

***Bibliothèque
et Archives
nationales***

Québec



Le présent fichier est une publication en ligne reçue en dépôt légal, convertie en format PDF et archivée par Bibliothèque et Archives nationales du Québec. L'information contenue dans le fichier peut donc être périmée et certains liens externes peuvent être inactifs.

Version visionnée sur le site Internet d'origine le 15 novembre 2013.

Section du dépôt légal

L'éthique : le défi quotidien du pharmacien d'établissement

Linda Vaillant

De tous les sujets à traiter pour un professionnel de la santé, l'éthique représente sûrement le plus vaste et l'un des plus difficiles d'entre eux. L'éthique ET la santé publique, n'est-ce pas là dès le départ quelque chose de difficilement réconciliable pour un professionnel de la santé? Les valeurs favorisant le bien-être et le bien commun et celles guidant le professionnel qui traite successivement des patients uniques sont-elles vraiment conciliables? Est-il possible pour un pharmacien de respecter à la fois, et sans conflits, les règles, les budgets, les contraintes, les indications officielles, les codes d'éthique et de déontologie, cela, TOUT en répondant aux besoins de chacun de ses patients?

J'ai pratiqué pendant plus de sept ans en oncologie dans un centre universitaire de la région de Montréal, au début des années 1990. Chaque jour, des questions à caractère éthique venaient me hanter :

- Est-ce convenable de donner du métoclopramide à haute dose à un patient atteint d'une tumeur cérébrale, et ce, en vue de respecter les règles édictées?
- Est-ce adéquat d'accepter qu'un patient paye et apporte ses propres antiémétiques qu'il prendra en première intention, puisqu'il en a les moyens?
- Est-ce une bonne pratique que de mettre une patiente sous thérapie d'investigation en 4^e intention d'un cancer ovarien pour lequel toutes les thérapies antérieures ont échoué?
- Jusqu'à quel point devons-nous jouer le jeu de croire qu'un traitement antinéoplasique plus agressif pourra cette fois fonctionner, lorsqu'une patiente est en rechute pour la troisième fois d'un cancer du sein?

Par la suite, j'ai accédé à un poste de gestion comme chef de département d'un hôpital universitaire ultraspécialisé. Les questions éthiques ne se sont pas pour autant dissipées :

- Est-ce acceptable de faire signer un patient en infarctus du myocarde aigu à l'urgence pour qu'il accepte de faire partie d'un projet de recherche?
- Est-ce normal de retarder l'entrée de médicaments très coûteux au formulaire de l'établissement afin de laisser passer quelques périodes financières d'une année budgétaire particulièrement éprouvante?
- Est-ce possible d'orienter la pratique des pharmaciens sur les soins pharmaceutiques tout en subissant les pressions de la direction pour maintenir l'équilibre budgétaire?
- Est-ce adéquat de mettre un produit au formulaire parce que le fabricant soutient financièrement le centre de recherche de l'établissement?

- Est-ce correct d'accepter de faire partie d'un comité consultatif d'une compagnie pharmaceutique pour laquelle on aura à évaluer certains produits?
- Est-ce acceptable qu'un pharmacien de l'équipe soit rémunéré pour donner des conférences sur un médicament qu'il vient de recommander au formulaire?
- **LA LOI ANTI-DÉFICIT DANS NOS ÉTABLISSEMENTS EST-ELLE ÉTHIQUE?**

En fait, voyez-vous, nous ne nous en sortons pas. TOUT dans notre pratique quotidienne peut nous poser des dilemmes ÉTHIQUES. Dans ce contexte, l'A.P.E.S. a donc voulu cette année, par son congrès annuel, aider les pharmaciens à y voir un peu plus clair. Sans doute aurez-vous eu l'impression d'y trouver plus de questions que de réponses... Si cela est le cas, je dirai BRAVO. En effet, il faut sans cesse s'interroger sur la portée éthique des gestes que nous posons dans notre pratique. Ces interrogations ne doivent pas seulement viser à respecter notre code de déontologie, ce qui est impératif, bien entendu, mais elles doivent aussi être présentes, surtout parce que nous sommes des individus formés pour réfléchir et pour poser des jugements professionnels. À mon sens, le professionnalisme doit nous empêcher d'exercer la pharmacie de façon dichotomique. Il faut que ce que nous faisons soit BIEN FAIT, mais il faut aussi que ce que nous faisons soit BIEN.

J'aime à penser que, en tant que groupe, nous nous questionnons sur les gestes que nous posons. Je me prends aussi à penser souvent que le pharmacien d'établissement sera le dernier professionnel sur lequel on pourra compter pour obtenir de l'information OBJECTIVE sur les médicaments. Pour ce faire, il faudra continuer à s'imprégner quotidiennement de ces réflexions dérangeantes qui nous remettent en question en vue de guider nos pas. Il faudra aussi éviter de se laisser prendre au piège... par notre propre succès. En effet, le pharmacien d'établissement joue un rôle de plus en plus central dans la prise de décision clinique au regard du choix de la thérapie médicamenteuse. Il y est arrivé en raison de la qualité de ses connaissances, bien sûr, mais aussi grâce à la crédibilité qu'il a su acquérir et à l'intégrité qu'on lui prête. Ces qualités sont nos atouts les plus importants. Sachons les garder sagement dans notre jeu!

Linda Vaillant, M. Sc., M.B.A., F.S.C.P.H., est chef du département de pharmacie de l'Institut de Cardiologie de Montréal. Au moment d'écrire l'éditorial, elle était présidente sortante du conseil d'administration de l'A.P.E.S.

Prévention des erreurs médicamenteuses dans une unité de soins intensifs pédiatriques : identification prospective des facteurs menant à des ordonnances erronées de chlorure de potassium par voie intraveineuse

Jean-François Bussières et Denis Lebel

Titre de l'article : Preventing adverse events in the pediatric intensive care unit : prospectively targeting factors that lead to intravenous potassium chloride order errors. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:25-31.

Auteurs : White JRM, Veltri MA, Fackler JC.

Commanditaires : Financement partiel grâce à une subvention du MCIC Vermont, Inc.

Cadre de l tude : Unité de soins intensifs pédiatriques de 16 lits d'un centre hospitalier tertiaire à vocation universitaire dans un centre urbain (~ 100 patients admis par mois).

Devis :  tude de type pré-post.

Objectif de l tude : Identifier et réduire de manière prospective les principales causes d'erreurs (PCE) de rédaction inappropriée d'ordonnances de chlorure de potassium intraveineux et réduire les événements indésirables découlant de ces erreurs.

Patients : Enfants de 0-18 ans ayant reçu du chlorure de potassium (KCl) par voie intraveineuse dans une unité de soins intensifs pédiatriques.

Interventions : S'inspirant de l'approche de type mode de défaillance et analyse d'effets ( valuation théorique basée sur des scénarios réalistes qui permet d'identifier des événements indésirables, leurs causes et les moyens de les prévenir), un panel multidisciplinaire d'experts locaux (c.- -d. médecins, pharmaciens, infirmières, résidents, etc.) a utilisé une technique de groupe afin d'identifier les PCE susceptibles de mener à une hyperkaliémie après l'administration de doses intraveineuses de chlorure de potassium. Le panel a développé une feuille d'ordonnance pré-rédigée obligatoire (c.- -d. que le pharmacien ne dispense pas la dose si le prescripteur a omis d'utiliser la feuille à l tude)   l'intention des médecins pour la prescription de doses intraveineuses de KCl. La feuille permet d'identifier les PCE reliées à une dose/per-

fusion de KCl, en précisant les doses et voies suggérées, les facteurs de risques (p.ex. patient recevant de la digoxine, fonction rénale, bilan ingesta/excreta, etc.) et les paramètres à surveiller afin d'assurer une ordonnance optimale et conforme. La feuille facilite l'identification de PCE sans pour autant leur accorder un poids ou un ordre d'importance et sans identifier la source de la PCE (c.- -d. médicale, nursing, pharmacie, etc.). Les ordonnances verbales de KCl n'étaient pas autorisées. Trois méthodes ont été utilisées, soit l'observation directe, la revue de dossier et la technique d'entrevue de groupe, afin de développer les outils et de mener l'intervention.

Points  valu s : Le point principal évalué est la proportion d'hyperkaliémie (> 4,5 mmol/L) post-perfusion d'une ordonnance intraveineuse de KCl. Les auteurs ont toutefois effectué une analyse de sensibilité en faisant varier leur seuil d'hyperkaliémie. On n'a pas été en mesure d'évaluer les ordonnances verbales en pré-

Résultats : On a évalué de façon rétrospective 1 492 doses de KCl avant l'intervention et 166 feuilles d'ordonnance pré-rédigées consécutives à l'intervention. L'incidence de prescription de bolus de potassium menant à une kaliémie de plus de 4,5 mmol/L est passé de 7,7 % en pré- (103 des 1 341 doses)   0 % en post- (0 sur 150) ($p < 0,001$). En augmentant le seuil défini de kaliémie respectivement à > 5 mmol/L, > 5,5 mmol/L et 6 mmol/L, l'incidence d'augmentation de kaliémie post-intervention est de 2,2 % ($p < 0,07$), de 1,0 % ($p = 0,37$) et de 0 %. On a aussi observé une réduction des autres PCE. Par exemple, la proportion des patients ayant une créatinine ≥ 2 mg/dL

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

Denis Lebel, B. Pharm., M. Sc., F.C.S.H.P., est adjoint aux soins pharmaceutiques, à l'enseignement et à la recherche au CHU Sainte-Justine.



Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication des Chronique évaluation critique de la documentation scientifique de PHARMACTUEL.

est passée de 28,4 % en pré- à 14,2 % en post- ($p < 0,001$). La valeur moyenne de créatinine sérique est passée de $1,6 \pm 0,993$ mg/dL en pré- à $0,93 \pm 1,1$ mg/dL en post-. De plus, la proportion de doses de KCl administrées à des patients ayant une kaliémie $> 4,5$ mmol/L est passée de 2,9 % en pré- à 0 % en post- ($p < 0,02$). Enfin, la proportion d'ordonnances verbales et écrites rédigées de manière inappropriée a été réduite à 0 % en post-intervention.

