaciens et assistants techniques assurent désormais le fonctionnement quotidien des opérations.

La figure 3 présente quelques photos du département de pharmacie de l'Hôpital de Chisasibi.

Discussion

À notre connaissance, il s'agit du premier article publié sur la pratique pharmaceutique dans le Nord-du-Québec. Pour les gens au sud, le Nord-du-Québec représente un tout. Il s'agit pourtant d'un univers complexe qui regroupe deux nations autochtones qui vivent séparément et distinctement, tant du point de vue géographique que communautaire. Même dans les villages de Whapmagoostui et de Kuujuarapik, au Nunavik, les deux communautés occupent le même sol, mais elles se fréquentent très peu et bénéficient de structures de santé distinctes.



Figure 3. Photos du département de pharmacie de l'Hôpital de Chisasibi

D'un point de vue politique, la nation crie jouit d'une grande autonomie en vertu des ententes signées au cours des dernières décennies, et cette autodétermination fait en sorte qu'elle assure pleinement la gouvernance de son système de santé, même si le financement provient des gouvernements. La nation inuite, quant à elle, ne jouit pas de ce niveau d'autonomie et demeure davantage sous la gouvernance du sud.

À partir des données recueillies, on note que la pratique pharmaceutique émerge en établissement de santé dans les années 70, tant chez les Cris que chez les Inuits. Ces pharmaciens d'hôpitaux assurent les services non seulement aux patients hospitalisés mais également aux patients de la communauté. Ce n'est que durant les années 90 que des pharmacies communautaires seront implantées. Ces ajouts ne sont pas étrangers aux recommandations de l'Ordre des pharmaciens du Québec et à la visite de ces derniers durant les années 90.

À l'image de la pratique au sud, la pratique pharmaceutique se développe, les activités de services et de soins s'informatisent et la dotation en équipements pharmaceutiques et électroniques progresse. Toutefois, ces progrès se font à plus petits pas, compte tenu de la dotation limitée en

ressources humaines et matérielles et de la rotation du personnel.

Notre revue descriptive met en évidence plusieurs enjeux liés à la pratique pharmaceutique dans le Nord-du-Québec. Le recrutement et la rétention de ressources humaines constituent peut-être l'enjeu le plus important. Le recrutement est difficile et les établissements recourent notamment à des agences de remplacement. Les postes de chefs de département ont été vacants à plusieurs reprises au fil du temps. La rétention des ressources est également limitée et la plupart des pharmaciens partent après une ou deux années d'exercice.

Il est en effet plus difficile d'établir un lien de confiance avec ces populations, particulièrement si l'on souhaite prodiguer de véritables soins pharmaceutiques. *A priori*, les pharmaciens ne sont pas formés pour traiter ces populations et l'apprentissage se fait sur le terrain. En intégrant progressivement des assistants techniques issus des communautés crie et inuite, les pharmaciens peuvent mieux comprendre certains des défis auxquels ils sont confrontés. La pratique de la chasse (p. ex., Goose Break) ou de la pêche est sacrée et plusieurs patients quittent leur village pour de nombreux jours en oubliant d'apporter leurs médicaments

avec eux ou en ne disposant pas de conditions d'entreposage adéquates (p. ex., pas de réfrigération stable pour l'insuline). Des employés cris ou inuits s'absentent également durant plusieurs jours pour pratiquer leurs rites traditionnels. Comme pharmacien ou assistant technique du sud, il faut apprécier ces différences, tenter de les comprendre et de les respecter afin de construire un lien de confiance.

La formation et le maintien de la compétence du personnel technique sont également un enjeu. Les assistants techniques exerçant dans le Nord-du-Québec ne détiennent généralement pas de diplôme d'études professionnelles en assistance technique en pharmacie remis par une école reconnue. Ils sont formés sur le terrain par les pharmaciens présents et l'équipe technique en place. Des efforts ont été déployés ces dernières années afin de structurer un programme local de formation et d'accroître les connaissances et la compétence du personnel technique en place.

Le partage des meilleures pratiques représente également un enjeu pour les prochaines années. En documentant davantage les pratiques pharmaceutiques entre les différents départements de pharmacie, il sera davantage possible de comparer les pratiques, de déterminer quelles sont les meilleures et de faire progresser plus rapidement l'exercice de la pharmacie dans cette région du Québec.

Enfin, en faisant davantage connaître cette pratique pharmaceutique, il est possible d'intéresser davantage de candidats. Des pharmaciens expriment le désir de contribuer à une pratique humanitaire; exercer la pharmacie dans le Nord peut combler ce désir d'exercer dans des conditions plus difficiles et de tenter d'améliorer les choses au quotidien.

Cette revue descriptive comporte des limites. Compte tenu de la durée du stage, il n'a pas été possible de visiter les départements de pharmacie des communautés inuites. Nous avons consulté un nombre limité de documents d'archives pharmaceutiques; la majorité des données recueillies proviennent donc d'ouvrages généraux, de sites Web, d'observations effectuées lors du stage à Chisasibi et d'entrevues semi-structurées auprès d'une vingtaine de pharmaciens ayant exercé dans le Nord-du-Québec.

Conclusion

Il existe peu de données sur la pratique pharmaceutique dans le Nord-du-Québec. Les premiers pharmaciens

diplômés arrivent à Fort George et à Kuujuaq dans les années 70 afin de mettre en place des départements de pharmacie. Progressivement, les activités pharmaceutiques se structurent autour des hôpitaux, des dispensaires et des pharmacies communautaires. Exercer la pharmacie dans le Nord-du-Québec est un véritable défi compte tenu des enjeux géographiques, cliniques et culturels.

Remerciements

Nous tenons à remercier Anh Nguyen (chef de département de pharmacie au moment de la rédaction de l'article), Michael Ondrick (pharmacien à l'hôpital de Chisasibi au moment de la rédaction de l'article), les assistantes techniques en pharmacie cris et toute l'équipe de l'Hôpital de Chisasibi. Nous tenons également à remercier les pharmaciens suivants ayant participé aux entretiens : Amélie Fortin, Anne Paré, Catherine Grondin, Cécile Lecours, Chantal-Andrée Paquette, David Pinard, France Dion, François Lavoie, François Ste-Marie Paradis, Minh-Tâm Trần, Pierre Grenier, Pierre Martineau, Sylvie Dansereau et Sylvie Demers. Nous remercions également Michelle Dubé, assistante-technique en pharmacie ayant œuvré à Chisasibi, et Vanessa Bombay, médecin à l'hôpital de Chisasibi au moment de la rédaction de l'article. Toutes ces personnes ont donné leur autorisation écrite.

Annexe

Cet article comporte une annexe; elle est disponible sur le site de *Pharmactuel* (www.pharmactuel.com).

Financement

Le déplacement et l'hébergement de l'étudiant ont été assumés par le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie James.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Jean-François Bussières est membre du comité de rédaction de *Pharmactuel*. Les auteurs n'ont déclaré aucun autre conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Pineau-Blondel E, Betegnie AL, Valencon P. Emploi Québec. Le Nord-du-Québec et ses territoires. 2017. [en ligne] <https://www.emploi Quebec.gouv.qc.ca/regions/nord-du-quebec/le-nord-du-quebec-et-ses-territoires/> (site visité le 3 janvier 2021).
2. Gouvernement du Québec. 10 – Le Nord-du-Québec ainsi que ses municipalités régionales de comté (MRC). 2015. [en ligne] http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/profils/region_10/region_10_00.html (site visité le 3 janvier 2021).
3. Télé-Québec. Objectif Nord – Centrale du complexe La Grande. 2013. [en ligne] <http://objectifnord.telequebec.tv/explorer/liste/complexe-la-grande/carte-LaGrande-Chisasibi-Radisson> (site visité le 3 janvier 2021).
4. Ministère des Affaires autochtones et du Développement du Nord canadien. Registre des Indiens. 2015. [en ligne] http://www.autochtones.gouv.qc.ca/nations/cartes_communautes.html (site visité le 3 janvier 2021).
5. Roy C. Le patrimoine archéologique des postes de traite du Québec. 2009. [en ligne] <http://mcc.gouv.qc.ca/fileadmin/documents/publications/patrimoine/archeologie/Roy-Poste.pdf> (site visité le 3 janvier 2021).
6. La Société Makivik. Les communautés – Histoire récente et démographie. [en ligne] <https://www.makivik.org/fr/histoire-recente-et-demographie/> (site visité le 3 janvier 2021).
7. Bobet E. Caractéristiques démographiques et sociales de la population habitant Iiyiyu Aschii. x2008. [en ligne] <https://www.inspq.qc.ca/en/node/2848> (site visité le 3 janvier 2021).
8. Sitraka A R.  tude du surpeuplement des logements sur la santé des Cris d'E you Istchee. 2018. [en ligne] <https://corpus.ulaval.ca/jspui/bitstream/20.500.11794/30004/1/33742.pdf> (site visité le 3 janvier 2021).
9. Institut national de santé publique du Québec. L'alimentation des Premieres Nations et des Inuits au Québec. 2015. [en ligne] https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2054_alimentation_premieres_nations_inuits.pdf (site visité le 3 janvier 2021).
10. Gouvernement du Québec. Régions sociosanitaires du Québec. [en ligne] <https://www.msss.gouv.qc.ca/reseau/regions->

- sociosanitaires-du-quebec/ (site visité le 3 janvier 2021).
11. Ministère de la santé et des services sociaux. Revue des événements affectant les découpages territoriaux du MSSS (avant 2000). 2011. [en ligne] <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-001689/> (site visité le 3 janvier 2021).
 12. L'Encyclopédie canadienne. Henry Hudson – Quatrième expédition (1610-1611) : exploration du détroit d'Hudson, de la baie d'Hudson et de la baie James. 2008. [en ligne] <https://www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/hudson-henry> (site visité le 3 janvier 2021).
 13. L'Encyclopédie canadienne. Rivière Rupert. 2006. [en ligne] <https://www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/riviere-rupert> (site visité le 3 janvier 2021).
 14. Bilan du siècle de l'Université Sherbrooke. Intégration du district de l'Ungava (Nouveau-Québec) au territoire québécois. [en ligne] <http://bilan.usherbrooke.ca/bilan/pages/evenements/195.html> (site visité le 3 janvier 2021).
 15. L'Encyclopédie canadienne. Convention de la Baie-James et du Nord québécois. 2019. [en ligne] <https://www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/convention-de-la-baie-james-et-du-nord-quebecois> (site visité le 3 janvier 2021).
 16. Commission de toponymie du Québec. Nunavik. [en ligne] http://www.toponymie.gouv.qc.ca/ct/ToposWeb/fiche.aspx?no_seq=212518 (site visité le 3 janvier 2021).
 17. Secrétariat aux affaires autochtones du Gouvernement du Québec. Entente concernant une nouvelle relation entre le gouvernement du Québec et les Cris du Québec. [en ligne] https://www.autochtones.gouv.qc.ca/rerelations_autochtones/ententes/cris/20020207.asp (site visité le 3 janvier 2021).
 18. Institut national de santé publique du Québec. Enquête de santé auprès des Cris 2003, Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes. 2008. [en ligne] <https://www.inspq.qc.ca/sante-des-autochtones/enquete-de-sante-aupres-des-cris-2003> (site visité le 3 janvier 2021).
 19. Institut national de santé publique du Québec. Enquête de santé auprès des Inuits du Nunavik 2004. 2008. [en ligne] <https://www.inspq.qc.ca/sante-des-autochtones/enquete-de-sante-aupres-des-inuits-du-nunavik-2004> (site visité le 3 janvier 2021).
 20. L'Encyclopédie canadienne. Médecine traditionnelle des Premières Nations au Canada. 2006. [en ligne] <https://www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/medecine-traditionnelle-autochtone> (site visité le 3 janvier 2021).
 21. Conseil Cri de la santé et des services sociaux de la Baie-James. The Gift of Healing – Health Problems and Their Treatments. 2006.
 22. Université d'Ottawa. Le mouvement de colonisation des Canadiens français. 2003. [en ligne] <https://crrcf.uottawa.ca/passeport/1/1B4a/1B4a01-5.html> (site visité le 3 janvier 2021).
 23. Anonyme. Brève histoire des soins infirmiers au Canada, de la Nouvelle-France à aujourd'hui. [en ligne] <https://www.museedelhistoire.ca/cmc/exhibitions/tresors/nursing/nchis01f.html> (site visité le 3 janvier 2021).
 24. Objectif Nord. Histoire de Fort-Chimo. [en ligne] <http://objectifnord.telequebec.tv/explorer/liste/kuujuaq/histoire-de-fort-chimo> (site visité le 3 janvier 2021).
 25. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec. Particularités des services aux Premières Nations et aux Inuits. 2016. [en ligne] <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/particularites-des-services-aux-communautes-autochtones/> (site visité le 3 janvier 2021).
 26. Santé Canada. Programme des services de santé non assurés – Livret d'information. 2003.
 27. Santé Canada. Programme des services de santé non assurés. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/services-autochtones-canada/services/services-sante-non-assures-pour-premieres-nations-et-inuits.html> (site visité le 3 janvier 2021).
 28. INSPQ. Portrait organisationnel du réseau. 2020. [en ligne] <https://www.msss.gouv.qc.ca/reseau/portrait-organisationnel/> (site visité le 3 janvier 2021).
 29. Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie James. A propos. [en ligne] <https://www.creehealth.org/fr/about-us/our-mission> (site visité le 3 janvier 2021).
 30. Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik. Les établissements. [en ligne] <https://nrhss.ca/fr/les-%C3%A9tablissements> (site visité le 3 janvier 2021).
 31. Réseau universitaire intégré de santé McGill. Mémoire du réseau universitaire intégré de santé McGill portant sur l'amélioration de l'accessibilité, la qualité, la continuité et la sécurisation culturelle des services offerts aux autochtones. 2018. [en ligne] https://www.cerp.gouv.qc.ca/fileadmin/Fichiers_clients/Documents_depotes_a_la_Commission/P-1162_M-020.pdf (site visité le 3 janvier 2021).