Conclusion : À l'échelle d'un établissement de santé, des interventions simples et non punitives destinées à réduire les PCE peuvent être des moyens proactifs et efficaces permettant de réduire la survenue d'événements indésirables. L'utilisation d'une feuille d'ordonnance pré-rédigée pour la prescription de KCl par voie intraveineuse peut réduire la survenue d'hyperkaliémie post-perfusion chez une population pédiatrique.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement?	NON. Les patients ont été sélectionnés de manière consécutive selon la période étudiée (pré- ou post-).
Les conclusions de l'étude tiennent-elle compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	NON. On a exclu de l'étude et des analyses les patients n'ayant aucune mesure de kaliémie 2 heures post-perfusion de la dose de KCl, soit 10,3 % en pré- et 9,9 % en post- ($p = 0,84$), bien que leur proportion soit semblable dans les deux groupes étudiés. Aucun suivi n'est applicable compte tenu du point évalué (c.-à-d. kaliémie 2 heures post-dose).
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	NON applicable. Les patients ont été évalués dans le groupe pré- ou post- auquel ils ont été assignés en raison de la période étudiée et non en raison d'une répartition aléatoire.
Les traitements ont-ils été à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel impliqués?	NON. L'utilisation de la feuille d'ordonnance pré-rédigée avait fait l'objet de discussions auprès d'un groupe d'experts locaux de plusieurs disciplines (c.-à-d. médecine, pharmacie, soins infirmiers, résidents, etc.). Sa mise en place était convenue et son utilisation, requise pour traiter les patients. Bien que le projet ait été approuvé par le comité d'éthique de l'institution, on a jugé que l'obtention d'un consentement écrit n'était pas requise.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	Les auteurs ne présentent aucune donnée permettant de comparer les groupes étudiés. Plusieurs facteurs peuvent faire varier dans le temps la clientèle d'une unité de soins (p.ex. calendrier chirurgical, saisonnalité de certaines affections, disponibilité du personnel, etc.).
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	Non applicable, puisque tous les patients ont subi l'intervention durant la période étudiée.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Le taux d'événement primaire (hyperkaliémie) est passé de 7,7 % en pré- à 0 % en post-. Un taux de 0 % ne permet pas de calculer des valeurs précises de rapport de cote (OR) ou de risque relatif (RR). Le risque relatif de ne pas avoir une hyperkaliémie post-bolus est d'au moins 22,5 (IC 95 % 17,1 à 29,7) si l'ordonnance est rédigée avec la feuille proposée.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	À partir de données pilotes préalables à l'étude, on a évalué à 5,4 % l'incidence d'hyperkaliémie ($> 4,5$ mmol/L) post-infusion de KCl. Ainsi, afin d'obtenir une puissance adéquate (c.-à-d. alpha 0,05 et bêta 0,80), on a estimé la taille d'échantillon post-intervention à 142 patients afin de réduire à 0,05 % le taux d'hyperkaliémie post-infusion de KCl.

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

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés?	OUI. On a évalué plusieurs seuils d'hyperkaliémie afin de vérifier la sensibilité des conclusions. On a volontairement exclu des points évalués les complications et la mortalité compte tenu de la puissance.
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	OUI. On sait que la réduction de l'hyperkaliémie peut réduire les risques de troubles électrolytiques et cardiaques, particulièrement dans un contexte de soins intensifs. Il est aussi très probable que la procédure mise en place permette de diminuer les événements graves qui pourraient survenir en s'attaquant à plusieurs causes proximales pouvant contribuer à l'erreur.

Discussion

Brennan et coll. ainsi que Leape et coll. ont rapporté dans les années quatre-vingt-dix que le taux d'incidence des erreurs médicales était de 4 % en établissements de santé et que plus de la moitié de ces erreurs étaient prévisibles¹⁻³. D'entrée de jeu, les auteurs soulignent l'importance de mettre en place un système non punitif de déclaration et d'évaluation des erreurs médicamenteuses afin d'identifier les causes proximales d'erreur (PCE) plutôt que les gestes posés par un individu en particulier.

L'intervention proposée par les auteurs a pour objectif de réduire les PCE, qui, prises isolément, ne mènent pas forcément à la survenue d'un événement indésirable pour le patient, mais qui peuvent en être la cause lorsque plusieurs PCE surviennent de manière consécutive ou simultanée. Cette intervention est simple et reconnue comme ayant donné des résultats probants dans d'autres domaines⁴. Les PCE sont souvent non reconnues, peu documentées dans le dossier des patients ou les études et font l'objet d'une évaluation limitée (on s'intéresse préférentiellement aux complications et à la mortalité).

Les auteurs ont justifié leur choix de documenter de manière prospective post-intervention les PCE comme l'hyperkaliémie, plutôt que des complications et un taux de décès, parce que cette approche leur permet de colliger un plus grand nombre d'événements, que les PCE sont plus faciles à déceler et à évaluer et qu'on peut avoir un impact plus direct sur ces dernières. Les auteurs ont justifié le choix de la cible « chlorure de potassium » parce qu'il est un médicament à haut risque d'effets indésirables chez le patient et qu'il a déjà fait l'objet de nombreux rapports d'incidents dans la documentation scientifique et la banque de données MEDMARX en 2002.

En ce qui a trait au point évalué, la définition d'hyperkaliémie ($> 4,5$ mmol/L de K⁺) peut sembler discutable du point de vue clinique. Un patient ayant une kaliémie de 4,5 à 5 mmol/L est-il susceptible de présenter davantage de complications? Quelle est la valeur critique moyenne de kaliémie propre à une clientèle adulte, pédiatrique, post-chirurgicale ou hémofiltrée? Il faut toutefois regarder ici les résultats du point de vue de la réduction des risques. Le fait que les auteurs n'aient pas obtenu de différence statistiquement significative du taux d'hyperkaliémie pré-post en rehaussant le seuil pré-établi d'hyperkaliémie (c.-à-d. > 5 mmol/L) suggère que les résultats peuvent avoir une portée clinique limitée et que la taille de l'échantillon post-intervention était limitée.

À notre avis, ce qui est plus important que la réduction significative ou non du taux d'hyperkaliémie est davantage le changement de pratique effectué auprès des prescripteurs en les dotant d'un outil systématique, complet, conçu de manière collégiale et appliqué de manière rigoureuse. De plus, rappelons que l'étude n'était pas conçue pour mesurer l'impact sur les complications et sur la mortalité. À cet égard, il est certain qu'un patient ayant une kaliémie de 4,5 mmol/L ne devrait pas recevoir de potassium sous forme de bolus. On peut considérer que les risques de chacun des bolus administrés dans ces circonstances dépassent largement les bénéfices. L'étude rapporte que ces événements sont passés de 2,9 % à 0 % grâce à la méthode proposée. Notons aussi qu'on rapporte une diminution de prescription de bolus de potassium chez les

patients ayant une créatinine élevée. Il est raisonnable de penser que tous les enfants avec une créatinine de ≥ 2 mg/dL ne devraient pas recevoir de bolus réguliers de potassium. Toutefois, certains enfants avec une créatinine de moins de 2 mg/dL pourraient aussi être insuffisants rénaux.

La principale limite de cette étude repose sur le fait que les prescripteurs étaient pleinement conscients qu'ils étaient évalués, d'autant que certains d'entre eux avaient participé au développement de la feuille d'ordonnance pré-rédigée. La réduction marquée du taux d'hyperkaliémie post-intervention n'est-elle pas reliée à l'effet Hawthorne (les personnes faisant l'objet d'une étude se comportent différemment/favorablement lorsqu'elles se savent observées) plutôt qu'à la feuille d'ordonnance pré-rédigée? Certainement, en partie. On peut être tenté de dire que ce qui compte, c'est la réduction marquée d'hyperkaliémie, quelle que soit la cause.

Toutefois, on doit se rappeler qu'au terme de l'étude (et du retrait potentiel de la feuille ou de son application de manière moins systématique), les résultats sur le taux d'hyperkaliémie post-dose de KCl pourraient différer si l'effet Hawthorne était prédominant au cours de l'étude. Une autre inquiétude pourrait être celle que l'effet est dû à tout le processus entourant la conception de la feuille et non seulement à la feuille elle-même. Afin que les résultats soient reproductibles dans votre milieu, il est donc prudent de procéder de manière multidisciplinaire et d'adapter la feuille à la réalité de votre milieu. L'avantage de la méthode proposée est la facilité avec laquelle un suivi pourra être effectué de façon régulière, car les données analysées peuvent être extraites de façon régulière des banques de données dans une démarche d'amélioration continue de la qualité.

L'utilisation optimale de médicaments et la réduction des événements indésirables reliés à la médication reposent non seulement sur la disponibilité de données probantes, mais aussi sur l'utilisation d'outils facilitant la prescription optimale.

Pour correspondance :

Jean-François Bussières

Département de pharmacie

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : (514) 345.4603

Télécopieur : (514) 345.4820

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

Références

1. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG et coll. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients : results from the Harvard Medical practice Study I. *N Engl J Med* 1991;324:370-6.
2. Leape LL, Brennan TA, Laird NM, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA et coll. The nature of adverse events in hospitalized patients : results from the Harvard Medical practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324:377-84.
3. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG et coll. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients : results of the Harvard Medical Practice Study I. 1991. *Qual Saf Health Care* 2004;13:145-51; discussion 151-2.
4. Wasserfallen JB, Buttsch AJ, Muff P, Biollaz J, Schaller MD, Pannatier A et coll. Format of medical ordersheet improves security of antibiotics prescription : the experience of an intensive care unit. *Crit Care Med* 2004;32:655-9.

Description et évaluation de l'intervention pharmaceutique en CLSC

Julie Patenaude, Michel Tassé, Sylvie Perreault

Résumé

Objectifs : L'objectif de l'étude est de mieux définir une population pouvant bénéficier de soins pharmaceutiques en CLSC, de décrire les interventions du pharmacien impliqué dans une équipe interdisciplinaire en CLSC, d'évaluer le temps requis pour les effectuer et d'estimer la proportion de problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) qui ont été résolus.