Abstract

Objective: To describe the evolution of pharmacy practice in Northern Quebec, specifically in health and social services regions 17 and 18.

Background: Health care for the populations in these regions relies on all health professionals, including pharmacists and technical pharmacy assistants. Very little data is available on pharmaceutical services and care in Northern Quebec.

Results: Care in health and social services regions 17 and 18 was evaluated during an optional theme internship done in the fall of 2019 in Montréal and during a stay at the Hôpital de Chisasibi. More than twenty contacts responded to our request and agreed to participate in a telephone or face-to-face interview. Our work served to identify the timeline of the main events in the history of pharmacy practice in Northern Quebec ($n = 108$ dates); to establish the profile of the main pharmacy human resources in these two health and social services regions, the profile of the pharmacy services; and to compile a collection of anecdotes.

Conclusion: There is little data on pharmacy practice in Northern Quebec. The first pharmacists with university degrees arrived in Fort George and Kuujuaq in the 1970s to see to the creation of pharmacy departments. Gradually, pharmacy activities were structured around hospitals, dispensaries and community pharmacies. Practicing pharmacy in Northern Quebec is a real challenge, given the geographical, clinical and cultural issues.

Keywords: Aboriginal, First Nations, Northern Quebec, pharmacy practice

Annexe

Histoire de la pratique pharmaceutique dans le Nord-du-Québec. *Pharmactuel* 2021;54:166-173.

Tableau I. Fil du temps chronologique des événements liés à l'histoire de la pratique pharmaceutique dans le Nord-du-Québec de 1610 à 2020

Années	Nations C ou I	Emplacements	Événements
1610	NA	Baie d'Hudson	Découverte de la baie d'Hudson par Henry Hudson.
1668	C	Waskaganish	Installation d'un poste de traite de la CBH sur les rives de la rivière Rupert.
1670	C, I	Canada	L'Angleterre octroie à la CBH le monopole de la traite des fourrures sur la Terre de Rupert.
1790	C	Mistissini, Waswanipi	Installation d'un poste de traite de la CBH à Mistissini et Waswanipi.
1803	C	Fort George	Installation d'un poste de traite de la CBH à Big River.
1840	NA	Nord-du-Québec	Arrivée des premiers missionnaires.
7 septembre 1860	NA	Canada	Décès de sir George Simpson, le dernier gouverneur en chef de la CBH.
1863	NA	Canada	L'International Financial Society fait l'achat de la CBH. Cette acquisition va signaler un changement de perspective pour la Compagnie, qui s'intéressera davantage à la colonisation de l'Ouest canadien et délaissera la traite des fourrures.
1867	C, I	Canada	Confédération et naissance du Dominion du Canada.
1876	C	Canada	<i>Loi sur les Indiens</i> ; la Loi n'est pas appliquée aux Inuits.
13 juin 1898	C, I	Québec	Le Parlement du Canada sanctionne l' <i>Acte concernant la délimitation des frontières nord-ouest, nord et nord-est de la province de Québec</i> .
Début 1900s	C, I	N/A	Migration progressive du mode de vie nomade à sédentaire des peuples autochtones du Nord-du-Québec.
15 mai 1912	C, I	Québec	Entrée en vigueur de la <i>Loi fédérale de l'extension des frontières du Québec</i> ; le territoire du district de l'Ungava est transféré à la province du Québec.
21 décembre 1912	I	Québec	L'Ungava est renommé Nouveau-Québec.
1933	C	Chisasibi	Ouverture d'une première école résidentielle en terre crie.
1937	C	Chisasibi	Ouverture d'une clinique d'urgence par les Sœurs Grises de la Croix d'Ottawa.
1949	C	Fort George	Ouverture de l'Hôpital Sainte-Thérèse-de-l'Enfant-Jésus par la Corporation épiscopale catholique romaine.
1965	C	Hôpital Sainte-Thérèse-de-l'Enfant-Jésus de Fort George	L'hôpital privé devient le premier hôpital public subventionné par le régime d'assurance-hospitalisation du Québec; augmentation de la capacité d'accueil de 12 lits à 32 lits (13 adultes, 19 pédiatriques en plus de 5 berceaux).
1968	I	Hôpital de l'Ungava à Kuujuaq	Fondation de l'Hôpital de l'Ungava.
1968 – fin 1970s	I	Hôpital de l'Ungava à Kuujuaq	Il n'y a pas de pharmaciens sur place.
1971	C, I	Québec	Création des 12 premières régions sociosanitaires.
1971	C	Québec	Loi sur les services de santé et les services sociaux pour les autochtones cris (Chapitre S-5).
11 novembre 1975	C	Québec	Signature de la Convention de la Baie- James et du Nord québécois. Conversion de terres autochtones en terres publiques. Les Cris cèdent leur territoire au gouvernement du Québec en échange de compensations financières et de l'exclusivité sur certains autres territoires (chasse, pêche, etc.).
1978	I	Nunavik	Fondation d'Air Inuit.
1978	C	Chisasibi	Fondation du Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie James.
1979	I	Fort Chimo	Fort Chimo est renommé Kuujuaq.
1980	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujuaq	Déménagement du premier Hôpital de l'Ungava de 1968 sur le site actuel.
1980s	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujuaq	Implantation de dossiers-patients papier avec utilisation de la machine à écrire pour le traitement des ordonnances; le téléphone est utilisé en mode « pulse ».
1981	C	Hôpital de Chisasibi	Déménagement du village de Fort George sur le site aménagé de Chisasibi.
1981	C	Fort George	Fermeture de l'Hôpital Sainte-Thérèse-de-l'Enfant-Jésus de Fort George et ouverture de l'Hôpital de Chisasibi.

Tableau I. suite

Années	Nations C ou I	Emplacements	Événements
1982	C	Chisasibi	Fondation d'Air Creebec
1984	C	Québec	Entrée en vigueur de la <i>Loi sur les Cris et les Naskapis du Québec</i> . Obtention d'une autonomie politique et du droit d'autodétermination par le gouvernement fédéral. Les Cris ne sont plus soumis à la <i>Loi sur les Indiens</i> .
1985 – 1990	C	Hôpital de Chisasibi	Un premier ordinateur fait son apparition à la pharmacie.
1986	I	Nunavik	Adoption du nom « Nunavik » en remplacement de « Nouveau-Québec ».
1987	C	Hôpital de Chisasibi	Implantation d'un dossier pharmacologique informatisé.
22 septembre 1987	C, I	Québec	Création de la région administrative 10 (Nord-du-Québec), qui inclut le Nunavik et la Jamésie.
1988	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujuaq	Accueil d'étudiants au baccalauréat en pharmacie.
1989- 1990	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	Accueil d'étudiants au baccalauréat en pharmacie (cinq étudiant[e]s de l'Université Laval à Québec); de petits projets leur sont confiés en plus des tâches d'assistant technique en pharmacie.
Avant 1990	C, I	Nord-du-Québec	Distribution Pharmacies Universelles détient le contrat de distribution de médicaments pour les établissements de santé dans le Nord-du-Québec.
1990s	C	Hôpital de Chisasibi	Période d'instabilité liée à la présence des pharmaciens; les infirmières et parfois les techniciennes crie sont appelées à s'occuper de la garde pharmaceutique avec un téléavertisseur.
1990s	C, I	Nord-du-Québec	Le nombre de régions sociosanitaires passe de 12 à 18 et les régions #17 et #18 sont créées.
1990	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	Implantation d'un premier ordinateur avec système d'exploitation Windows ^{MD} et disquettes; toutefois, la tenue des dossiers demeure majoritairement avec papier.
1990	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	Les modes de communication disponibles sont le téléphone et le télécopieur. Ils représentent les moyens de communiquer non seulement avec les infirmières au rôle élargi dans les dispensaires des autres villages, mais aussi avec les médecins spécialistes au sud.
1990	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	L'équipe médicale est composée de deux pharmaciens, trois dentistes, cinq médecins et trois sages-femmes; l'établissement compte 25 lits.
1990	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	Rédaction d'un guide thérapeutique de pratique pour les infirmières au rôle élargi.
1990	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	Informatisation de l'inventaire de médicaments à l'aide d'un ordinateur de type Macintosh ^{MD} .
> 1990	C, I	Nord-du-Québec	Médis services pharmaceutiques obtient le contrat de distribution des médicaments pour les établissements de santé dans le Nord-du-Québec.
1991	I	Nord-du-Québec	Mise à jour importante de la Loi sur les services de santé et les services sociaux (chapitre S-4.2); cette loi s'applique à tout le réseau de la santé québécois incluant les Inuits; les Cris disposent depuis 1971 d'une loi distincte.
1992-1993	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujuaq	On note le traitement d'environ 10 900 ordonnances durant une année financière.
1995	I	Nunavik	Conversion du Conseil Kativik des services de santé et des services sociaux en Régie régionale de la santé et des services sociaux Nunavik. Le siège social est à Kuujuaq.
1997	C	Mistissini	Implantation d'un poste de pharmacien sur place.
< 1998	C	Hôpital de Chisasibi	MediSolution ^{MD} est le logiciel utilisé pour la gestion des ordonnances de médicaments en pharmacie hospitalière et communautaire.
1998	C	Hôpital de Chisasibi	Migration vers le logiciel LabXpert ^{MD} pour la gestion des ordonnances de médicaments en pharmacie hospitalière et communautaire.
1999	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujuaq	Informatisation de la gestion des ordonnances et des stocks de médicaments au département de pharmacie.
Fin 1990s	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujuaq	Agrandissement du département de pharmacie.
2000s	I	Kuujuaq	Il n'y a qu'un poste de pharmacien sur place.
2002	C	Hôpital de Chisasibi	Implantation de la distribution centralisée par l'intermédiaire du grossiste Mckesson.
2002	I	Entente Sanarrutik	Obtention d'un partenariat économique avec le gouvernement du Québec pour le développement du Nunavik.
7 février 2002	C	Québec	Signature de la « Paix des Braves ». Obtention d'une autonomie dans la gestion du développement économique et communautaire. Corrige certaines failles de la CBJNQ.