Méthodologie : Le devis utilisé est une cohorte prospective. Les patients ont été évalués, les PRP ont été identifiés, de même que les interventions nécessaires effectuées par un pharmacien. Une deuxième évaluation des PRP a eu lieu à la fin du suivi de la cohorte. Le temps pharmacien a été évalué.

Résultats : Vingt-six patients ont reçu les services du pharmacien durant une période moyenne de $3,3 \pm 1,4$ mois, ce qui a conduit à la résolution de 37,5 % des PRP. Le nombre de PRP identifiés par patient était de $4,6 \pm 2,3$. La visite à domicile est l'activité où le pharmacien a investi le plus de temps.

Conclusion : Un pharmacien appliquant une démarche systématique de soins pharmaceutiques en CLSC durant une période de trois mois a pu contribuer à résoudre plus du tiers des problèmes médicamenteux.

Mots-clés : CLSC, pharmacien, interventions, soins pharmaceutiques, problèmes reliés à la pharmacothérapie

Introduction

Les changements démographiques en cours et ceux prévus pour les prochaines années indiquent que le vieillissement de la population québécoise sera parmi les plus rapides et les plus élevés au monde¹. Le vieillissement sera marqué par une augmentation des personnes âgées (65 ans et plus) et par une augmentation des personnes très âgées (plus de 75 ans)¹. Il est essentiel de mieux connaître cette population vieillissante, afin d'identifier ses besoins en soins de santé et d'ajuster l'offre de services. Une proportion de cette population vivra confinée à domicile en raison d'une perte d'autonomie, ce qui peut représenter un obstacle à l'accessibilité complète aux services et aux soins pharmaceutiques. Selon Hébert, la perte d'autonomie se définit comme un syndrome clinique qui regroupe un ensemble de symptômes non spécifiques touchant les sphères physique, psychique, sociale et fonctionnelle². Dans bien des cas, des problèmes reliés aux médi-

caments ne sont pas détectés à temps et peuvent contribuer ou même aggraver ces pertes d'autonomie, obligeant parfois une réorientation en centre d'hébergement. Une meilleure connaissance des mécanismes qui conditionnent la santé ouvre la voie à des interventions dans les milieux de vie, afin de mieux agir sur les causes d'une éventuelle détérioration de l'état de santé.

Dans le but de réduire l'impact sur les ressources d'hébergement, l'offre de services en milieu ambulatoire doit accroître sa capacité de fournir des soins pharmaceutiques personnalisés et rejoindre notamment les patients confinés à leur domicile. Le pharmacien doit étendre son champ d'intervention au-delà des besoins en soins curatifs et palliatifs, en intégrant des activités de promotion de la santé et de prévention des maladies.

Ces dernières années, certains modèles d'intégration de soins et de services ont été expérimentés. Ces projets ont servi de guide aux réformes actuelles que subit le système de santé. Un système de services intégrés pour personnes âgées en perte d'autonomie (SIPA) a été expérimenté au CHSLD-CLSC Bordeaux-Cartierville (devenu CSSS du Nord de l'Île et Saint-Laurent) de janvier 1999 à mai 2002³. Sur le plan clinique, ce modèle s'apparente à un service de soutien à domicile dont les modalités d'intervention reposent sur la gestion de cas intégrés, à laquelle s'ajoute la responsabilité financière de l'ensemble des services que l'utilisateur utilise³. Depuis l'adoption du projet de loi 25 en décembre 2003, les programmes de soutien à domicile, partie intégrante de la mission des CLSC, se retrouvent à l'intérieur d'établissements regroupés en Centre de santé et de services sociaux (CSSS). Il est probable que des pharmaciens, oeuvrant auparavant en CHSLD, soient appelés à intervenir dans les programmes de soutien à domicile de ces nouveaux CSSS. Il semble donc approprié de mieux définir le rôle des pharmaciens au sein de ces programmes et d'élaborer une démarche de soins pharmaceutiques.

Julie Patenaude, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Michel Tassé, B. Pharm., M. Sc., est pharmacien au Centre de santé et de services sociaux du Nord de l'Île et Saint-Laurent et à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Sylvie Perreault, Ph. D., est professeure adjointe à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

La littérature québécoise décrit certaines expériences de pharmaciens qui pratiquent en CLSC^{4,5}. Les résultats d'un sondage mené par l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) sur les ressources pharmaceutiques en CLSC ont déjà été publiés⁶. Ils montrent que 38 % des CLSC reçoivent les services d'un pharmacien, que la moyenne de temps alloué en CLSC par ces pharmaciens est de 3,8 heures par semaine⁶. Il existe cependant très peu de données sur le processus des soins pharmaceutiques offerts en CLSC ainsi que sur les modalités d'interventions entreprises par un pharmacien dans cette structure de services.

L'objectif principal de cette étude est de décrire les interventions du pharmacien en CLSC et d'estimer le temps requis pour les effectuer. L'objectif secondaire est d'estimer la proportion de problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) qui ont été résolus après un suivi de 3,3 mois.

Méthodologie

Population à l'étude

La population source était le groupe témoin du projet de recherche SIPA, lequel s'est terminé en avril 2001. Il s'agissait de patients ayant reçu les services du programme de soutien à domicile régulier du CLSC. La structure de soins intégrés développée lors de ce projet devait être maintenue en place et les patients du groupe témoin devaient être graduellement pris en charge pour recevoir les services du programme SIPA. Ainsi, il s'agissait de personnes âgées qui résidaient sur le territoire du CLSC Bordeaux-Cartierville et du CLSC Saint-Laurent et étaient candidates pour un programme de soins intégrés, mais n'avaient pas encore bénéficié de ce service.

Sélection des sujets

Les patients inclus dans l'étude étaient ceux qui devaient être transférés du programme de soutien à domicile des CLSC Bordeaux-Cartierville et Saint-Laurent au programme SIPA et qui n'avaient pas encore reçu de soins pharmaceutiques du pharmacien; ils devaient être âgés de 65 ans et plus et avoir un résultat ≤ -10 au système de mesure de l'autonomie fonctionnelle (SMAF)⁷. Les patients qui ont refusé de participer à l'étude, qui ne parlaient ni le français ni l'anglais (patient ou personne soutien) de même que ceux souffrant de démence et ne pouvant pas compléter une entrevue dirigée ont été exclus de l'étude.

Le recrutement des patients a eu lieu au moment où le service de soins intégrés leur était proposé. La période de recrutement a eu lieu du 7 septembre 2001 au 26 février 2002. Tous les patients qui acceptaient d'être vus par le pharmacien ont reçu une visite à domicile. À partir de ce moment, les patients ont été recrutés pour l'étude; 26 d'entre eux ont accepté de participer sur un total de 31 (84 %). Tous les patients ont signé un formulaire de consentement, et le protocole de recherche a été soumis et accepté par le comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé

de l'Université de Montréal. Les patients qui ont refusé de participer à cette étude ont également refusé l'intervention du pharmacien; ils n'ont donc pas été suivis.

Activités du pharmacien

Le pharmacien a appliqué la démarche des soins pharmaceutiques dès l'entrée des patients dans la cohorte. Les problèmes reliés à la pharmacothérapie ont été évalués lors d'une première visite à domicile. Le pharmacien a effectué le maximum d'interventions visant à solutionner les problèmes identifiés tout au long du suivi. Une deuxième visite à domicile ou un appel téléphonique, selon le cas, a été effectué à la fin de l'étude pour vérifier si les problèmes identifiés ont été résolus ou non.

Les activités du pharmacien comprennent la revue de dossier, l'appel téléphonique au patient, au médecin ou au pharmacien d'officine, selon le cas, les réunions d'équipe interdisciplinaire, les réunions informelles, la rédaction de notes au dossier, de notes pharmaceutiques, du plan de soins pharmaceutiques et la recherche d'information scientifique.

Déroulement de l'étude

Vingt-six patients ayant accepté de participer ont été inclus dans notre étude. La collecte de données a commencé par la revue du dossier. Cela a permis de prendre connaissance des données démographiques, des diagnostics, des notes d'évolution du médecin si ce dernier exerçait au CLSC ainsi que des notes au dossier des différents intervenants, des laboratoires et des rapports des consultants externes (spécialiste, centre hospitalier, évaluation gériatrique, etc.).

L'étape suivante a été un contact téléphonique avec le pharmacien de la communauté qui offrait habituellement des services à ce patient, afin d'établir le profil médicamenteux ou de le valider s'il était déjà inscrit au dossier médical du CLSC. Des données objectives sur les médicaments prescrits du patient ont été recueillies telles que le nom, la dose, les habitudes de renouvellement, etc.

Une rencontre en interdisciplinarité planifiée entre tous les intervenants a ensuite permis d'élaborer un plan d'intervention conjoint. Cette réunion a été utile pour évaluer la situation globale de chaque patient et pour le partage entre intervenants des problèmes connus reliés à la pharmacothérapie.

Dans la semaine qui a suivi, une visite à domicile par le pharmacien a été planifiée. Une démarche pour la visite à domicile a été systématiquement appliquée⁸. Une entrevue dirigée avec le patient a contribué à établir une relation de confiance, à détecter certains problèmes tels que l'inobservance aux médicaments, les obstacles ou barrières à l'observance, puis d'amorcer immédiatement l'éducation nécessaire pour contrer ces problèmes. Le profil médicamenteux a été complété par l'ajout des produits de vente libre dont le patient faisait usage à la maison. Le système d'aide à l'administration des médicaments

ainsi que les problèmes de gestion et d'utilisation des médicaments ont également été identifiés et évalués.

À la suite de cette première étape de cueillette d'information, un plan de soins pharmaceutiques a été rédigé et communiqué au patient et au(x) médecin(s) concerné(s). Selon les problèmes identifiés, des démarches ont été entreprises et des interventions spécifiques ont été proposées pour les résoudre. Au cours des semaines suivantes, le pharmacien a effectué les interventions et assuré un suivi plus ou moins étroit, selon les besoins de chaque patient. Tous les patients ont été revus à domicile ou ont reçu un appel téléphonique à l'intérieur d'une période variant entre un et six mois après la première visite à domicile. Au moment de ce deuxième contact avec le patient, le pharmacien vérifiait si les problèmes identifiés étaient résolus ou non, et si de nouveaux problèmes étaient apparus. Cette étape a mis fin à la collecte de données initiale.

Définition des variables

Données démographiques

Les données démographiques recueillies comprennent la date de naissance, le sexe, le statut social (si le patient vit seul ou non), les diagnostics et le résultat du score SMAF (système de mesure de l'autonomie fonctionnelle)⁷.

Profil pharmacologique

Le profil pharmacologique comprend les médicaments d'ordonnance répertoriés selon la classe thérapeutique et les produits de vente libre répertoriés selon cinq catégories. Ces catégories sont : les médicaments de vente libre, les vitamines, les produits naturels, l'homéopathie et les produits en provenance d'un autre pays.

Types d'aide à l'administration des médicaments

Les types d'aide à l'administration des médicaments comprennent l'utilisation d'un calendrier comme aide-mémoire, les fioles de la pharmacie gérées par le proche aidant, un pilulier hebdomadaire rempli par l'usager, le proche aidant ou la pharmacie, un pilulier hebdomadaire rempli ou vérifié par l'infirmière lors de la visite à domicile de même que les médicaments qui sont administrés par l'infirmière. L'absence d'une aide pour la prise de médicaments était également notée.

Problèmes de gestion des médicaments

Les problèmes reliés à la gestion des médicaments comprennent la conservation de médicaments périmés, la difficulté à lire les étiquettes, à ouvrir les contenants de même que les patients qui ne comprennent pas le principe d'un pilulier.

Problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP)

Les problèmes reliés à la pharmacothérapie comprennent le besoin d'un médicament (PRP n° 1), un choix de médicament incorrect (PRP n° 2), une dose trop faible

(PRP n° 3), une dose trop forte (PRP n° 4), un effet secondaire (PRP n° 5), une interaction médicamenteuse (PRP n° 6), un patient qui ne prend pas ou ne reçoit pas le médicament (PRP n° 7), un médicament sans indication valable (PRP n° 8), un médicament pris au mauvais moment (PRP n° 9) et un problème autre (PRP n° 10). Le nombre de PRP détectés a été estimé par l'addition des PRP détectés pour chacun des patients. L'impact du suivi des soins pharmaceutiques a été évalué par la comparaison du nombre de PRP résolus à la fin de l'étude par rapport à ceux répertoriés lors de la première visite à domicile; une proportion moyenne a été calculée.

Évaluation du temps pharmacien

Les mesures prises lors de la collecte de données sont le temps requis pour réaliser chaque activité et le nombre de fois que chaque activité a été réalisée, par patient. Ces données ont permis de calculer la durée totale moyenne de chaque activité (durée moyenne X nombre de fois) ainsi que la proportion en temps associée à chacune des activités. La durée des visites à domicile représentait le temps passé au domicile du patient plutôt que la durée entre le départ et le retour au CLSC. Cette mesure a été retenue en raison du biais entraîné par les délais de déplacement associés à l'utilisation du transport en commun plutôt que d'une voiture. La rédaction de notes au dossier consistait aux notes d'évolution manuscrites alors que la rédaction de notes pharmaceutiques se rapportait aux recommandations adressées aux médecins sous forme de note SOAP (acronyme de chaque section de la note : Subjectif, Objectif, Analyse, Plan) à l'aide d'un logiciel développé par Michel Tassé, pharmacien, et adapté aux besoins de l'intervention.

Analyse statistique

Cette étude comporte principalement des statistiques descriptives. Les variables continues avec une distribution normale sont présentées sous forme de moyenne $\pm$ écart-type. Les variables discrètes avec une distribution normale sont présentées sous forme de proportion. Le logiciel SPSS 8.0 a été utilisé pour l'analyse statistique de cette étude.

Résultats

Description de la population

Des 31 patients admissibles au départ, 26 ont accepté de participer à l'étude. Les données démographiques et l'état de santé sont présentés au tableau I. L'âge moyen de la cohorte était de 82,8 ans et la cohorte était composée majoritairement de femmes (69,2 %) et de personnes ne vivant pas seule (73,1 %). Le nombre moyen de diagnostics était $4,5 \pm 2,0$ et les principales classes diagnostiques étaient les maladies du système circulatoire, les maladies du système musculo-squelettique et tissus connecteurs de même que les désordres endocriniens, nutritionnels ou métaboliques.

Tableau I : Données démographiques de la population étudiée

Données de base (N = 26)	
Âge moyen (années)	82,8 ± 6,7
Sexe	
Femmes	18 (69,2 %)
Hommes	8 (30,8 %)
Statut social	
Patients vivant seuls	7 (26,9 %)
Patients ne vivant pas seuls	19 (73,1 %)
État de santé et niveau d'autonomie	
Score SMAF moyen (système de mesure de l'autonomie fonctionnelle)	-19,4 ± 10,6
Nombre moyen de diagnostics par patient	4,5 ± 2,0
Nombre de patients affectés des pathologies suivantes (N = 117; nombre total de pathologies recensées)	
Maladies du système circulatoire	45 (38,5 %)
Maladies du système musculo-squelettique et tissus connecteurs	23 (19,7 %)
Désordres endocriniens, nutritionnels ou métaboliques	20 (17,1 %)
Maladies et désordres mentaux	7 (6,0 %)
Maladies du système respiratoire	6 (5,1 %)
Maladies des reins et du tractus urinaire	4 (3,4 %)
Maladies et désordres des yeux	4 (3,4 %)
Maladies du système nerveux	3 (2,6 %)
Maladies du système digestif	2 (1,7 %)
Autres	2 (1,7 %)
Désordres myéloprolifératifs	1 (0,8 %)
Facteurs influençant l'état de santé et les contacts avec les services de santé	0 (0,0 %)

Valeurs présentées en moyenne ± écart-type ou nombre (%)

Profil pharmacologique

Le nombre moyen de médicaments d'ordonnance par patient était $8,4 \pm 4,5$. Les classes pharmacologiques les plus fréquentes étaient les médicaments cardiovasculaires, les agents du système nerveux central, les médicaments du sang, les électrolytes et diurétiques et les agents gastro-intestinaux. Les patients de la cohorte utilisaient en moyenne $2,1 \pm 2,2$ produits de vente libre. La catégorie la plus fréquente était les médicaments de vente libre (61,8 %) et cela comprenait majoritairement l'acétaminophène.

Problèmes de gestion des médicaments et problèmes reliés à la pharmacothérapie

Près des deux tiers des patients (61,5 %) recevaient au moins une forme d'aide pour l'administration de leurs médicaments. Cette aide était constituée principalement de l'utilisation d'un calendrier aide-mémoire et d'un pilulier hebdomadaire rempli par l'utilisateur, par le proche aidant ou par la pharmacie.

Près de la moitié (46,2 %) des patients avaient au moins un problème de gestion de leur médication et le problème le plus commun était la conservation de médicaments périmés.

Les problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) identifiés chez chacun des patients sont présentés au tableau II. En moyenne, $4,6 \pm 2,3$ PRP ont été identifiés par patient, ces problèmes étant majoritairement réels (74,8 %) plutôt que potentiels. Les problèmes qui revenaient le plus souvent étaient le besoin d'un médicament, un choix de médicament incorrect et un médicament sans indication valable. Les PRP n° 10 nommés autres étaient soit une duplication thérapeutique, soit une pharmacie personnelle exagérée. Les choix de médicament incorrect étaient souvent des médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie.

Description des activités du pharmacien

Le tableau III décrit les activités du pharmacien en CLSC. Les réunions informelles regroupaient les discussions spontanées ou planifiées entre les professionnels de l'équipe, mais en dehors de la réunion interdisciplinaire officielle. Ainsi, l'activité qui a demandé le plus de temps fut la visite à domicile, avec 34 % du temps qui y était consacré, alors que l'activité la plus courte a été l'entretien téléphonique avec les médecins, qui a occupé seulement 1,8 % de temps.

Tableau II : Description des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) de la population étudiée

Nombre de PRP par patient à l'entrée de la cohorte	4,6 ± 2,3
Nombre total de PRP recensés (N = 119)	
Réels	89 (74,8 %)
Potentiels	30 (25,2 %)
Répartition des PRP	
Besoin d'un médicament (PRP n° 1)	31 (26,1 %)
Choix de médicament incorrect (PRP n° 2)	22 (18,5 %)
Médicament sans indication valable (PRP n° 8)	16 (13,4 %)
Ne prend pas ou ne reçoit pas un médicament (PRP n° 7)	12 (10,1 %)
Dose trop faible (PRP n° 3)	11 (9,2 %)
Dose trop forte (PRP n° 4)	8 (6,7 %)
Effet secondaire (PRP n° 5)	7 (5,9 %)
Interaction médicamenteuse (PRP n° 6)	6 (5,0 %)
Autre PRP (PRP n° 10)	5 (4,2 %)
Médicament pris au mauvais moment (PRP n° 9)	1 (0,8 %)

Valeurs présentées en moyenne ± écart-type ou nombre (%)

Tableau III : Description des activités du pharmacien

Activités	Durée moyenne de chaque activité par patient (minutes)	Nombre moyen d'exécutions de chaque activité par patient (N)
Visite à domicile	71,6 ± 29,6	2,3
Recherche d'information scientifique	34,8 ± 22,4	1,7
Revue de dossier	30,9 ± 17,5	1,4
Réunion d'équipe interdisciplinaire	28,7 ± 6,6	0,9
Rédaction et mise à jour du plan de soins pharmaceutiques	28,2 ± 13,7	2,1
Rédaction de notes pharmaceutiques	15,6 ± 4,8	1,0
Réunion informelle	15,4 ± 13,7	1,5
Rédaction de notes au dossier	15,1 ± 8,2	4,7
Contact téléphonique au pharmacien	11,9 ± 10,7	1,5
Contact téléphonique au médecin	9,4 ± 7,9	1,0
Contact téléphonique au patient	9,1 ± 4,4	2,0