Tableau I. suite

Années	Nations C ou I	Emplacements	Événements
2003	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujjuaq	Embauche d'un assistant technique en pharmacie détenant un diplôme d'études professionnelles.
2003	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	L'équipe pharmacie ne compte qu'une seule assistante technique en pharmacie sur place.
2004	I	Entente Sivunirmut	Unification des sources de financement pour simplifier la gestion du budget de l'Administration régionale Kativik, qui acquiert une plus grande autonomie en matière de développement économique et communautaire. Bonifie l'entente Sanarrutik.
2004	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	Implantation du logiciel Omnipharm ^{MD} pour la gestion des ordonnances de médicaments. Une migration sera effectuée vers GESPHER ^{MD} par la suite.
2005	C	Hôpital de Chisasibi	Ajout d'heures techniques; l'équipe pharmacie compte désormais quatre postes d'assistant technique en pharmacie.
2005	C	Hôpital de Chisasibi	Implantation d'un nouveau système informatique de gestion des ordonnances comprenant l'impression de FADM pour le personnel soignant.
2016 – 2010	C	Centre de santé de Mistissini	Les dossiers-patients ne sont toujours pas informatisés.
2006	C	Centre de santé de Mistissini	Présence d'un seul ordinateur à la pharmacie devant être partagé entre la pharmacienne et les assistantes techniques en pharmacie.
2006	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujjuaq	Implantation d'une FADM pour le personnel soignant, produite par la pharmacie.
2006	C	Hôpital de Chisasibi	Reformation du comité de pharmacologie.
2006 – 2007	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujjuaq	On note le traitement de près de 40 000 ordonnances durant une année financière.
2007	I	Entente de principe sur la fusion de certaines institutions publiques et la création du Gouvernement régional du Nunavik	Marque le début des négociations et des démarches entreprises avec le gouvernement du Québec pour l'obtention officielle de l'autonomie gouvernementale, avec octroi de plus de droits aux Inuits. Des négociations sur la possession des ressources et du territoire du Nunavik mènent à la rédaction d'une entente finale, celle de 2011.
2007	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujjuaq	Rénovations majeures des espaces de travail de la pharmacie.
2007	NA	Montréal	Présentation orale sur la pratique pharmaceutique nordique aux étudiants en pharmacie de l'Université de Montréal par David Pinard, pharmacien.
2007	C	Hôpital de Chisasibi	Aménagement/réaménagement de la pharmacie de Chisasibi.
2007	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	Implantation de la distribution de médicaments par cartes alvéolées (Dispill ^{MD}) pour patients ciblés, en remplacement des dosettes.
2008	C	Hôpital de Chisasibi	Embauche d'un assistant technique en pharmacie avec diplôme d'études professionnelles.
2008	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujjuaq	Expansion des services pharmaceutiques dans trois villages de la côte avec préparation de piluliers pour les personnes âgées et les patients avec prises multiples.
2008	C, I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujjuaq Hôpital de Chisasibi Centre de santé de Mistissini Dispensaire d'Oujé-Bougoumou	Inspection professionnelle de l'Ordre des pharmaciens du Québec.
2009	C	Hôpital de Chisasibi	Déménagement de la pharmacie de Wemindji.
2009	C	Centre de santé de Mistissini	Construction de la nouvelle pharmacie de Mistissini.
2010	C	Hôpital de Chisasibi	Début de la construction des pharmacies de Eastmain, Nemaska, Waskaganish et Waswanipi (nouvelles cliniques).
2010	i	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujjuaq	Un deuxième poste de pharmacien est créé; difficulté de recrutement pour le chef de département de pharmacie.
Avant 2011	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	Présence d'assistantes techniques en pharmacie inuites.
2011	I	Référendum inuit au sujet de l'Entente de 2007	Les Inuits rejettent à 66 % l'entente finale de 2011. Ils n'obtiennent pas l'autonomie gouvernementale.

Tableau I. suite

Années	Nations C ou I	Emplacements	Événements
2011	C	Accord-cadre entre les Cris d'Eeyou Istchee et le gouvernement du Québec sur la gouvernance dans le territoire d'Eeyou Istchee–Baie-James	Début des négociations et des démarches entreprises avec le gouvernement du Québec pour l'obtention officielle de l'autonomie gouvernementale des Cris.
2011	C	Centre de santé de Mistissini	Informatisation, mise à jour des dossiers-patients et priorisation des problèmes.
Vers 2012	C	Hôpital de Chisasibi	La pharmacie traite environ 500 ordonnances par jour (milieux communautaire et hospitalier), incluant les nouvelles ordonnances, les renouvellements et des piluliers.
24 juillet 2012	C	Québec	La municipalité de la Baie-James est remplacée par un gouvernement régional dirigé conjointement par les Cris et les Jamésiens.
2012	C	Entente sur la gouvernance dans le territoire d'Eeyou Istchee Baie-James	Obtention de l'autonomie gouvernementale. Conversion de la municipalité de la Baie-James en un gouvernement régional de la Baie-James. Les Cris sont majoritaires dans leur assemblée, et ils le resteront.
2012	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	Visite de l'Ordre des pharmaciens du Québec; on reconnaît la nécessité pour le village d'avoir une pharmacie communautaire.
2012	C	Centre de santé de Mistissini	Implantation de la dispensation de médicaments par cartes alvéolées (Dispill ^{MD}) pour patients ciblés, en remplacement des dosettes.
2012	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujuaq	Implantation de la distribution unique quotidienne en établissement de santé, incluant l'impression d'une FADM toutes les 24 heures.
5 avril 2013	C	Centre de santé de Mistissini	Inauguration d'un nouveau centre de santé de 29 millions \$ et d'une superficie de 4 717 m ² pour les 3 500 membres de la communauté de Mistissini, comprenant des chaises d'hémodialyse, une urgence, des laboratoires et un service de radiologie.
2014	C, I	Nord-du-Québec	Achat de glacières American Aerogel ^{MD} par McKesson pour assurer le respect de la chaîne thermique selon les recommandations de Santé Canada; ces glacières remplacent les glacières en styromousse avec bloc réfrigérant.
2015	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	Inauguration de la pharmacie communautaire; la dispensation de médicaments par cartes alvéolées (Dispill ^{MD}) est effectuée par la pharmacie préparatrice Dominique Voyer au sud.
1 avril 2015	C, I	Québec	En dépit de la fusion de nombreux établissements de santé (de 184 à 34) à travers le Québec, les établissements pour populations autochtones ne sont pas fusionnés (CLSC Naskapi Côte-Nord, Centre régional de santé et de services sociaux de la Baie-James, Centre de santé Inuulitisivik [Côte d'Hudson], Centre de santé Tulattavik de l'Ungava [Côte d'Ungava] et Conseil Cri de la santé et des services sociaux de la Baie James).
2015-2016	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	Implantation du poste de « commis inuit » pour aider le personnel à transmettre les messages dans la langue des locaux.
2016	C	Centre de santé de Mistissini	Présence de trois pharmaciens sur place (deux en milieu communautaire/établissement de santé et un en gestion).
2016	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujuaq	Rénovation de la pharmacie.
2016	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujuaq	La pharmacie se dote d'une ensacheuse pour l'ensachage des médicaments des patients hospitalisés, en remplacement du système de piluliers.
2016	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	Implantation du logiciel AssystRx ^{MD} de Telus pour la dispensation de médicaments en milieu communautaire.
2017	C	Centre de santé de Mistissini	La pharmacie traite 300 à 400 ordonnances par jour (milieu communautaire et hospitalier), incluant les nouvelles ordonnances, les renouvellements et des piluliers.
Novembre 2017	C	Hôpital de Chisasibi	Évacuation de l'hôpital à la suite d'une fuite de gaz naturel découverte à 100 pieds de l'hôpital; l'évacuation s'est déroulée durant un après-midi et les patients ont été transférés au Centre de jour multiservices.
2018	C	Hôpital de Chisasibi	Implantation d'un « cahier des expirés » pour l'équipe en laboratoire.
2018	C	Dispensaires des Terres-Cries-de-la-Baie-James	Implantation d'au moins une assistante technique en pharmacie crie par village pour soutenir le travail des infirmières dans les dispensaires.
2018	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujuaq	Implantation du logiciel GESPHARx ^{MD} de CGSI TI Inc. pour la gestion du dossier pharmacologique des patients hospitalisés des deux établissements.

Tableau I. suite

Années	Nations C ou I	Emplacements	Événements
2018	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujjuaq	Lancement d'un appel d'offre régional pour un partenariat avec une pharmacie du sud en vue de desservir les 14 communautés; octroi à la pharmacie de Dominique Voyer (Pharmaprix).
2018	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujjuaq	Implantation de la délégation technique en pharmacie selon les normes de l'Ordre des pharmaciens du Québec.
2018	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	La pharmacie traite environ 100 000 ordonnances par année (milieu communautaire et hospitalier), incluant les nouvelles ordonnances, les renouvellements et des piluliers.
2018	I	Kuujjuaq	Fusion des dossiers du Sud (traités par la pharmacie Pharmaprix de Dominique Voyer) et du Nord pour assurer une meilleure continuité des soins pharmaceutiques prodigués aux patients et limiter les risques d'erreurs.
2019	C	Hôpital de Chisasibi	La pharmacie traite environ 500 ordonnances par jour (milieu communautaire et hospitalier), incluant les nouvelles ordonnances, les renouvellements et des piluliers.
2019	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujjuaq	La pharmacie traite environ 300 ordonnances par jour (milieu communautaire et hospitalier), incluant les nouvelles ordonnances, les renouvellements et des piluliers.
2019	I	Centre de santé Inuulitisivik à Puvirnituq	Le centre de santé compte 15 lits de soins aigus, 10 lits de soins chroniques et 4 lits de maternité utilisés avec la contribution de sages-femmes inuites.
Mars 2019	C	Hôpital de Chisasibi	Mise en place de cours pour les assistantes techniques en pharmacie cries, offerts par les pharmaciens de l'équipe durant une période de 12 mois.
Printemps 2019	I	Centre de santé Tulattavik de l'Ungava à Kuujjuaq	Implantation de la démarche de bilan comparatif des médicaments durant l'hospitalisation des patients.
Mars 2019	C	Centre de santé de Waskaganish	Ouverture de la troisième pharmacie crie à Waskaganish.
Octobre-novembre 2019	C	Hôpital de Chisasibi	Expansion et réaménagement de la pharmacie; la pharmacie obtient les anciennes salles qui servaient d'entrepôt à l'hôpital pour son expansion et l'utilisation de nouveaux équipements.
Novembre 2019	C	Hôpital de Chisasibi	L'équipe pharmacie compte sur la contribution de plus d'une quinzaine de Cries qui y travaillent comme assistantes techniques en pharmacie.
2019	C	Chisasibi	Stage de Tommy Taing dans le cadre d'une thématique optionnelle afin de documenter et de décrire la pratique pharmaceutique dans le Nord-du-Québec.

Abréviations : C : Crie; CBJNQ : Convention de la Baie James et du Nord québécois; CLSC : Centre local de services communautaires; CBH : compagnie de la Baie d'Hudson; FADM : feuille d'administration des médicaments; I : Inuits; NA : non applicable

Comment transmettre adéquatement l'information sur l'approvisionnement en médicaments critiques en établissement dans un contexte de pandémie ?

Mèryem Labidi¹⁻³, Pharm.D., Ariane Du Sault^{1,2,4}, Pharm.D., Andréanne Rompré^{1,2,5}, Pharm.D., Andréane Bouchard^{1,2,6}, Pharm.D., Geneviève Tremblay⁷, B.Pharm., Isabelle Nolet⁸, B.Pharm., M.Sc., Marie-Claude Racine⁹, B.Pharm., M.Sc., Martin Darveau¹⁰, B.Pharm., M.Sc.

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Hôpital Saint-François d'Assise, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Centre hospitalier affilié universitaire régional, Trois-Rivières (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Centre Cloutier-du-Rivage, Trois-Rivières (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Hôpital Saint-François d'Assise, Québec (Québec) Canada;

⁷Pharmacienne, Adjointe au chef de département pour l'Hôpital du Saint-Sacrement et l'Hôpital Saint-François d'Assise, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁸Pharmacienne, Coordonnatrice aux approvisionnements et consultante pour le Centre d'acquisitions gouvernementales, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁹Pharmacienne, Chef du Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada;

¹⁰Pharmacien, Chef adjoint aux services pharmaceutiques, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada

*Mèryem Labidi, Ariane Du Sault, Andréanne Rompré et Andréane Bouchard ont contribué de manière égale à la rédaction de cet article

Reçu le 20 janvier 2021; Accepté après révision le 15 mars 2021

Résumé

Objectif : Déterminer l'appréciation des équipes relativement aux modalités de diffusion de l'information sur les approvisionnements en médicaments critiques en contexte de pandémie grâce à l'avis des principaux acteurs concernés au Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval en juillet-août 2020.

Description de la problématique : On dispose de peu de documentation sur les moyens de communication optimaux à utiliser dans un contexte de pandémie. Lors de la première vague de la pandémie de SRAS-CoV-2, un outil de communication a été mis au point et diffusé pour favoriser l'usage optimal des médicaments critiques et ainsi éviter des ruptures d'approvisionnement. Une évaluation de la stratégie de communication utilisée est nécessaire dans l'éventualité de vagues subséquentes.

Résolution de la problématique : Une approche méthodologique mixte a été menée pour ce projet. Un questionnaire en ligne destiné aux pharmaciens, des entretiens individuels ciblés avec des chefs de départements médicaux et un questionnaire soumis par courriel à d'autres centres hospitaliers ont permis de déterminer les différents enjeux permettant de soutenir l'élaboration d'une stratégie de communication efficace en temps de pandémie. Une revue de presse réalisée entre février et juillet 2020 est aussi venue compléter l'analyse.

Conclusion : Les résultats obtenus grâce à cette initiative permettent de déterminer comment et à qui diffuser l'information en contexte de pandémie. Les moyens de communication mis au point par l'établissement ont satisfait les professionnels consultés, et les recommandations formulées permettront de les optimiser pour faire face à de prochaines vagues ou à d'autres événements semblables.