Activités	Durée totale moyenne de chaque activité par patient (minutes)	Temps de chaque activité par patient (%)
Visite à domicile	167,9	32,9
Rédaction de notes au dossier	71,5	14,0
Recherche d'information scientifique	58,8	11,5
Rédaction et mise à jour du plan de soins pharmaceutiques	58,7	11,5
Revue de dossier	44,0	8,6
Réunion d'équipe interdisciplinaire	25,4	5,0
Réunion informelle	23,0	4,4
Contact téléphonique au patient	18,5	3,6
Contact téléphonique au pharmacien	18,2	3,6
Rédaction de notes pharmaceutiques	15,6	3,0
Contact téléphonique au médecin	9,0	1,8

Valeurs présentées en moyenne ± écart-type, nombre ou %

Tableau IV : Résolution des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP)

Nombre moyen de PRP par patient à l'entrée de la cohorte	4,6 ± 2,3
Durée moyenne du suivi (mois)	3,3 ± 1,4
Nombre moyen de PRP à la fin du suivi par patient	2,8 ± 1,4
Nombre moyen de PRP résolus par patient	1,7 ± 1,5
Proportion de PRP résolus (IC 95 %)	37,5 % (26,7-48,3)

Valeurs présentées en moyenne ± écart-type ou intervalle de confiance à 95 %

Résolution des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP)

Le tableau IV contient les principales données menant au calcul de la proportion de PRP résolus. Au bout d'un suivi moyen de 3,3 mois, la moyenne des PRP résolus était de 37,5 %.

Discussion

Cette étude permet de constater qu'une partie de la population âgée et en perte d'autonomie comporte plusieurs problèmes reliés à la pharmacothérapie, qui ne semblent pas être pris en charge par les services pharmaceutiques actuellement offerts. Ces patients tendent à avoir un accès limité à des soins pharmaceutiques. Il faudra rendre accessibles les services requis et mieux définir la contribution des soins pharmaceutiques sur le maintien et l'amélioration de la santé chez cette population cible. L'approche populationnelle, proposée par la réforme actuelle du système de santé, a justement comme défi de passer d'une logique de prestation des services à une logique de responsabilité à l'égard des besoins de la population sur le territoire⁹.

La description de la cohorte a permis de faire ressortir plusieurs indices de la perte d'autonomie et de la fragilité qui caractérise notre population. Les patients ont un score moyen du système de mesure de l'autonomie fonctionnelle (SMAF) de -19,4, comportent en moyenne plusieurs comorbidités et sont utilisateurs de plusieurs produits médicamenteux et naturels.

Les patients de la cohorte avaient en moyenne 4,6 ± 2,3 problèmes reliés à la pharmacothérapie. L'approche utilisée lors de cette étude pour exercer des soins pharmaceutiques fut une démarche de revue du dossier en profondeur et de revue d'utilisation systématique du profil médicamenteux d'un patient. Les principaux problèmes détectés étaient directement reliés à cette démarche. Le besoin d'un nouveau médicament a été le problème le plus fréquemment identifié dans la cohorte. La revue de dossier a permis d'obtenir les diagnostics et les valeurs de laboratoire disponibles, qui sont des données utiles, voire essentielles pour détecter ce type de problème. Il faut préciser que l'accès à tous les diagnostics des patients suivis par des médecins qui n'exerçaient pas au CLSC, n'a pas été possible. Toute l'information des dossiers médicaux du CLSC n'a pu être validée avec les médecins traitants des

patients. Cette démarche a donc permis de mieux connaître le patient grâce au travail en équipe interdisciplinaire et aux visites à domicile, notamment. Cette meilleure connaissance du patient a aidé à mieux cerner ses besoins, à individualiser le traitement et à l'impliquer davantage dans l'application du plan de soins pharmaceutiques.

Une approximation de la durée nécessaire à la prestation de soins pharmaceutiques chez des personnes âgées en perte d'autonomie se dégage du tableau III. Lorsque la durée moyenne totale de chaque activité est additionnée, nous obtenons une durée de 510,6 minutes ou 8,5 heures de travail par patient, en moyenne. Concrètement, on peut dire que l'équivalent d'une journée de travail par patient doit être consacré pour appliquer une démarche de soins pharmaceutiques. Ce résultat provient du travail d'une résidente en pharmacie, qui a d'abord dû se familiariser avec le milieu de pratique et avec la démarche de soins pharmaceutiques développée dans ce milieu. Un pharmacien expérimenté aurait sans doute pu réaliser le même travail, mais de façon plus efficace.

En matière d'efficacité, les activités qui nécessitent le moins de temps semblent avoir un meilleur impact sur la résolution des PRP. Les entretiens téléphoniques avec les médecins et l'envoi de note SOAP sont des interventions plus habituelles et en général bien perçues. Les communications avec les médecins, qu'elles soient orales ou écrites, se doivent d'être claires et succinctes. Un suivi étroit des suggestions formulées doit être effectué, afin que les PRP ne soient pas seulement adressés au médecin, mais bien résolus. Les visites à domicile, bien que demandant passablement de temps, demeurent essentielles pour l'évaluation initiale des patients et pour la création d'un lien de confiance.

La durée limitée du suivi des patients est un autre facteur qui peut expliquer le taux de résolution obtenu. En effet, beaucoup de PRP, soit 57 %, ont été adressés soit au médecin, soit au patient, mais le changement n'a pas encore eu lieu. Pour d'autres PRP, le changement est amorcé, mais il n'est pas complété et le PRP ne peut donc pas être qualifié de résolu.

Tel qu'expliqué au paragraphe précédent, la durée de l'étude constitue une première limite, bien que la durée du suivi ait été en moyenne le double de celle prévue initiale-

ment. Un suivi de trois mois et demi reste néanmoins très court lorsqu'il s'agit de solutionner des problèmes médicamenteux et d'avoir une quelconque influence sur la santé de personnes âgées. Le faible nombre de patients participant à l'étude représente une autre limite pour l'analyse des résultats. Cela diminue la validité interne de l'étude en augmentant la variabilité des résultats. Finalement, une autre limite de cette étude est l'absence d'un groupe témoin ne recevant pas les services du pharmacien. Une étude comparative aurait permis d'obtenir des résultats encore plus intéressants et d'effectuer une comparaison avec les services que reçoivent actuellement les personnes âgées en perte d'autonomie.

Conclusion

Cette étude démontre que des personnes âgées en perte d'autonomie, qui se retrouvent confinées à leur domicile, pourraient bénéficier de services pharmaceutiques accrus. Nous proposons, comme point de départ d'une démarche en soins pharmaceutiques pour des personnes âgées en perte d'autonomie, que soit entreprise une revue exhaustive des médicaments et de leur utilisation réelle par le patient, dans le cadre d'une visite à domicile par un pharmacien compétent. Cette approche permet d'intégrer un aspect d'éducation et de prévention concernant les problèmes reliés aux médicaments. Le pharmacien doit également miser sur le travail interdisciplinaire pour mieux connaître le patient et assurer une prise en charge concertée des problèmes médicamenteux réels. Parmi les interventions efficaces, notons que les communications courtes et précises avec les médecins permettent la résolution rapide de problèmes reliés aux médicaments, mais la résolution complète des problèmes importants nécessite un effort et un suivi soutenu.

En ce sens, les pharmaciens de plusieurs milieux de pratique doivent établir une communication constante et mieux définir l'offre de services requise pour les patients présentant des problèmes complexes et multiples. Cette offre doit être cohérente avec le projet clinique en construction des CSSS, tout en favorisant l'intégration des services dispensés par les pharmaciens comme partenaires du réseau local de services intégrés.

Remerciements

Les auteurs aimeraient remercier D^r Johanne Monette, gériatre, ainsi que les pharmaciennes Louise Mallet, Pharm. D., et Claudine Laurier, Ph. D., pour avoir contribué à la mise en place de l'intervention pharmaceutique au sein du projet SIPA. Les auteurs aimeraient également remercier Maxime Daoust-Charest, B. Pharm, pour la traduction en version anglaise du formulaire de consentement. Enfin, nous tenons à souligner la collaboration de toute l'équipe du programme SIPA, au CHSLD-CLSC Nord de l'Île et Saint-Laurent, anciennement CHSLD-CLSC Bordeaux-Cartierville.

Pour toute correspondance :
Julie Patenaude
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Département de pharmacie
5400, boul. Gouin Ouest
Montréal (Québec) H4J 1C5
Téléphone : (514) 338-2222, poste 2666
Télécopieur : (514) 338-3200
Courriel : j_patenaude@sympatico.ca

Abstract

Objective : The purpose of this study is to determine the patient population that would benefit from pharmaceutical care services in a local community services center (CLSC), to describe the therapeutic recommendations of pharmacists within a multidisciplinary health care team setting, including the time necessary to carry out these recommendations and to estimate the percentage of drug related problems resolved by pharmacists.

Methods : Using a prospective cohort study design, patient drug related problems were identified as were the subsequent recommendations by pharmacists. A second evaluation of drug related problems was performed at the end of the study. Pharmacist required time was also documented.

Results : Twenty-six patients received pharmaceutical care for a mean time period of 3.3 ± 1.4 months, and 37.5% of drug related problems were resolved. Per patient, mean number of drug related problems was 4.6 ± 2.3 . Home visits were found to be the most time consuming task for pharmacists.

Conclusion : Over a period of 3 months, a systematic approach to providing pharmaceutical care in a CLSC was helpful in resolving over a third of drug related problems.

Key Words : CLSC, community health care center, pharmacist, pharmaceutical care, drug related problems.

Références

1. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Orientations ministérielles sur les services offerts aux personnes âgées en perte d'autonomie. Québec, 2001. p. 1-46.
2. Hébert, R. Perte d'autonomie. Dans : Arcard, M et Hébert R. Précis pratique de gériatrie. 2^e Éd. Edisem; 1997. p. 109.
3. Bergman H, Béland F, Lebel P, Contandriopoulos A, Tousignant P, Brunelle Y et coll. Care for Canada's frail elderly population : Fragmentation or integration? Can Med Assoc J 1997;157:1116-21.
4. Roberge A. Une pharmacienne en CLSC. Pharmactuel 1997;30(6):19.
5. Montcalm A. Un département de pharmacie « unifié ». Pharmactuel 2003;36:156-8.
6. Tassé M, Roberge A, Poirier R, Amendola L, Ainsley D, Goulet M. La prestation des soins pharmaceutiques et le virage ambulatoire : quelles sont les ressources en CLSC à la disposition du réseau de la santé? Pharmactuel 2002;35:86-90.
7. Hébert R, Carrier R, Bilodeau A. Le système de mesure de l'autonomie fonctionnelle (SMAF). Revue de gériatrie 1988;13:161-7.
8. Tassé M. A guide for pharmacists involved in home visit services. CPJ/RPC 2003; 136(3):32-6.
9. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Projet clinique - Cadre de référence pour les réseaux locaux de services de santé et de services sociaux. Résumé. Québec, 2004. p. 1-25. : <http://ftp.msss.qc.ca/publications/acrobat/ff/documentation/2004/04-009-07.pdf> (site visité le 2 mars 2005)

Impact des vagues de chaleur en gériatrie et risques associés aux médicaments

Josianne Gauthier, José A. Morais, Louise Mallet

Résumé

Objectif : Comprendre la physiologie normale de la thermorégulation, la pathophysiologie et les signes et symptômes associés à l'épuisement dû à la chaleur et au coup de chaleur. Comprendre les particularités de la personne âgée qui la prédisposent à des troubles reliés à la chaleur. Reconnaître les médicaments qui peuvent aggraver ou précipiter des troubles reliés à la chaleur.

Sources des données : Une revue de la littérature a été effectuée par la consultation de références primaires à partir de PubMed avec les mots clés suivants : épuisement à la chaleur, coup de chaleur, personnes âgées, troubles de la thermorégulation et médicaments. Des références secondaires et tertiaires ont également été consultées.

Analyse des données : Plusieurs études épidémiologiques font état d'une surmortalité chez les personnes âgées durant les vagues de chaleur mais ne rapportent que rarement la prise de médicaments par les victimes. Par contre, il existe dans la littérature plusieurs cas de troubles reliés à la chaleur chez des patients prenant des médicaments spécifiques. Certains médicaments peuvent mettre la personne âgée à risque de précipiter ou d'aggraver un trouble relié à la chaleur.

Conclusion : Il faut faire preuve de prudence dans l'utilisation des médicaments chez les personnes âgées durant les périodes chaudes de l'été. Des mesures de prévention tels la diminution des doses, le changement ou le retrait de certains médicaments peuvent être envisagées après une analyse cas par cas. Des mesures de prévention sont proposées durant les vagues de chaleur.

Mots clés : coup de chaleur induit par les médicaments, gériatrie, épuisement dû à la chaleur, troubles de la thermorégulation

Introduction

Bien qu'elles signifient source de plaisir pour plusieurs, les chaleurs estivales peuvent s'avérer mortelles pour d'autres. La canicule en France en août 2003 a causé plus de 15 000 morts, principalement des personnes âgées^{1,2}. Aux États-Unis, des centaines de personnes décèdent chaque année des suites d'un coup de chaleur, et la majo-

rité sont âgées de plus de 60 ans^{3,4}. Au Canada, les études ont démontré que les températures estivales sont associées à une augmentation de la morbidité et de la mortalité dans plusieurs centres urbains du sud de l'Ontario et dans la région du fleuve Saint-Laurent⁵.

La population gériatrique est à risque accru de déshydratation, d'épuisement dû à la chaleur ou de coup de chaleur durant les périodes chaudes. Les changements physiologiques associés à l'âge ainsi que la présence de nombreuses pathologies, la prise de plusieurs médicaments et des conditions de vie à risque prédisposent les personnes âgées à des troubles reliés à la chaleur. Plusieurs médicaments peuvent précipiter ces troubles en interférant avec le processus de sudation et l'état de vasoconstriction cutanée ou en affectant directement le centre de la thermorégulation. Cet article a pour objectif de mettre en lumière les risques associés à certains médicaments, particulièrement chez les personnes âgées, afin de prévenir les troubles reliés à la chaleur et ainsi éviter des conséquences fatales.

Définitions et incidence

Une vague de chaleur se caractérise par trois jours consécutifs ou plus auxquels la température ambiante est supérieure à 32,2°C⁶. Les stations météorologiques canadiennes utilisent aussi l'indice humidex comme indicateur de la température pour aviser la population des risques de santé associés à la chaleur (Tableau I). L'indice humidex permet de mesurer le degré d'inconfort ressenti lorsque l'air ambiant est humide⁶. Comme le risque de troubles reliés à la chaleur augmente lors de périodes très chaudes, Environnement Canada émet un avertissement de chaleur et d'humidité accablantes lorsqu'il est prévu que la température de l'air atteindra ou dépassera 30°C ou que l'indice humidex atteindra ou dépassera 40°C.

Josianne Gauthier est étudiante en pharmacie à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

José A. Morais, M.D., FRCPC, est professeur adjoint de médecine à l'Université McGill et gériatre au Centre universitaire de santé McGill.

Louise Mallet, Pharm. D., est professeure agrégée de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne, clinicienne en gériatrie au Centre universitaire de santé McGill.

Tableau I : Indice humidex et le degré d'inconfort associé⁵

Humidex °C	Degré d'inconfort
20-29	Confortable
30-39	Divers degrés d'inconfort
40-45	Sensation de malaise généralisée, éviter les activités physiques intenses
46-54	Dangereux
Plus de 54	Risque sérieux de coup de chaleur

Par définition, l'hyperthermie est une augmentation symptomatique de la température corporelle en raison d'une dissipation ou d'une perte inadéquate de la chaleur⁷. L'hyperthermie peut se manifester dans diverses pathologies, notamment dans l'épuisement dû à la chaleur et dans le coup de chaleur. L'épuisement dû à la chaleur est causé par une déshydratation à la suite d'une exposition à une chaleur extrême^{6,8}. La température corporelle peut être normale, sous la normale ou faiblement élevée (> 37°C mais < 40°C)⁶. Cette condition est considérée de gravité modérée et est la conséquence de la perte en eau et/ou en sels dans la sueur⁷. Il en résulte une perte hydrosodée liée à une hypovolémie. L'installation de l'épuisement dû à la chaleur est progressive et insidieuse^{6,8}.

Il n'existe pas d'études cliniques spécifiques chez les personnes âgées concernant l'épuisement dû à la chaleur. Cliniquement, les symptômes liés à la déshydratation sont peu spécifiques : faiblesse généralisée, inconfort, malaises, vertiges, asthénie, nausées, vomissements et modifications du comportement (apathie, somnolence, confusion)⁶. La tachycardie et l'hypotension sont des signes communs^{8,9}. Chez les jeunes patients, l'épuisement dû à la chaleur se manifeste par une soif intense, mais elle peut être souvent absente chez la personne âgée⁴. S'il y a échec des mécanismes de la thermorégulation ou si la situation

n'est pas rapidement corrigée, l'épuisement dû à la chaleur peut progresser en coup de chaleur.

Le coup de chaleur se définit par une température corporelle supérieure à 40°C, une peau chaude et sèche ainsi qu'une atteinte du système nerveux central. Ainsi, le coup de chaleur peut mener à de la léthargie, de la confusion, de l'ataxie, des convulsions ou au coma (Tableau II)⁶. Le coup de chaleur s'explique par une défaillance des mécanismes de la thermorégulation. Il existe deux types de coup de chaleur : le coup de chaleur classique et le coup de chaleur relié à l'effort. Le coup de chaleur classique se produit généralement chez des personnes vulnérables lors de périodes de chaleur extrême^{8,9}. Le coup de chaleur relié à l'effort se produit plutôt chez des jeunes en santé qui exercent une activité intense dans des conditions chaudes et humides⁹. Le coup de chaleur classique peut apparaître très rapidement, soit en une à six heures et peut être fatal en moins de 24 heures s'il n'est pas pris en charge¹⁰. Le coup de chaleur est mortel dans 50 % des cas (10 à 80 %) et est souvent associé à un choc septique^{6,8,11,12}.

Il ne fait aucun doute qu'en présence de températures ambiantes élevées, certaines populations sont plus vulnérables. Les personnes âgées, les personnes en perte d'autonomie et les personnes ayant un handicap physique sont à risque de subir des troubles reliés à la chaleur. Les personnes âgées sont particulièrement vulnérables compte tenu de certains changements physiologiques et de la présence de plusieurs maladies chroniques tels l'insuffisance cardiaque, les maladies respiratoires chroniques, l'insuffisance rénale, le diabète, la démence de type Alzheimer et autres types de démence, la maladie de Parkinson, les maladies psychiatriques ou toute autre pathologie chronique menant à un handicap cognitif ou moteur. Également, des facteurs liés aux conditions de vie tels l'isolement social, l'absence de sortie quotidienne, le confinement au lit ou au fauteuil, le manque de climatisation et la vie en centre urbain contribuent à augmenter les risques

Tableau II : Présentation clinique des troubles reliés à la chaleur

Troubles reliés à la chaleur	Signes et symptômes
Épuisement dû à la chaleur (température corporelle > 37°C mais < 40°C)	Anxiété, céphalées, inconfort Déshydratation, hypovolémie Étourdissements, évanouissements, faiblesse généralisée Hypotension, tachycardie Soif intense (peut être absente chez les personnes âgées)
Coup de chaleur classique (température corporelle > 40°C)	Peau chaude et sèche Changements métaboliques Confusion, delirium Convulsions, coma Déséquilibres électrolytiques Hyperventilation Hypotension (25 % des patients) Tachycardie

chez la population âgée^{5,11,13,14}. Certains médicaments augmentent également les risques d'une adaptation déficiente à la chaleur.