Mots clés : Approvisionnement, communication, médicaments, pandémie, pénurie

Pour toute correspondance : Andréane Bouchard, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Hôpital Saint-François d'Assise, 10, rue de l'Esplanay, Québec (Québec) G1L 3L5, CANADA; Courriel : andreane.bouchard.2@ulaval.ca

Introduction

Le risque de pénurie de médicaments fréquemment utilisés aux unités de soins critiques a fait l'objet de préoccupations importantes durant la première vague de la pandémie de SRAS-CoV-2 à l'hiver 2020. Certains articles de journaux se sont révélés très alarmistes, alors que d'autres faisaient plutôt état de la situation en soulignant le travail effectué par les instances gouvernementales, de concert avec les départements de pharmacies hospitalières, afin de maîtriser la situation¹⁻⁸.

La littérature scientifique est pratiquement inexistante quand il s'agit de guider les gestionnaires dans la diffusion de ce type d'information sensible. La mise en place d'un plan global de communication en situation de crise permet d'informer et de guider le public, les médias, les travailleurs de la santé ainsi que les parties prenantes dans la mise en œuvre d'une réponse adéquate vis-à-vis de la pandémie⁹.

Lors de la première vague de la pandémie, l'une des plus importantes préoccupations concernait la communication de l'état des inventaires de médicaments critiques dans les établissements. Si transmettre des informations rigoureuses et en toute transparence était nécessaire, la façon de les transmettre, à qui et avec quel niveau de précision demeurerait plus complexe. Au Centre hospitalier universitaire de Québec–Université Laval (CHU de Québec–UL), le plan de communication visait à informer principalement les chefs de certains départements médicaux, les médecins et les pharmaciens.

Description de la problématique

Dans ce contexte sans précédent, il existe peu de documentation et de recommandations officielles sur les stratégies de communication à favoriser. La situation a donc nécessité la mise en place en urgence de moyens exceptionnels par l'établissement dans le but de favoriser un usage adéquat et raisonnable des médicaments et de ne pas précipiter de pénurie. Les inventaires de médicaments pouvant fluctuer rapidement selon le nombre de patients atteints de la COVID-19 et admis aux soins intensifs, les canaux de communication se devaient d'être efficaces. De plus, l'information transmise devait être compréhensible; le processus d'approvisionnement en médicaments étant complexe et souvent méconnu des cliniciens. Dans l'éventualité de vagues subséquentes ou d'autres situations semblables, il apparaît essentiel de réévaluer ce qui a été fait dans l'établissement.

Au CHU de Québec–UL, les moyens utilisés pour transmettre l'information concernant l'approvisionnement en médicaments ont consisté en une approche à deux niveaux. D'abord, trois tableaux présentés sous forme de figures (Figure 1a, 1b et 1c) étaient transmis uniquement aux chefs de départements médicaux de l'urgence, d'anesthésiologie, des soins intensifs adultes et pédiatriques, et au directeur des services professionnels. Ces tableaux contenaient des analyses descriptives sommaires sur l'approvisionnement en médicaments critiques. Ces trois tableaux étaient reliés au fichier maître des inventaires de médicaments. À la suite des analyses et des discussions avec les chefs de départements médicaux ciblés, des messages clés étaient transmis par courriel aux pharmaciens et aux médecins

(Figure 2). Ces messages avaient pour objectif de permettre aux cliniciens de savoir quel médicament éviter ou favoriser selon l'inventaire disponible. Au plus fort de la pandémie, ils étaient révisés et diffusés chaque semaine selon l'évolution des niveaux d'approvisionnement.

Résolution de la problématique

L'objectif principal de ce projet était de déterminer l'appréciation des équipes concernant la diffusion de l'information sur les approvisionnements en médicaments critiques en contexte de pandémie. Les objectifs secondaires étaient de déterminer à qui il convenait le mieux de diffuser cette information, les moyens et la fréquence de diffusion à favoriser ainsi que les modes de présentation les plus adéquats.

Afin de répondre aux objectifs, ce projet a utilisé une approche méthodologique mixte comprenant une évaluation quantitative et qualitative de la stratégie de communication mise en place. Des entretiens individuels ciblés avec des chefs de départements médicaux, un sondage pour les pharmaciens de l'établissement et un questionnaire pour d'autres centres hospitaliers ont permis de déterminer les différents enjeux clés permettant de soutenir l'élaboration d'une stratégie de communication efficace en temps de pandémie. Une revue des articles de presse publiés de février à juillet 2020 a permis de compléter l'analyse. Ce projet a été réalisé de juin à septembre 2020 par quatre résidentes en pharmacie du CHU de Québec–UL dans le cadre du cours PHA-6034 « Gestion et leadership en établissement de santé » de la maîtrise en pharmacothérapie avancée de l'Université Laval. Le consentement des participants au sondage et aux entretiens a été obtenu pour la publication de ce manuscrit.

Entretiens avec les chefs de départements médicaux

Des entretiens individuels téléphoniques semi-dirigés ont été réalisés auprès des chefs de départements médicaux de l'établissement engagés dans la crise, soient les chefs d'anesthésiologie, des urgences, des soins intensifs adultes et pédiatriques, ainsi que le Directeur des services professionnels. Les entretiens ont été réalisés de juillet à août 2020. Ils ont été enregistrés avec l'accord des participants pour permettre leur retranscription en vue de l'analyse. Des résumés thématiques ont été produits et analysés pour en dégager les principaux éléments.

La perception du rôle de chacun en tant que chef de département médical était de répondre aux questions de ses membres, de diffuser l'information, de proposer des solutions alternatives cliniques en cas de pénurie, d'assurer un rôle de leader auprès de ses équipes et d'être proactif dans la diffusion de l'information.

Les tableaux élaborés par le département de pharmacie présentés sous formes de figures (Figures 1a, 1b, 1c) et transmis uniquement à certains chefs étaient appréciés de tous. Les analyses qui découlaient de ces tableaux permettaient d'établir les messages clés à diffuser aux équipes. Lorsque questionnés sur la pertinence de transmettre ces tableaux détaillés à l'ensemble des médecins de l'établissement, deux chefs ont mentionné que ces

tableaux nécessitaient trop de nuances dans leur interprétation et que cela pouvait nuire à la rétention des messages clés. Pour la même raison, les chefs s'entendaient

pour ne pas transmettre ce genre d'information sensible plus largement afin d'éviter le risque d'une mauvaise interprétation des données.

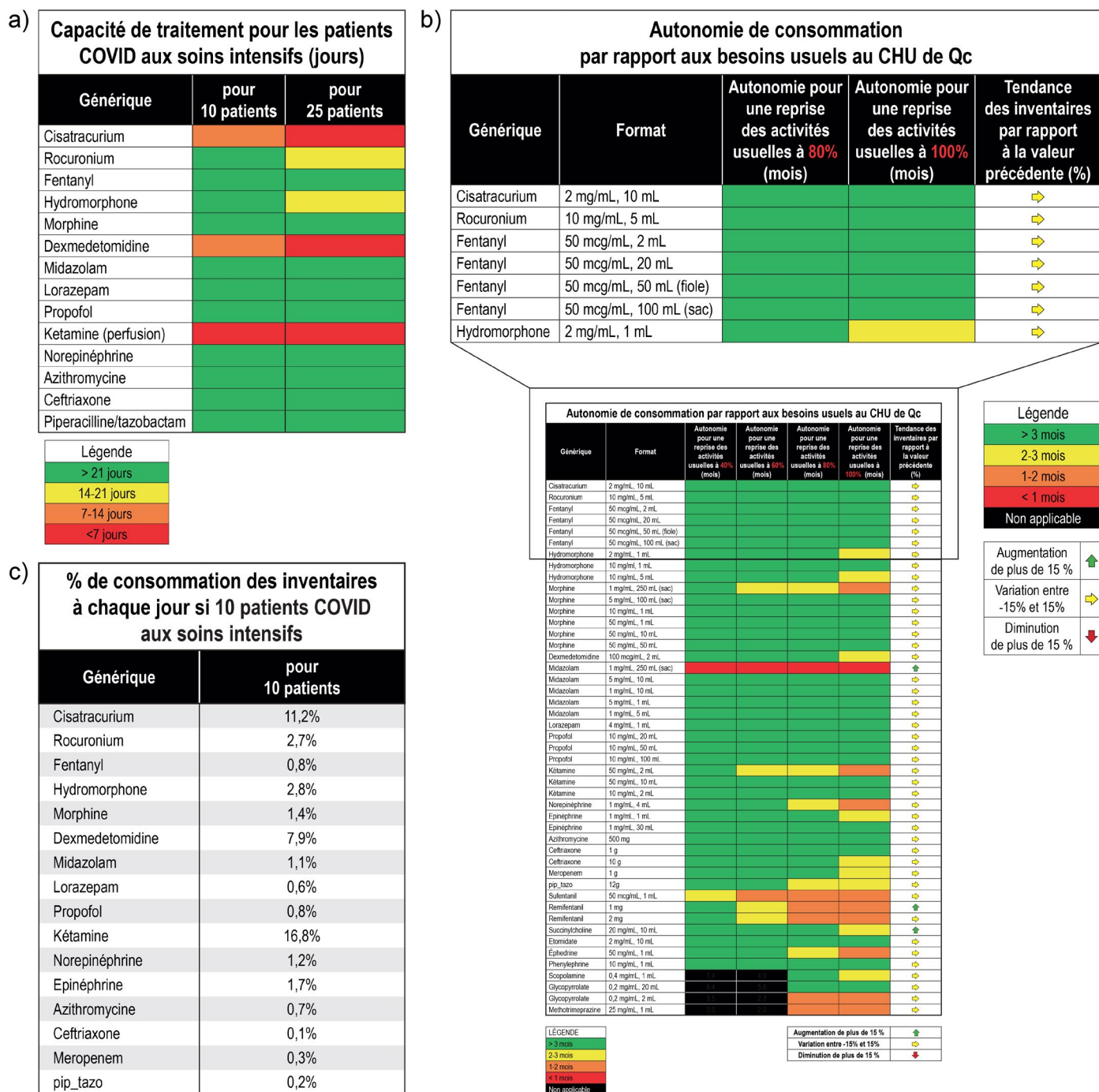


Figure 1. Exemples de l'état des inventaires de médicaments critiques suivis au CHU de Québec–UL durant la première vague de la pandémie pour une date donnée^a

^a L'analyse des inventaires permettait d'élaborer des messages clés à diffuser aux équipes cliniques.

Figure 1a. Capacité de traitement pour les patients COVID aux soins intensifs^a

^a Exemple du cisatracurium avec codes de couleur illustrant que, pour une date donnée, les inventaires permettent de traiter 10 patients pendant 14 jours, alors que 25 patients ne pourraient pas être traités au-delà de 7 jours

Figure 1b. Capacité de traitement et de reprise des activités usuelles selon les formats de médicaments critiques^a

^a Exemple illustrant que les inventaires disponibles permettent, pour une date donnée, une reprise de 100 % des activités usuelles avec le cisatracurium si aucun patient COVID ne prend ce médicament aux soins intensifs

Figure 1c. Impact de l'utilisation des médicaments critiques pour les patients COVID aux soins intensifs^a

^a Exemple illustrant que l'utilisation du cisatracurium pour 10 patients COVID aux soins intensifs diminue de 11,2 % les inventaires à chaque jour

Concernant les messages clés transmis aux cliniciens par courriel (Figure 2), les chefs étaient unanimes à affirmer que l'information y était fiable, simple et claire. Les questions des membres de leurs équipes ont significativement

diminué après leur diffusion. Les informations à y ajouter porteraient sur l'évolution des inventaires par rapport aux semaines précédentes et sur la durée anticipée de la rupture des stocks. Un chef souhaitait également recevoir des

MISE À JOUR APPROVISIONNEMENT EN MÉDICAMENTS CRITIQUES

Les projections pour les prochains jours sont établies en considérant :

- ✓ La surveillance des inventaires faite quotidiennement au département de pharmacie
- ✓ L'évaluation de nos consommations basée sur nos activités cliniques actuellement réduites dans divers secteurs
- ✓ La surveillance des inventaires et de la consommation au plan provincial
- ✓ Le risque de rupture d'approvisionnement pour certains médicaments critiques
- ✓ Les inventaires de médicaments peuvent varier très rapidement en fonction :
 - Du nombre de patients COVID admis aux soins intensifs
 - Des besoins spécifiques aux régions plus sévèrement touchées pouvant être approvisionnées prioritairement
 - Du degré de reprise des activités usuelles dans les établissements

ANALGÉSIE

FentaNYL inj	Pratiques maintenues – Selon le niveau réduit d'activités cliniques autorisées
HYDROMORPHONE inj	Pratiques maintenues – Selon le niveau réduit d'activités cliniques autorisées
Kétamine	Niveaux critiques – Limiter les perfusions aux indications où aucune autre option disponible
Morphine inj	Pratiques maintenues – Selon le niveau réduit d'activités cliniques autorisées