À la suite des canicules de Chicago en 1995, de Cincinnati en 1999, de Toronto en 1999 et, plus récemment, en France en 2003, il est démontré que la mortalité augmente au sein des populations vulnérables lors des périodes plus chaudes^{1,3,5,15}. Une étude rétrospective sur une période de 16 ans (entre 1980 et 1996) a été réalisée à Toronto afin de déterminer le taux de mortalité associé à des températures élevées. L'étude comparait la surmortalité durant les vagues de chaleur par rapport à la mortalité aux mêmes dates, les années antérieures. Les auteurs rapportent une moyenne de 3,2 décès additionnels chez les personnes âgées de plus de 65 ans, les jours où l'indice humidex se situe entre 40 et 45°C. Une surmortalité a également été notée à des indices humidex compris entre 30 et 39°C, la plupart des mortalités additionnelles étant attribuées aux personnes âgées. Il est avisé de prendre au sérieux un indice humidex dépassant les 40°C, mais chez les personnes âgées, des indices plus bas peuvent également constituer un risque⁵.

La surmortalité durant les vagues de chaleur est souvent due au coup de chaleur mais également à des maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires, respiratoires et mentales¹⁴. En effet, ces pathologies peuvent être aggravées par la déshydratation et le coup de chaleur et ainsi entraîner la mort.

Physiologie normale de la thermorégulation

La température corporelle est régulée par l'hypothalamus. C'est dans le noyau pré-optique de l'hypothalamus antérieur qu'il y a, en réponse à une élévation de la température corporelle, activation des fibres efférentes du système nerveux autonome et des mécanismes de la thermorégulation^{16,17}. La thermorégulation constitue l'ensemble des fonctions régulatrices de la production (thermogénèse) et de la déperdition (thermolyse) de la chaleur⁸. L'hypothalamus postérieur est également impliqué dans le maintien de la température corporelle par le biais de la modulation de certains neurotransmetteurs. La dopamine, la noradrénaline et la sérotonine jouent un rôle important dans la thermorégulation. La dopamine et la noradrénaline sont impliquées dans la thermolyse alors que la sérotonine est impliquée dans la thermogénèse^{17,18}.

En présence de températures élevées et inconfortables, le corps s'adapte normalement à l'aide de plusieurs mécanismes. En réponse à un stress à la chaleur, la fréquence cardiaque et la fraction d'éjection cardiaque du ventricule gauche augmentent, de sorte que le débit cardiaque s'accroît jusqu'à 20 litres par minute pour apporter le sang chaud du centre du corps vers la circulation périphérique. La perfusion des organes internes, particulièrement les reins et les intestins, est donc réduite. La stimulation du

système nerveux autonome sur le plan cutané entraîne une vasodilatation, augmentant le flux sanguin jusqu'à 8 litres/minute, ce qui permet une perte de chaleur par convection. L'activation des fibres parasympathiques cholinergiques (muscariniques) stimule la sudation, jusqu'à 2 litres de sueurs par heure, ce qui entraîne la perte de chaleur par évaporation. Une augmentation de la fréquence respiratoire permet l'évaporation d'eau par les poumons^{6,17}.

Pour une personne jeune et en santé, l'acclimatation à des températures plus élevées est possible et prend quelques semaines. Elle implique une potentialisation de la performance cardiovasculaire, une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, une rétention sodée par les glandes sudoripares et les reins, une augmentation de la capacité de sudation, une expansion du volume plasmatique, une augmentation du taux de filtration glomérulaire et une résistance accrue à la rhabdomyolyse⁶.

En réaction au stress à la chaleur, plusieurs médiateurs sont impliqués afin de prévenir une atteinte des tissus et promouvoir la réparation. Plusieurs cytokines sont produites en réponse à une hausse de la température ambiante. Certaines cytokines provoquent la fièvre, une leucocytose, une augmentation de la synthèse des protéines de la phase aiguë, un catabolisme musculaire, une stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-adrénergique et l'activation des leucocytes et des cellules endothéliales. L'interleukine-6 (IL-6), par exemple, module la réponse inflammatoire locale et systémique en contrôlant les niveaux d'autres cytokines inflammatoires. Certaines protéines de la phase aiguë stimulent l'adhésion des cellules endothéliales, la prolifération et l'angiogénèse, contribuant à la réparation et à la guérison⁶.

La plupart des cellules répondent au stress à la chaleur en produisant des « heat-shock proteins » (HSP). Les HSP protégeraient la cellule en agissant comme chaperon moléculaire afin de prévenir une dénaturation protéinique irréversible. Selon un autre mécanisme de protection possible, les HSP agiraient comme régulateur central de la réponse des barorécepteurs, en contrant l'hypotension et la bradycardie, conférant ainsi une protection cardiovasculaire⁶.

Pathophysiologie

L'élévation de la température lors de l'hyperthermie est causée par un échec de la thermorégulation. En effet, le « thermostat hypothalamique » fonctionne normalement, mais les mécanismes périphériques de dissipation de la chaleur n'arrivent pas à assurer le maintien de la température corporelle à la valeur cible¹⁶. La fièvre, par opposition à l'hyperthermie, résulte de l'augmentation de la température cible hypothalamique par l'action de cytokines pyrogènes. Il y a ainsi augmentation de la production et de la conservation de la chaleur par les mécanismes périphé-

riques^{16,17}. L'acétaminophène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens agissent en inhibant les prostaglandines induites par les cytokines pyrogènes. Ils n'ont donc aucun effet sur l'hyperthermie résultant d'un trouble de la thermorégulation périphérique^{8,17,19}.

Plusieurs mécanismes expliquent la progression d'un stress à la chaleur en hyperthermie, en épuisement dû à la chaleur puis en coup de chaleur. D'abord, une inhabileté à accroître le débit cardiaque et la circulation périphérique peut mener à un échec de la thermorégulation. Également, l'hypoperfusion splanchnique peut entraîner une ischémie et une hyperperméabilité intestinale et mener à une altération de la fonction immunologique et barrière des intestins. Il y a alors libération d'endotoxines dans la circulation, une augmentation de la production de cytokines inflammatoires (facteur de nécrose tissulaire α [TNF- α], interleukine 1 β [IL-1 β], interféron- γ), induisant une activation des cellules endothéliales et la libération d'oxyde nitrique et d'endothélines. Les cytokines pyrogènes et les facteurs dérivés de l'endothélium peuvent interférer avec la thermorégulation en augmentant la température cible à laquelle la sudation apparaît et en altérant le tonus vasculaire. Ainsi, il y a précipitation d'une hypotension, d'une hyperthermie et d'un coup de chaleur⁶.

Tous les patients ayant subi un coup de chaleur présentent une tachycardie et une hyperventilation, et 25 % d'entre eux présentent une hypotension⁶. Il n'est pas rare d'observer des anomalies à l'ECG¹⁷. Dans un coup de chaleur classique, une alcalose respiratoire est généralement présente⁶. La présence d'acidose métabolique dans le coup de chaleur classique est un indicateur de mauvais pronostic²⁰. Également, la durée de l'hyperthermie et du coma peut être un indicateur de la gravité du coup de chaleur.

Plusieurs déséquilibres électrolytiques peuvent être observés. D'abord, la sudation et les pertes rénales peuvent mener à une hyponatrémie et à une hypokaliémie⁶. Lorsque l'hydratation n'est pas adéquate, une hypernatrémie, une hypercalcémie et une hyperprotéinémie par hémococoncentration peuvent être notées^{6,21}. En présence de rhabdomyolyse, une hyperkaliémie ainsi qu'une hypocalcémie peuvent être observées. Une hypophosphatémie secondaire à une perte rénale induite par la chaleur et l'hyperventilation peut être observée²². La présence d'hypoglycémie est plutôt rare⁶. Par l'atteinte musculaire, hépatique et tissulaire, il y a augmentation de la créatine kinase, élévation des transaminases (AST et ALT) et du lactate déshydrogénase. Ces derniers constituent également des indicateurs de mauvais pronostic dans le coup de chaleur^{20,23}.

Des complications hémorragiques peuvent survenir tôt dans l'apparition du coup de chaleur. Une thrombocytopénie peut apparaître en moins de 30 minutes et serait causée par une atteinte cellulaire directe par la chaleur et une clairance accrue des plaquettes¹⁷. Dans certains cas, une coagulation intravasculaire disséminée peut apparaître^{6,17}.

En effet, le coup de chaleur peut occasionner des dommages à l'endothélium et entraîner une activation de la coagulation et une fibrinolyse accrue. Le retour de la température corporelle à la normale s'accompagne d'une inhibition de la fibrinolyse mais non de la coagulation⁶.

Le coup de chaleur peut mener à une atteinte généralisée de plusieurs organes par les effets cytotoxiques de la chaleur et une exagération de la phase inflammatoire aiguë^{6,17,20}. Ainsi, le coup de chaleur peut entraîner des complications cardiovasculaires : atteinte directe du myocarde par la chaleur, hypotension par déplétion volumique et diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, etc. Le coup de chaleur peut également mener à une insuffisance rénale aiguë par plusieurs mécanismes. D'abord, l'hyperthermie affecte directement les cellules tubulaires rénales. L'hypotension et la déshydratation diminuent la filtration glomérulaire et prédisposent ainsi les reins à une nécrose tubulaire¹⁷. La rhabdomyolyse est fréquente, quoique principalement présente dans les coups de chaleur reliés à l'effort^{6,17}. La myoglobinurie contribue significativement à la pathogénèse de l'atteinte rénale. Une nécrose hépatocellulaire peut apparaître en moins de 24 à 48 heures¹⁷. Une atteinte gastro-intestinale par ischémie est fréquente⁶. Ainsi, le patient se présente souvent avec de la diarrhée. Finalement, un syndrome de détresse respiratoire aigu est souvent présent^{17,20}.