Lorsque la voie orale est disponible : Toujours considérer cette option pour diminuer les doses en perfusions

SI ADULTE : Les ordonnances d'analgésie et de sédation sont basées sur les meilleures pratiques à adopter (CQ4151 et CQ2396)

SÉDATION

Dexmédétomidine	Approvisionnements fragiles – Tenter de réduire son utilisation
LORAZEPAM inj	Pratiques maintenues – Selon le niveau réduit d'activités cliniques autorisées
Méthotriméprazine inj	Niveaux critiques – Limiter l'administration IV aux indications où aucune autre option disponible
Midazolam	Pratiques maintenues – Selon le niveau réduit d'activités cliniques autorisées
Propofol	Pratiques maintenues – Selon le niveau réduit d'activités cliniques autorisées

Lorsque la voie orale est disponible : Toujours considérer cette option pour diminuer les doses en perfusions

SI ADULTE : Les ordonnances d'analgésie et de sédation sont basées sur les meilleures pratiques à adopter (CQ4151 et CQ2396)

BLOCAGE NEUROMUSCULAIRE

Cisatracurium	Approvisionnements fragiles – Tenter de réduire son utilisation
Rocuronium	Pratiques maintenues – Selon le niveau réduit d'activités cliniques autorisées
Succinylcholine	Pratiques maintenues – Selon le niveau réduit d'activités cliniques autorisées

Pour les soins intensifs : Toujours privilégier l'administration en bolus intermittents lorsque possible

SI ADULTE : L'ordonnance de blocage neuromusculaire est basée sur les meilleures pratiques à adopter (CQ2395)

VASOPRESSEUR

ÉPINÉPHRINE	Pratiques maintenues – Selon le niveau réduit d'activités cliniques autorisées
Norépinéphrine	Pratiques maintenues – Selon le niveau réduit d'activités cliniques autorisées
Phényléphrine	Pratiques maintenues – Selon le niveau réduit d'activités cliniques autorisées

ANTICHOLINERGIQUE

Glycopyrrolate inj	Pratiques maintenues – Selon le niveau réduit d'activités cliniques autorisées
Scopolamine inj	Pratiques maintenues – Selon le niveau réduit d'activités cliniques autorisées

Dû à l'état critique de l'inventaire de toutes les TUBULURES POUR POMPE BBRAUN, nous réitérons l'importance de :

- ✓ Réduire au maximum l'utilisation de ces tubulures
- ✓ Maximiser l'utilisation des tubulures par gravité
- ✓ Favoriser l'administration IV directe, et ce, dès que la condition clinique du patient le permet
- ✓ Maximiser l'utilisation des pousses-seringues

Ces mesures ont été élaborées par la DSI et acceptées par le Comité pour la prise en charge médicamenteuse de la COVID-19

Figure 2. Outil de communication transmis par courriel aux cliniciens et permettant de diffuser les messages clés liés à l'approvisionnement en médicaments pour une date donnée

messages adaptés en fonction de la clientèle du département. Le courriel a constitué un moyen de communication apprécié de tous les chefs, l'information étant directement transmise aux équipes et les destinataires ayant plus tendance à la regarder. Par contre, les courriels auraient pu être diffusés directement aux médecins par la pharmacie pour éviter l'étape intermédiaire des chefs. Les cinq chefs ont recommandé de diffuser les messages clés (Figure 2) au moyen de l'intranet du CHU de Québec-UL pour avoir facilement accès à la plus récente version.

Enfin, deux chefs ont mentionné la nécessité d'assurer une vigie afin que les médecins respectent les recommandations et suggèrent un mécanisme de surveillance pour les professionnels utilisant de gros volumes de médicaments critiques.

Sondage à l'intention des pharmaciens de l'établissement

Un sondage réalisé avec la plateforme Google Forms^{MD} et portant sur l'approvisionnement des médicaments en contexte de pandémie a été transmis à l'ensemble des pharmaciens du CHU de Québec-UL. La participation était volontaire et anonyme. Le questionnaire, comportant un total de 32 questions, a été testé par une pharmacienne de l'établissement avant l'envoi. Soixante-deux pharmaciens sur environ 150 exerçant dans l'établissement ont répondu au sondage, pour un taux de participation estimé à 41 % ($n = 62$). Parmi les pharmaciens ayant répondu, 21 % exerçaient aux soins intensifs, 21 % à l'urgence et 4,8 % en soins palliatifs, soient les principaux secteurs affectés par la pandémie. Les principaux résultats du sondage (10 questions sur 32) sont présentés dans le Tableau I.

Plusieurs pharmaciens (45,2 %) ont eu à répondre à des questions concernant l'état des inventaires, celles-ci provenant majoritairement de médecins (90,6 %) et d'infirmières (37,5 %). Lorsque questionnés sur les informations dont ils auraient eu besoin pour mieux accomplir leur rôle durant la pandémie, l'état des inventaires au niveau provincial (30,5 %) et l'accès à un guide clinique avec les options alternatives aux médicaments dont l'état d'approvisionnement était précaire (22,5 %) ont été mentionnés le plus souvent. Il a aussi été soulevé que l'équipe clinique en soins palliatifs aurait dû être plus sollicitée pour orienter la prise de décision.

Concernant les moyens de communication mis en place dans le CHU de Québec-UL, 90,3 % des répondants ont été satisfaits des moyens utilisés. Cependant, plus de 40 % des pharmaciens questionnés auraient aussi apprécié avoir accès à des tableaux plus détaillés. La fréquence de diffusion des messages clés une fois par semaine était appropriée selon la majorité des pharmaciens (93,5 %). Par contre, quelques-uns parmi les pharmaciens questionnés auraient aimé voir l'information diffusée plus tôt durant la crise. Enfin, concernant les autres outils qui auraient pu être utilisés pour diffuser l'information au sein de l'établissement, l'utilisation d'un site intranet a été la réponse la plus populaire (71 %) chez les pharmaciens ayant répondu au sondage.

Autres établissements consultés

Un questionnaire a été transmis par courriel à 10 établissements du Québec et de l'Ontario à propos de leur processus de diffusion des informations concernant

l'approvisionnement en médicaments durant la pandémie. Au total, sept établissements de six régions du Québec ont répondu au questionnaire envoyé ($n = 7$).

Certains établissements ont diffusé l'inventaire des médicaments critiques, avec ou sans tableau des consommations mensuelles, tandis que d'autres ont diffusé le niveau de criticité de l'inventaire, le risque de rupture de stocks pour certains médicaments, des statistiques en jours-patient par médicament ou des solutions de rechange en matière de traitement.

Tous les centres hospitaliers ont diffusé l'information aux médecins, certains à tous et d'autres de façon plus ciblée. Six établissements ont diffusé l'information aux pharmaciens, soit à la totalité d'entre eux ou seulement aux pharmaciens des unités de soins critiques. Un seul établissement n'a pas diffusé les informations aux pharmaciens, mais ce centre régional était peu touché par la crise. Cinq établissements ont informé les infirmières, dont un n'informant que les infirmières praticiennes spécialisées. Parmi les répondants, cinq établissements ont diffusé les informations verbalement au moyen de rencontres. De plus, cinq établissements ont communiqué par courriel, mémo de communication ou note de service écrite, ou sous forme de tableau. La fréquence de diffusion de l'information était variable selon les centres : certains au besoin, d'autres de façon hebdomadaire ou bimensuelle.

Discussion

La gestion des communications concernant l'approvisionnement en médicaments durant la première vague de la pandémie aura été une préoccupation constante pour l'équipe de gestion du département de pharmacie du CHU de Québec-UL et les différents résultats obtenus grâce à cette initiative permettent d'émettre certaines recommandations advenant d'autres vagues de COVID-19 ou d'autres situations semblables. La collaboration exemplaire entre les départements médicaux et le département de pharmacie a incontestablement fait partie des éléments clés de la stratégie de communication, et cet élément est à préserver. Les résultats illustrent également que les outils de communication utilisés ont été appréciés par une majorité de répondants. Concernant l'amélioration générale de la stratégie de communication, l'inclusion de l'équipe des soins palliatifs dans les prises de décision semble une nécessité en raison de l'utilisation fréquente de médicaments pour les soins critiques dans ce secteur.

Les résultats montrent également que la diffusion de tableaux plus détaillés aurait été appréciée par les pharmaciens questionnés. Il est toutefois préconisé de conserver l'outil de communication qui a été utilisé (Figure 2), mais avec quelques ajouts, dont des solutions de rechange ou des guides cliniques en fonction des clientèles visées et un marqueur de l'évolution des inventaires en fonction du temps. Nous suggérons de diffuser les messages clés dans l'intranet de l'établissement afin de favoriser un accès plus rapide à l'information à jour.

Il a été nécessaire d'assurer l'adhésion et la mobilisation des équipes cliniques pour que les médicaments à risque de pénurie soient utilisés adéquatement. Les équipes

Tableau I. Perception de l'approvisionnement en médicaments en contexte de pandémie par les pharmaciens au CHU de Québec–UL ($n = 62$)^a

Caractéristiques des pharmaciens ayant répondu au sondage	Pharmaciens ayant répondu aux questions n (%)
Sites du CHU de Québec–UL	
CHUL	15 (24)
HDQ	15 (24)
HEJ	14 (23)
HSFA	12 (19)
HSS	6 (10)
Spécialités	
Soins intensifs	13 (21)
Urgence	13 (21)
Soins palliatifs	3 (5)
Autres	33 (53)
Principales questions du sondage	
Quelle était votre perception de l'état des approvisionnements au niveau provincial durant la pandémie? n (%)	
Rassurant/beaucoup de médicaments	1 (2)
Habituel	6 (10)
Légère baisse	25 (40)
Forte baisse	22 (36)
Pénurie réelle/rupture de médicaments	8 (13)
Quelle était votre perception de l'état des approvisionnements pour les établissements de la région de Québec durant la pandémie? n (%)	
Rassurant/beaucoup de médicaments	6 (10)
Habituel	9 (15)
Légère baisse	28 (45)
Forte baisse	15 (24)
Pénurie réelle/rupture de médicaments	4 (7)
Aviez-vous l'impression que l'approvisionnement en médicaments au CHU de Québec–UL était suffisant pour faire face à la pandémie? n (%)	
Oui	26 (42)
Partiellement	30 (48)
Non	4 (7)
Je n'avais pas les informations pour me prononcer	2 (3)
Quelle était votre impression du rôle et des responsabilités du pharmacien par rapport à la gestion des approvisionnements? n (%)	
Responsable (Pouvoir d'agir)	31 (50)
Motivateur (Leader)	10 (16)
Messenger (Savoir)	19 (31)
Aucun	2 (3)
Les communications diffusées par le Département de pharmacie du CHU de Québec–UL vous ont-elles? n (%)	
Inquiété	1 (2)
Rassuré	32 (52)
Neutre	29 (47)
Étiez-vous en mesure de bien interpréter l'information qui vous était transmise? n (%)	
Oui	40 (65)
Partiellement	22 (36)
Non	0 (0)

Tableau I. suite

Caractéristiques des pharmaciens ayant répondu au sondage	Pharmaciens ayant répondu aux questions n (%)
Êtes-vous satisfait de l'outil utilisé par le CHU de Québec–UL pour diffuser l'information sur l'état des stocks (Figure 2)? n (%)	
Oui	56 (90)
Non	6 (10)
Les définitions des termes « niveau critique », « approvisionnement précaire » et « à surveiller » étaient-elles claires pour vous (Figure 2)? n (%)	
Oui	35 (57)
Partiellement	22 (36)
Non	5 (8)
Parmi les outils ci-dessus, le ou lesquels auriez-vous souhaité avoir? n (%)	
Graphique avec une courbe de l'évolution des stocks dans le temps par médicament	21 (34)
Idem à l'option 1, sans quantité à l'axe des y	3 (5)
Tableau de la capacité de traitement en jours pour une dose moyenne par médicament (Figure 1a)	30 (48)
Tableau de l'autonomie de consommation en fonction des besoins usuels (Figure 1b)	27 (44)

Abréviations : CHU de Québec–UL : Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval; CHUL : Centre hospitalier de l'Université Laval; HDQ : Hôtel-Dieu de Québec; HEJ : Hôpital de l'Enfant-Jésus; HSFA : Hôpital Saint-François d'Assise; HSS : Hôpital du Saint-Sacrement; n : nombre de répondants

^a Les pourcentages peuvent ne pas totaliser 100 % en raison de l'arrondissement

devaient utiliser les médicaments en fonction des inventaires et en respectant les mesures de conservation mises en place pour diminuer les pertes. Des informations adéquates devaient leur être fournies en tenant compte du contexte régional ou national d'approvisionnement. Il est important de rappeler qu'en situation de crise, la bonne information doit être transmise au bon interlocuteur : il est nécessaire de contrôler le message afin de trouver l'équilibre entre la diffusion de l'ensemble des données et la rétention d'information. La première situation engendrera un risque de mauvaise interprétation des données, provoquant ainsi une distorsion dans le message et une utilisation inadéquate des médicaments. La seconde engendrera une inertie dans les équipes et un manque de confiance envers les responsables de l'approvisionnement. Il est donc souhaitable de limiter et d'identifier les personnes qui recevront l'ensemble des informations et agiront comme porteuses de messages. Les chefs de départements médicaux ayant une forte crédibilité auprès des équipes soignantes, tels que les chefs de départements d'urgence, de soins intensifs, d'anesthésiologie et de pédiatrie, doivent jouer ce rôle. Ils devront être formés afin de bien comprendre l'ensemble des données transmises, les facteurs qui les font varier et l'incertitude qui s'y rattache dans le contexte de la pandémie, puis de transmettre des lignes de conduite claires aux équipes cliniques. L'important est de maintenir un message transparent, circonscrit et cohérent pour les cliniciens tout au long de la crise.

Conclusion

La stratégie idéale pour la communication d'informations sensibles aux cliniciens en temps de pandémie reste à établir. Les résultats obtenus grâce à ce projet ont permis de faire ressortir plusieurs des éléments essentiels pour une transmission optimale de l'information en temps de pandémie, notamment comment et à qui diffuser l'information. Les outils mis au point au CHU de Québec-UL ont un très bon taux de satisfaction chez les professionnels consultés et les recommandations formulées permettront certainement de les optimiser.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en lien avec le présent article.

Références

1. Lemay EY. Pénurie de médicaments : l'aide médicale à mourir est menacée. Le Journal de Montréal. 1^{er} mai 2020. [en ligne] <https://www.journaldemontreal.com/2020/05/01/penurie-de-medicaments-laide-medicale-a-mourir-est-menacee> (site visité le 20 mai 2020).
2. Rémillard D. L'inventaire des médicaments pour l'aide médicale à mourir est "un fouillis", déplorent des médecins. Radio-Canada. 20 avril 2020. [en ligne] <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1695230/medecins-aide-medicale-a-mourir-medicaments-penurie-sedation-covid19> (site visité le 20 mai 2020).
3. Béland G, Krol A, Lacoursière A. Québec se prépare à une pénurie de médicaments : Après la pénurie de matériel médical, Québec se prépare à affronter une pénurie de médicaments, même s'il assure que la situation est toujours sous contrôle. 4 avril 2020 [en ligne] <https://www.lapresse.ca/covid-19/2020-04-04/quebec-se-prepare-a-une-penurie-de-medicaments> (site visité le 20 mai 2020).
4. Chouinard T. Disponible : Pénurie possible d'une vingtaine de médicaments. La Presse. 12 avril 2020. [en ligne] <https://www.lapresse.ca/covid-19/2020-04-12/penurie-possible-d-une-vingtaine-de-medicaments> (site visité le 20 mai 2020).
5. Gagnon MA. Après la pénurie de masques, les médicaments. Le Journal de Québec. 11 avril 2020. [en ligne] <https://www.journaldequebec.com/2020/04/11/apres-la-penurie-de-masques-les-medicaments> (site visité le 18 mai 2020).
6. Lafrenière M. Soins intensifs en pandémie de COVID-19 : un univers sous tension. Le Nouvelliste. 1^{er} mai 2020. [en ligne] <https://www.lenouvelliste.ca/actualites/soins-intensifs-en-pandemie-de-covid-19-un-univers-sous-tension-f5734d602b8f12b5fcab747e75263b35> (site visité le 15 mai 2020).
7. Lemay EY. Une pénurie critique de cinq médicaments au Québec : le gouvernement caquiste s'inquiète d'une rupture de stock et a préparé un plan B. Le Journal de Montréal. 18 avril 2020. [en ligne] <https://www.journaldemontreal.com/2020/04/18/une-penurie-critique-de-cinq-medicaments-au-quebec> (site visité le 20 mai 2020).
8. Lemay EY, Séguin F. Des hôpitaux inquiets d'un éventuel manque de médicaments : Certains hôpitaux inquiets de la disponibilité de certains produits en lien avec la COVID-19. Le Journal de Montréal. 3 avril 2020. [en ligne] <https://www.journaldemontreal.com/2020/04/03/vers-une-penurie-de-medicaments> (site visité le 15 mai 2020).
9. Simcoe Muskoka District Health Unit. Crisis communication plan for pandemic influenza. Canada. 2010, p.1-5. [en ligne] https://www.simcoemuskokahealth.org/docs/default-source/topic-infectiousdisease/appendix_a-11-5_crisis_communication_plan_for_pandemic_influenza (site visité le 20 mai 2020).
10. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Établissements-Soins intensifs adultes au Québec. Canada. 2018, p. 2-3. [en ligne] https://www.msss.gouv.qc.ca/inc/documents/ministere/acces_info/demandes-acces/2019-2020/2019-2020-397-Documents.pdf?fbclid=IwAR2BxrKNC0hOTvJ0PxxwtvDJY2_XO4-yAg5_BbUrgo7BBkM3oKfrS26H0dJo (site visité le 12 septembre 2020).

Abstract

Objective: To determine the teams' assessment of the modalities for disseminating information regarding critical drug supplies during a pandemic, based on the opinions of the main parties concerned at the Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval in July and August 2020.

Problem description: There is little literature on the optimal means of communication to be used during a pandemic. During the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic, a communication tool was developed and disseminated to promote the optimal use of critical drugs in order to prevent supply disruptions. An evaluation of the communication strategy used is needed in the event of subsequent waves.

Problem resolution: A mixed methods approach was used for this project. An online questionnaire for pharmacists, targeted one-on-one interviews with medical department heads and an email questionnaire sent to other hospitals were used to identify the different issues in order to support the development of an effective pandemic communication strategy. A press review conducted between February and July 2020 supplemented the analysis.

Conclusion: The results obtained thanks to this initiative will help determine how and to whom information should be disseminated during a pandemic. The professionals consulted were satisfied with the communication methods developed by the facility, and the recommendations made will enable them to be optimized to deal with future waves or other similar events.

Keywords: Communication, drugs, pandemic, shortage, supply

Bon usage des anticoagulants oraux et conformité de l'analyse pharmaceutique : audit sur les prescriptions hospitalières

Amaury Durand¹, Pharm.D., Elise Baltora², Nathalie Pelloquin³, Pharm.D., Simon Soudet⁴, MD, Aurélie Lenglet⁵, Pharm.D., Ph.D.

¹Interne en pharmacie, Pharmacie à usage intérieur, Centre hospitalier universitaire Amiens-Picardie, Amiens, France;

²Externe en pharmacie, Pharmacie à usage intérieur, Centre hospitalier universitaire Amiens-Picardie, Amiens, France;

³Pharmacienne, Pharmacie à usage intérieur, Centre hospitalier universitaire Amiens-Picardie, Amiens, France;

⁴Médecin, Médecine vasculaire, Centre hospitalier universitaire Amiens-Picardie, Amiens, France;

⁵Pharmacienne, Pharmacie à usage intérieur, Centre hospitalier universitaire Amiens-Picardie, Amiens, France

Reçu le 17 février 2021; Accepté après révision le 16 avril 2021

Résumé

Introduction : Les anticoagulants oraux font partie des classes médicamenteuses responsables du plus grand nombre d'événements iatrogènes dans le monde et notamment en France.

Objectifs : Vérifier la conformité de la prescription des antivitamines K (acénocoumarol, fluindione, warfarine) et des anticoagulants oraux directs (apixaban, dabigatran, rivaroxaban), ainsi que la conformité de l'analyse pharmaceutique associée avec les recommandations européennes et françaises.

Description de la problématique : Au sein d'un établissement hospitalo-universitaire de 1673 lits, un audit prospectif a été mené le 15 juillet 2019. Les dossiers des patients hospitalisés recevant un anticoagulant oral ont été consultés afin d'évaluer les informations relatives à leur prescription (âge, poids, fonction rénale, rapport international normalisé, indication...) et, ainsi, de vérifier leur bon usage.

Résolution de la problématique : Parmi les 123 patients traités par un anticoagulant oral (moyenne d'âge $81,9 \pm 11,5$ ans), 87 % (107) recevaient un anticoagulant oral direct. La molécule choisie était adaptée à l'indication dans 98 % (121) des cas; la prescription a été évaluée conforme dans 71 % (86) des cas. La majorité des non-conformités étaient dues à un rapport international normalisé hors de la cible thérapeutique chez 75 % (12) des patients sous antivitamines K. Le taux de prescriptions analysées par les pharmaciens était de 93 % (114); cette analyse a été considérée comme conforme dans 69 % (84) des cas.

Conclusion : À travers cette étude, des points de non-conformité ont pu être mis en avant sur l'analyse pharmaceutique. Ce travail a permis de sécuriser cette étape du circuit par la création de nouvelles règles d'alerte dans notre système informatique d'aide à l'analyse des prescriptions.

Mots-clés : Anticoagulants oraux, évaluation des pratiques médicales par des pairs, maladies cardiovasculaires, qualité des soins de santé, revue des pratiques de prescription médicamenteuse

Introduction

En 2009, une enquête nationale française sur les événements indésirables graves associés aux soins avait permis d'établir 11,8 événements indésirables graves pour 1000 jours d'hospitalisation; 42,8 % d'entre eux avaient entraîné une hospitalisation qui était évitable dans 47,3 % des cas¹. Les antivitamines K (AVK) font partie des médicaments causant le plus d'hospitalisations d'origine iatrogène et seraient responsables de plus de 5000 décès par an en France à la suite d'un événement hémorragique^{2,3}. En effet, le risque de saignements associé au traitement par AVK augmente avec

l'âge, avec une hausse de 40 % pour chaque tranche de 10 ans⁴. Les AVK ont longtemps été le traitement de référence dans la prévention et le traitement des pathologies thromboemboliques.

En France, les anticoagulants oraux directs (AOD) ont été mis sur le marché entre 2008 (dabigatran et rivaroxaban) et 2011 (apixaban). Les études cliniques comparant les AOD à la warfarine indiquent que les AOD ont une efficacité non inférieure, voire supérieure en matière de prévention de la survenue d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'embolie pulmonaire (EP), non inférieure dans la prévention de la récurrence de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'EP, et

Pour toute correspondance : Amaury Durand, Centre hospitalier universitaire Amiens-Picardie, 1, rue du Professeur Christian Cabrol, 80000 Amiens, FRANCE; Téléphone : 06 73 76 42 15; Courriel : amaury.a.durand@gmail.com

une meilleure tolérance quant aux événements indésirables graves, tels que la survenue d'hémorragies et de décès⁵⁻⁹.

Les données de pharmacovigilance post commercialisation indiquent que les AOD réduisent le risque ischémique et le risque de saignement intracrânien mais augmentent le risque de saignement gastro-intestinal chez les patients de plus de 75 ans¹⁰⁻¹³. Ces données confirment les résultats des essais cliniques dans les sous-groupes de patients de plus de 75 ans^{6,7}. Les AOD ont l'avantage de ne pas nécessiter de suivi biologique régulier pour évaluer leur efficacité et leur toxicité. Ils sont actuellement recommandés en Europe et notamment en France en première intention dans la prévention thromboembolique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire ou de maladie thromboembolique veineuse^{14,15}. Cependant, dans une étude qui incluait des personnes âgées (âge moyen de 80,4 ans), les auteurs ont observé que la concentration plasmatique en apixaban pouvait être supérieure à la norme indiquée dans les essais cliniques bien que la posologie ait été conforme aux recommandations, ce qui expose à un sur-risque hémorragique¹⁶.

En France, les AOD représentaient 5,8 % des 10 millions de boîtes d'anticoagulants oraux (ACO) remboursées par l'Assurance Maladie en 2012 et 51,7 % des 21,3 millions de boîtes d'ACO remboursées en 2018¹⁷. Les AVK et AOD font partie des classes médicamenteuses les plus à risque d'événement iatrogène. En cas de surdosage, ils peuvent être responsables de saignements mineurs mais aussi d'hémorragies intracrâniennes, de saignements gastro-intestinaux ou d'autres types de saignements majeurs. En cas de sous-dosage, des complications peuvent survenir, comme des accidents vasculaires cérébraux, des embolies systémiques ou un infarctus du myocarde. Ces complications sont plus fréquemment présentes chez les personnes âgées polypathologiques et polymédiquées^{18,19}. Cela incite les pharmaciens à s'assurer de leur juste prescription et à effectuer le cas échéant des interventions pharmaceutiques²⁰.

Ces médicaments font l'objet d'un plan d'action renforcé depuis la prescription jusqu'à l'administration dans notre l'établissement, puisque 1) leur prescription est systématiquement analysée, 2) ils sont identifiés par un logo « médicament à risque » dans les armoires à pharmacie des services et 3) des affiches concernant les événements ne devant jamais survenir permettent de sensibiliser le corps infirmier²¹. Dans ce contexte, un audit sur le bon usage des ACO prescrits à l'ensemble des patients hospitalisés dans l'établissement un jour donné a été effectué.

L'objectif principal de l'étude était de vérifier la conformité de la prescription des ACO au regard des données issues du dossier médical informatisé. L'objectif secondaire était d'évaluer l'analyse pharmaceutique eu égard à la prescription et aux recommandations.

Description de la problématique

L'audit a été effectué dans le centre hospitalier universitaire Amiens-Picardie et il respectait la réglementation française (recherche non interventionnelle nécessitant l'utilisation de données de santé propres à l'analyse pharmaceutique des prescriptions). Cet établissement dispose de 1673 lits

d'hospitalisation répartis en 1243 lits de médecine, chirurgie et obstétrique, 85 lits de soins de suite et de réadaptation (SSR), 190 lits en unité de soins de longue durée, 140 lits en établissement d'hébergement pour personnes âgées et dépendantes, et 15 lits d'accueil de jour.

Le 15 juillet 2019, les dossiers de tous les patients ayant une prescription en cours comportant un ACO (AVK ou AOD) ont été examinés dans le logiciel d'aide à la prescription associé au dossier-patient informatisé DxCare^{MD}. Cet audit a été effectué dans l'ensemble de l'établissement, excepté les services de réanimation et des urgences qui ne bénéficient pas de ce logiciel. Ces prescriptions ont été retrouvées grâce au filtre « médicaments à risque » préprogrammé sur DxCare^{MD}. Au quotidien, le pharmacien peut, lors de l'analyse pharmaceutique de la prescription, accepter ou refuser toute la prescription du patient ou seulement l'ACO, mais il peut également laisser une intervention pharmaceutique à destination des médecins et des infirmiers.

Pour chaque patient, les données suivantes : âge, poids, sexe, antécédents médicaux et chirurgicaux, unité d'hospitalisation, molécule, posologie, estimation de la fonction rénale (créatininémie, clairance rénale d'après la formule Cockcroft et Gault) et rapport international normalisé (RIN), si prescription d'AVK, ont été recherchées dans les différents onglets de DxCare^{MD} (prescriptions médicales, recueil médical, compte-rendu de consultation, compte-rendu d'hospitalisation, résultats biologiques et transmissions infirmières).

Pour la conformité de l'adéquation de la prescription avec l'indication, les données suivantes ont été évaluées : molécule, posologie et cible, à savoir RIN actuel et RIN cible pour les AVK, âge, poids et créatinine plasmatique pour l'apixaban, âge et clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault pour le dabigatran, clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault pour le rivaroxaban. L'analyse des interactions médicamenteuses (gravité, mécanisme) a été effectuée lors de l'analyse pharmaceutique de la prescription grâce au *Thésaurus* de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)²². Le statut de l'analyse pharmaceutique de la prescription (prescription acceptée, refusée ou non analysée) a été récolté.

La prescription a été jugée conforme eu égard aux critères suivants : médicament prescrit, posologie, indication, objectif thérapeutique, RNI, âge, poids, fonction rénale, traitements concomitants, recherchés sur DxCare^{MD} et comparés au résumé des caractéristiques des produits de médicaments concernés et aux recommandations des sociétés savantes.

L'analyse pharmaceutique a été jugée conforme 1) si la prescription était en accord avec les recommandations et avait été acceptée par un pharmacien ou 2) si la prescription n'était pas conforme aux recommandations et qu'elle avait été refusée par un pharmacien et qu'une intervention pharmaceutique avait été effectuée.

Résolution de la problématique

Présentation de la population étudiée

Le jour de l'audit, 9 % des patients hospitalisés au sein de l'établissement avaient une prescription en cours d'un ACO

(123/1417). Les données cliniques et démographiques de la population sont présentées dans le Tableau I. La moyenne d'âge des patients inclus était de $81,9 \pm 11,5$ ans. Les femmes représentaient 66 % des patients inclus et les résidents d'établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, 44 % des patients.

Facteurs de risque

Concernant les facteurs de risque thromboembolique, 80 % des patients souffraient de fibrillation auriculaire et 4 % portaient une prothèse valvulaire. Pour ce qui est des facteurs de risque de thrombose veineuse, 18 % des patients présentaient un antécédent de thrombose veineuse et 16 %, un antécédent d'embolie pulmonaire.

Anticoagulants prescrits

Les ACO étaient presque exclusivement prescrits pour une indication préventive (99 %), principalement en prévention des complications thromboemboliques, soit AVC ou embolie systémique en cas de trouble du rythme cardiaque, comme la fibrillation auriculaire non valvulaire ou le flutter (84 %) et en prévention de la récurrence de TVP ou d'EP (15 %).

Les AOD étaient bien davantage prescrits que les AVK (87 % *vs* 13 %). Au total, sur l'ensemble des anticoagulants prescrits, pour les AOD, l'apixaban était plus utilisé (57 %) que le rivaroxaban (26 %) et le dabigatran (4 %); pour les AVK, la fluindione était plus prescrite (6,5 %) que la warfarine (5,7 %) ou l'acénocoumarol (0,8 %).

Tableau I. Données démographiques et cliniques de la population à l'étude

	Total n = 123
Age (M, ET) en années	81,9 ± 11,5
Sexe féminin (n, %)	81 (66)
Hospitalisation en EHPAD (n, %)	54 (44)
Créatinine sérique (M, ET) en µmol/L	96,3 ± 70,2
Estimation de la fonction rénale ajustée selon Cockcroft et Gault (M, ET) en mL/min	57,8 ± 30,0
Poids (M, ET) en kg	72,5 ± 17,0

Abréviations : EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes; ET : écart-type; M : moyenne

Objectif principal : conformité de la prescription aux recommandations

L'indication du traitement par ACO était considérée comme adaptée par rapport aux données indiquées dans le dossier-patient informatisé pour 98 % des patients (n = 121). Une prescription d'AVK ne respectait pas l'autorisation de mise en marché et une indication n'a pas été retrouvée. Parmi les 121 patients pour lesquels l'indication était connue, la posologie était adaptée dans 71,1 % des cas (n = 86), soit 78,1 % du total des prescriptions d'AOD (82/105) et 25,0 % des prescriptions d'AVK (4/16). Le Tableau II résume les différentes non-conformités rencontrées en fonction de chaque molécule.

Parmi les 23 patients dont la posologie de l'AOD n'était *a priori* pas conforme, ont été relevées : 1) pour l'apixaban, 14 posologies infra thérapeutiques au vu de la présence d'un seul facteur justifiant une dose réduite, deux posologies supra thérapeutiques au vu de la présence de deux facteurs justifiant une dose réduite, une contre-indication, car la fonction rénale était inférieure à 15 mL/min; 2) pour le rivaroxaban, trois posologies supra thérapeutiques au vu de la fonction rénale, une posologie supra thérapeutique au vu de l'indication, une posologie infra thérapeutique au vu de l'indication; 3) pour le dabigatran, une posologie supra thérapeutique au vu de l'âge. Parmi les 12 patients sous AVK et dont le RNI n'était pas dans la cible, neuf avaient un RNI trop bas; parmi ces derniers, un seul recevait une héparine à dose thérapeutique et trois avaient un RNI trop élevé. La posologie de l'AVK était à chaque fois en cours d'équilibrage au vu de la prescription médicale en cours et du recueil médical. Ce traitement par AVK avait été instauré depuis moins de trois jours chez deux patients, tandis qu'il était prescrit à domicile chez les dix autres pour lesquels le RNI était inadéquat.

Objectif secondaire : qualité de l'analyse pharmaceutique eu égard à la prescription et aux recommandations

Le taux de prescriptions analysées par les pharmaciens était de 93 % (114). L'analyse de la prescription a été considérée comme de bonne qualité (conforme et validée ou non conforme et refusée) pour 69 % (84/121) des prescriptions. Les résultats sont présentés dans le Tableau III.

Les prescriptions considérées comme non conformes ont été refusées dans 12 % (4/33) des cas; il s'agissait de deux surdosages, d'un sous-dosage et d'une contre-indication au

Tableau II. Conformité de la posologie prescrite des anticoagulants oraux

Classe médicamenteuse	Anticoagulants oraux directs			Antivitamines K			Total
	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran	Fluindione	Warfarine	Acénocoumarol	
Nombre de patients (%)	69 (57)	31 (26)	5 (4)	8 (7)	7 (6)	1 (1)	121 (100)
Posologie adaptée d'après le RCP	52 (43)	26 (22)	4 (3)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	86 (71)
Posologie infra thérapeutique d'après le RCP	14 (12)	1 (1)	0 (0)	5 (4)	4 (3)	0 (0)	24 (20)
Posologie supra thérapeutique d'après le RCP	2 (2)	4 (3)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	10 (8)
Contre-indication d'après le RCP	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

Abréviations : RCP : résumé des caractéristiques du produit

vu de la fonction rénale. Les trois prescriptions refusées, alors qu'a *priori* elles étaient conformes, étaient liées à l'absence de suivi biologique de la fonction rénale depuis plus de six mois. Vingt-six prescriptions ont été validées bien que non conformes; 62 % (16) concernaient des AOD et 23 % (6) faisaient l'objet d'un commentaire pharmaceutique. Ces interventions pharmaceutiques ont toujours consisté en une demande d'augmentation de posologie. Les prescriptions

d'AVK considérées comme non conformes ont, lorsqu'elles étaient analysées, toujours été acceptées, car la posologie était en cours d'optimisation.

Interactions médicamenteuses

La consultation du *Thésaurus* de l'ANSM a permis d'identifier 84 interactions médicamenteuses chez 62 % (76) des patients. Ces interactions pouvaient engendrer une réduction de l'efficacité dans 57 % des cas et une augmentation du risque hémorragique dans 43 % des cas²². Le Tableau IV reprend les différentes interactions retrouvées ainsi que leur gravité.

Discussion

La prescription de l'ACO semblait adaptée à l'indication dans 98 % des cas, et 71 % des prescriptions d'AOD et d'AVK semblaient conformes aux recommandations. Les non-conformités correspondaient le plus souvent à des posologies infra thérapeutiques ou à des doses inadaptées à la fonction rénale. La population de cette étude était âgée (moyenne d'âge 81,9 ± 11,5) avec 44 % des patients hospitalisés dans

Tableau III. Conformité et statut d'analyse de la prescription

	Prescription conforme	Prescription non conforme	Conformité de la prescription inconnue	Total
Prescription validée, n (%)	80 (65)	26 (21)	1 (1)	107 (87)
Prescription refusée, n (%)	3 (2)	4 (3)	0	7 (6)
Prescription non analysée, n (%)	5 (4)	3 (2)	1 (1)	9 (7)
Total	88 (72)	33 (26)	2 (2)	123 (100)

Tableau IV. Interactions médicamenteuses avec les anticoagulants oraux

Anticoagulant	Autre médicament	Nombre de patients	Risque	Mécanisme de l'interaction	Gravité de l'interaction
Apixaban, Rivaroxaban	Macrogol	43	Inefficacité	Diminution de l'absorption de l'anticoagulant	À prendre en compte
Apixaban, Rivaroxaban	Acide acétylsalicylique	8	Toxicité	Risque hémorragique avec les deux molécules	À prendre en compte
Apixaban, Rivaroxaban	Prednisone	7	Toxicité	Risque hémorragique avec les deux molécules	Précaution d'emploi
Apixaban, Rivaroxaban	Venlafaxine	4	Toxicité	Non précisé	Précaution d'emploi
Apixaban, Rivaroxaban	Escitalopram	4	Toxicité	Non précisé	Précaution d'emploi
Apixaban, Rivaroxaban	Paroxéine	3	Toxicité	Non précisé	Précaution d'emploi
Apixaban, Rivaroxaban	Alginat de sodium, bicarbonate de sodium	3	Inefficacité	Diminution de l'absorption de l'anticoagulant	Précaution d'emploi
Apixaban	Duloxétine	2	Toxicité	Non précisé	Précaution d'emploi
Fluindione	Imatinib	1	Toxicité	Risque hémorragique avec les deux molécules	Association déconseillée
Acénocoumarol	Cotrimoxazole	1	Toxicité	Augmentation de l'effet de l'AVK	Association déconseillée
Fluindione	Tinzaparine	1	Toxicité	Risque hémorragique avec les deux molécules	Précaution d'emploi
Warfarine	Macrogol	1	Inefficacité	Diminution de l'absorption de l'anticoagulant	À prendre en compte
Apixaban	Fluconazole	1	Toxicité	Inhibition du CYP 3A4	Association déconseillée
Apixaban	Sertraline	1	Toxicité	Non précisé	Précaution d'emploi
Apixaban	Amitriptyline	1	Toxicité	Non précisé	Précaution d'emploi
Rivaroxaban	Diosmectite	1	Inefficacité	Diminution de l'absorption de l'anticoagulant	Précaution d'emploi
Rivaroxaban	Énoxaparine	1	Toxicité	Risque hémorragique avec les deux molécules	Précaution d'emploi
Warfarine	Acide acétylsalicylique	1	Toxicité	Risque hémorragique avec les deux molécules	Association déconseillée

un service de long séjour pour personnes dépendantes. Dans cette population particulière, les doses d'ACO sont à réévaluer régulièrement et à ajuster en fonction de l'évolution du poids et de la fonction rénale.

En effet, une fonction rénale altérée peut modifier le taux plasmatique des AOD qui ont une élimination rénale plus ou moins importante : environ 35 % de la dose absorbée pour le rivaroxaban, 27 % pour l'apixaban et 80 % pour le dabigatran²³. L'étude de Testa et coll. montre que les complications hémorragiques au cours des traitements par AOD sont fréquentes chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire qui présentent des concentrations sanguines élevées²⁴. Cela questionne sur le suivi à effectuer sur les populations fragiles et plus à risque de complications iatrogènes. L'étude de Sukumar et coll. menée sur un petit nombre de patients (110) recommande une vigilance particulière lors de la prescription de fortes doses d'apixaban (5 mg deux fois par jour) chez les sujets âgés¹⁶. En effet, pour 48 patients (âge moyen de 88 ans) qui recevaient une dose trop élevée d'apixaban, une forte majorité avait des concentrations sanguines de médicament bien supérieures aux normes.

Au cours de cet audit, l'adaptation de la dose d'AOD a été établie en fonction de la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault, comme recommandé dans les essais cliniques. Cependant, l'utilisation de cette formule chez le sujet âgé est discutable puisque l'âge élevé et le faible poids tendent à sous-estimer l'état de la fonction rénale, tandis qu'une faible masse musculaire et une dénutrition tendent à le surestimer. Dans le cas des ACO, cela permet cependant de réduire le risque de surdosage par rapport aux formules Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) et Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) qui tendent à surestimer la fonction rénale²⁵⁻²⁷. Chez les sujets âgés souffrant de fibrillation auriculaire, la prescription des ACO dans la prévention des AVC et des thromboses systémiques est particulièrement délicate au vu des nombreuses comorbidités pouvant augmenter le risque hémorragique, mais cela ne doit pas conduire à sous-traiter les patients, car le bénéfice net reste généralement positif sous condition d'une évaluation gériatrique préalable.

Martin et coll. ont mis en évidence que 66 % des prescriptions d'ACO à l'hôpital étaient conformes aux recommandations, résultat très proche de celui retrouvé dans cet audit²⁸. Dans notre étude, une seule prescription d'AVK hors autorisation de mise en marché a été retrouvée pour un syndrome des antiphospholipides, indication justifiée au vu des données de la littérature scientifique²⁹.

L'analyse pharmaceutique des prescriptions d'ACO a été évaluée conforme dans 69 % des cas. Peu de prescriptions ont été refusées par le pharmacien ou l'interne en pharmacie.

Au sein de l'établissement, un travail est actuellement mené autour d'un système informatisé d'aide à la décision. Ce dernier permet de générer des alertes pour le pharmacien; ainsi l'analyse pharmaceutique est centrée sur les prescriptions potentiellement inappropriées. L'alerte générée par le système informatisé d'aide à la décision est issue de règles qui croisent des données de la prescription mais aussi de la biologie et de la situation clinique du patient de type poids ou âge. Ces règles sont paramétrées par un groupe de travail

composé du concepteur du logiciel et de pharmaciens cliniciens après avis médical. Cela permet d'uniformiser les pratiques par rapport à la conduite à tenir autour de l'intervention pharmaceutique. Cet audit a permis la génération de nouvelles règles autour de cette classe médicamenteuse.

Des interactions médicamenteuses avec les ACO ont été constatées chez 62 % des patients, mais leur gravité était presque exclusivement mineure et ne nécessitait donc pas obligatoirement le recours à une modification de la prise en charge thérapeutique. Aucune contre-indication liée aux interactions médicamenteuses n'a été relevée lors de l'audit. Certaines associations déconseillées auraient pu aboutir à une modification de la thérapeutique. Par exemple, un AOD aurait pu être remplacé par une héparine de faible poids moléculaire lors d'un traitement concomitant par du fluconazole. Pour une interaction AVK/cotrimoxazole et imatinib, un suivi du RNI rapproché a été préconisé pour prévenir le risque hémorragique. L'association ACO et antiagrégant plaquettaire était jugée indispensable par le clinicien chez un patient présentant de multiples antécédents cardiovasculaires et transplanté cardiaque. Concernant les interactions mineures, le rapport bénéfice/risque de chaque médicament pourrait être pesé et une solution alternative, proposée. Par exemple, des antidépresseurs et des antiépileptiques non dotés de propriétés sérotoninergiques pourraient être instaurés et les antiagrégants plaquettaires pourraient être arrêtés en l'absence d'évènement thromboembolique récent³⁰. Les conséquences cliniques de ces interactions médicamenteuses n'ont pas été évaluées dans ce travail.

Dans cette étude, les AOD représentaient 87 % des ACO prescrits et l'apixaban représentait à lui seul 57 % des prescriptions d'AOD. Cette prévalence est bien supérieure aux valeurs nationales puisque les AOD représentaient en France, en 2018, 51 % des prescriptions d'ACO et le rivaroxaban était l'AOD le plus prescrit¹⁷. Les données locales confirment la croissance de la part de marché des AOD. L'utilisation préférentielle des AOD s'explique notamment par la difficulté à atteindre et à maintenir la posologie des AVK dans la cible thérapeutique puisque ces derniers sont à marge thérapeutique étroite, ont un long délai d'action et sont sujets à des variations inter et intra individuelles importantes.

Dans la population étudiée, seuls 25 % des patients sous AVK avaient un RNI dans la cible thérapeutique, ce qui est bien inférieur aux données indiquées dans les études de comparaison AOD *vs* AVK où le RNI était dans la cible 55 % à 66 % du temps⁵⁻⁹. Cependant, le RNI peut être plus difficile à équilibrer dans un contexte d'affection récente justifiant une hospitalisation et pendant laquelle l'équilibre du RNI n'est pas nécessairement la priorité.

Les pharmaciens peuvent améliorer la sécurité dans la gestion des traitements ACO en participant à l'éducation thérapeutique des patients quant à leur bon usage, ce qui permet, pour les AVK, un meilleur équilibre du RNI³¹. Parallèlement aux recommandations des sociétés savantes, la diminution de la part de marché des AVK peut s'expliquer par la récente interdiction d'instaurer un traitement anticoagulant par fluindione. Cet AVK était encore, en 2018, le plus prescrit en France^{14,15,17,32}.

Conclusion

Cet audit a permis de définir les points sensibles dans l'analyse pharmaceutique des ACO, comme l'adaptation des doses d'AVK pour obtenir un RNI cible et l'ajustement des doses d'AOD chez le sujet âgé. À la suite de ce travail, un nombre important de règles a été paramétré en fonction de cette classe de médicaments dans notre système d'aide à la décision informatisée, afin de détecter au plus vite les prescriptions considérées à plus haut risque d'événement iatrogène. Il apparaît à ce jour important de continuer à sensibiliser les équipes (prescripteurs, pharmaciens, infirmiers, étudiants) au bon usage des anticoagulants.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêt

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Michel P, Minodier C, Lathelize M, Moty-Monnereau C, Domecq S, Chaleix M et coll. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé : résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004. *Dossiers solidarité et santé* 2010.
2. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F. EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol* 2015;29:106-11.
3. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance 2012.
4. Van der Meer F, Rosendaal F, Vandenbroucke J, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993;153:1557-62.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et coll. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et coll. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RH, Hylek EM, Hanna M et coll. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
8. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H et coll. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et coll. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
10. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016;176:1662-71.
11. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, Evers T, Simard EP, Bonnermeier H et coll. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin* 2016;32:2047-53.
12. Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F et coll. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation* 2015;132:1252-60.
13. Mitchell A, Watson M, Welsh T, McGrogan A. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for people aged 75 years and over with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Med* 2019;8.
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et coll. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
15. Collège des enseignants de pneumologie. Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. Prescription et surveillance des antithrombotiques 2018.
16. Sukumar S, Gulliat M, Linton B, Gryn S, Dresser G, Alfonsi J et coll. Apixaban concentrations with lower than recommended dosing in older adults with atrial fibrillation. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:1902-6.
17. Assurance Maladie en ligne. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville - Séries labellisées (2019). [en ligne] <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville/medic-ammensuel-2019.php> (site visité le 8 août 2019).
18. Shehab N, Lovegrove M, Geller A, Rose K, Weidle N, Budnitz D. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA* 2016;316:2115-25.
19. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging* 2014;9:2079-86.
20. Mouterde A-L, Bourdelin M, Maison O, Coursier S, Bontemps H. Cibler les médicaments à risque pour optimiser la validation pharmaceutique des prescriptions. *Thérapies* 2016;71:595-603.
21. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les événements qui ne devraient jamais arriver 2017.
22. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Thésaurus des interactions médicamenteuses* 2018.
23. Barco S, Cheung YW, Eikelboom JW, Coppens M. New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:215-24.
24. Testa S, Legnani C, Antonucci E, Paoletti O, Delanoe C, Cosmi B et coll. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2019;17:1064-72.
25. Legris M-E, Desforges K. Ajustement posologique : pour un choix éclairé de la formule d'estimation de la fonction rénale. *Pharmactuel* 2017;50:34-44.
26. Schwartz J. Potential effect of substituting estimated glomerular filtration rate for estimated creatinine clearance for dosing of direct oral anticoagulants. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1996-2002.
27. Perez Cabeza AI, Chinchurreta Capote PA, Gonzalez Correa JA, Ruiz Mateas F, Rosas Cervantes G, Rivas Ruiz F et coll. Discrepancies between the use of MDRD-4 IDMS and CKD-EPI equations, instead of the Cockcroft-Gault equation, in the determination of the dosage of direct oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Med Clin (Barc)* 2018;150:85-91.
28. Martin S, Desbuquois A-C, Fessier C, Dagrenat I, Liebbe A-M. Mise en place d'un outil d'aide à l'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticoagulants oraux directs et intérêt de son application dans la pratique courante. *Journal de Pharmacie Clinique* 2014;33:179-87.
29. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gesele P, Barcellona D, Erba N et coll. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010;8:237-42.
30. Bal dit Sollier C, Drouet L. Anticoagulants et antiagrégants : quelles sont les associations légitimes ? *Journal des Maladies Vasculaires* 2015;40:111-2.
31. Lakshmi R, James E, Kirthivasan R. Study on impact of clinical pharmacist's interventions in the optimal use of oral anticoagulants in stroke patients. *Indian J Pharm Sci* 2013;75:53-9.
32. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Traitement par antivitamines K : nouvelles informations 2018.

Abstract

Introduction: Oral anticoagulants are among the classes of drugs responsible for the largest number of iatrogenic events in the world, and particularly in France.

Objectives: To check prescribing compliance for antivitamins K (acenocoumarol, fluindione and warfarin), direct oral anticoagulants (apixaban, dabigatran and rivaroxaban), the compliance and the related pharmaceutical analysis with European and French recommendations.

Problem description: A prospective audit was conducted at a 1673-bed teaching hospital on July 15, 2019. The charts of the inpatients receiving an oral anticoagulant were consulted for the purpose of examining the information pertaining to their prescription (age, weight, renal function, international normalized ratio, indication, etc.) to check that it was being used properly.

Problem resolution: Of the 123 patients being treated with an oral anticoagulant (mean age: 81.9 ± 11.5 years), 87% (107) were receiving a direct oral anticoagulant. The drug chosen was appropriate for the indication in 98% (121) of the cases, and the prescription was deemed compliant in 71% (86) of the cases. Most of the instances of noncompliance were due to an international normalized ratio outside the therapeutic target in 75% (12) of the patients taking antivitamins K. The proportion of prescriptions analyzed by the pharmacists was 93% (114), and the analysis was considered compliant in 69% (84) of the cases.

Conclusion: In this study, instances of noncompliance were identified in the pharmaceutical analysis. This work enabled us to make this step of the circuit safer by creating new alert rules in our computer system for prescription analysis.

Keywords: Cardiovascular disease, oral anticoagulants, peer review of medical practices, quality of health care, review of drug prescription practices