Le coup de chaleur est un événement souvent mortel ou qui peut mener à des dommages cérébraux permanents⁶. La moelle épinière ainsi que le cervelet sont très sensibles à la chaleur. Les manifestations cliniques d'une atteinte du système nerveux central incluent : l'irritabilité, la confusion, l'ataxie, des convulsions et le coma¹⁷. Certains auteurs affirment que l'hypernatrémie serait à l'origine de l'atteinte neurologique²¹. D'autres auteurs affirment que la dopamine libérée par l'hypothalamus à la suite de l'agression thermique serait la cause de l'ischémie cérébrale²⁴. Le taux de séquelles neurologiques invalidantes est de près de 30 % (atteintes cérébelleuses et paralysies motrices)⁸.

Particularités associées à la population gériatrique

En raison de changements physiologiques associés à l'âge, de dépendance, de fragilité fonctionnelle, de prises de certains médicaments ou de conditions médicales particulières, la population gériatrique constitue une population vulnérable aux températures extrêmes. Une cause importante des coups de chaleur en gériatrie est une déficience de la thermorégulation^{4,14}.

Les personnes âgées présentent un amincissement de la peau en vieillissant, ce qui amène une perte accrue d'eau par diffusion percutanée. Il y a une diminution et même une absence de sudation en présence de chaleur^{4,10}. Ceci est en partie dû à la diminution de la densité des glandes

sudoripares avec le vieillissement cutané^{4,25}. Il y a également un délai dans l'apparition de la sudation par une augmentation du seuil de température auquel celle-ci s'amorce. La sudation est prolongée en raison de la perte d'efficacité et de la diminution de la vitesse de dissipation de la chaleur par évaporation^{4,25,26}.

Sur le plan vasculaire, il y a une diminution de la circulation sanguine cutanée en raison de la diminution du débit cardiaque^{4,25,26}. Ceci peut également être causé par une déplétion hydrosodée ou par une maladie cardiovasculaire⁶. La vasodilatation est retardée en présence de chaleur^{4,25}. Ainsi, la déperdition de chaleur par convection est affectée⁸.

Chez les personnes âgées, il y a une diminution de la sensibilité aux changements de température et une diminution de la capacité d'acclimatation aux températures^{4,25}. De surcroît, les personnes âgées ont une sensation de la soif diminuée^{10,14,25,26}.

Sur le plan rénal, il y a une diminution de la concentration de l'urine, ce qui mène à une perte hydrique accrue^{26,27}. La réponse de l'hypothalamus aux changements de volume et d'osmolarité est altérée, ce qui résulte en une augmentation de la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) dans l'hypophyse postérieure²⁶. Les niveaux de l'ADH tendent donc à être plus élevés avec l'âge, mais la réponse rénale à l'action de cette hormone est retardée^{26,27}. Ceci a pour conséquence de mener à un retard d'adaptation de l'homéostasie hydrosodée et, donc, un risque de déshydratation. De plus, avec l'âge, il y a augmentation de la sécrétion du facteur atrial natriurétique, ce qui contribue à augmenter l'élimination rénale d'eau et de sodium²⁷. Les niveaux d'aldostérone diminuent avec l'âge et la rétention sodée est donc réduite. La réponse de la zone glomérulaire aux changements sodique et potassique ainsi qu'à l'axe rénine-angiotensine est aussi diminuée²⁶. Ainsi, l'altération de la fonction rénale prédispose les personnes âgées à la déshydratation et aux déséquilibres électrolytiques.

Chez les personnes âgées, il y a une diminution des HSP qui assurent une protection cellulaire en cas de chaleur⁶. Avec l'âge, il y a également des changements de la réponse immunitaire et une altération de la production de cytokines²⁸. Ceci peut réduire la protection vasculaire en cas d'atteinte par un stress à la chaleur.

Les personnes âgées, vu leurs conditions médicales, constituent une population vulnérable aux températures extrêmes. Par exemple, celles qui souffrent de maladies cardiovasculaires ou neurologiques sont particulièrement vulnérables à l'hyperthermie⁷. Celles qui souffrent d'insuffisance cardiaque congestive, de maladie pulmonaire obstructive chronique et d'obésité sont plus à risque de mortalité à la suite d'un coup de chaleur⁴.

Les personnes âgées constituent une population à risque en raison de leur perte d'autonomie et de la diminution de leur mobilité. Ces conditions peuvent mener à une difficulté à recourir à des mesures pour remédier aux malaises associés à la chaleur (retirer des vêtements, se déplacer dans un endroit frais, augmenter l'apport hydrique, etc.). Le fait de vivre seules ou isolées augmente également les risques⁴.

Finalement, plusieurs personnes âgées prennent de nombreux médicaments. Plusieurs traitements pharmacologiques entraînent une altération de la réponse à des températures élevées, prédisposant la population gériatrique à des troubles reliés à la chaleur⁴.

Médicaments associés à des troubles reliés à la chaleur

Les nombreuses études épidémiologiques qui font état d'une surmortalité durant les vagues de chaleur ne rapportent que rarement la prise de médicaments des victimes. Or, dans plusieurs cas de coup de chaleur rapportés dans la littérature, les patients prenaient des médicaments. En effet, les médicaments peuvent affecter la thermorégulation par leur mécanisme d'action ou leurs différentes actions pharmacologiques : inhibition de la sudation ou sudation exagérée menant à une déshydratation, vasoconstriction cutanée, atteinte des mécanismes centraux de la thermorégulation, etc²⁹. Il peut parfois être difficile d'établir la corrélation exacte entre la consommation de médicaments et la venue d'un coup de chaleur, mais il importe d'être vigilant, particulièrement en présence de populations vulnérables. Le tableau III présente les médicaments susceptibles d'induire des troubles reliés à la chaleur.

L'hyperthermie peut également se manifester dans l'hypertension maligne, le syndrome neuroleptique malin et le syndrome sérotoninergique. Ces trois pathologies ne sont pas abordées dans le présent article, mais elles doivent être prises en considération lors du diagnostic différentiel. Il importe également de faire la distinction entre un effet indésirable et un effet de surdosage. Plusieurs intoxications peuvent mener à une hyperthermie mais ne font pas le sujet de cet article.

Anticholinergiques

Les anticholinergiques ou les médicaments associés à des effets anticholinergiques sont souvent associés à des troubles reliés à la chaleur^{9,10,13,29}. Selon une étude contrôlée effectuée aux États-Unis, l'utilisation de médicaments aux effets anticholinergiques triplerait le risque de succomber à un coup de chaleur ou à une autre cause durant les canicules¹³.

Il a été démontré que les anticholinergiques augmentent la température corporelle chez des volontaires sains²⁹. Plusieurs observations de coup de chaleur chez des

Tableau III : Médicaments associés à des troubles reliés à la chaleur

Mécanisme d'action	Médicaments impliqués
Médicaments pouvant causer des désordres électrolytiques et des problèmes d'hydratation	Diurétiques
Médicaments dont la cinétique peut être affectée par la déshydratation	Digoxine, gabapentine, lithium
Médicaments pouvant inhiber la sudation	Médicaments avec propriétés anticholinergiques (antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques de 1 ^{re} génération, antipsychotiques, antiparkinsoniens, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, olanzapine, oxybutynine, rispéridone, toltréodine)
Médicaments qui affectent la thermorégulation centrale	Antipsychotiques (chlorpromazine, fluphénazine, méthotréméprazine, prochlorpérazine, halopéridol)
Médicaments pouvant diminuer le flux sanguin périphérique par vasoconstriction, ce qui nuit à la dissipation de la chaleur	Sympathomimétiques (éphédrine, pseudoéphédrine) Midodrine Triptans
Médicaments qui inhibent la sécrétion des glandes sudoripares par une inhibition de l'anhydrase carbonique	Acétazolamide, méthazolamide, topiramate
Médicaments qui produisent une hypersudation par leur effet cholinergique	Inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, galantamine, rivastigmine)
Médicaments qui augmentent le métabolisme basal	Hormones thyroïdiennes
Médicaments pouvant modifier la fonction rénale	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II Anti-inflammatoires non stéroïdiens Ciprofloxacine Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Sulfamidés
Médicaments pouvant altérer l'augmentation du débit cardiaque	Bêta-bloquants
Médicaments pouvant diminuer la tension artérielle et aggraver l'hypotension	Anti-angineux Antihypertenseurs Diurétiques
Médicaments pouvant altérer la vigilance	Tous les médicaments ayant des effets sur le système nerveux central

patients traités avec un anticholinergique (antiparkinsonien anticholinergique, atropine) ont été publiées dès les années 1930. Récemment, un cas de coup de chaleur directement lié à l'utilisation d'oxybutynine chez un patient âgé a été rapporté dans la littérature²².

Les anticholinergiques entravent la perte de chaleur en inhibant la sudation^{9,10,29,30}. En effet, les anticholinergiques bloquent les récepteurs post-synaptiques à l'acétylcholine, empêchant ainsi son action parasymphomimétique⁹. De ce fait, un des mécanismes importants de la thermolyse est inhibé.

Plusieurs médicaments couramment utilisés en gériatrie sont associés à des effets anticholinergiques, notamment les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, desipramine), les antihistaminiques H₁ de première génération, l'atropine, oxybutynine, toltréodine^{9,10}. Plusieurs antipsychotiques typiques et atypiques sont associés à des effets anticholinergiques. Parmi les antipsychotiques atypiques, l'olanzapine est l'agent ayant le plus d'affinité pour les récepteurs muscariniques M₁ et qui possède donc le plus d'effets anticholinergiques. La rispéridone n'aurait que très peu d'effets anticholinergiques³¹.

Antipsychotiques

Les maladies psychiatriques peuvent constituer en elles-mêmes un facteur de risque associé à une mortalité accrue durant les vagues de chaleur^{12,32}. Une étude rétrospective réalisée à New York a comparé les décès de patients dans les hôpitaux psychiatriques à ceux de la population générale durant les vagues de chaleur de 1950 à 1984. L'étude rapporte que les patients psychiatriques sont deux fois plus à risque de décès durant les périodes chaudes que la population générale³³.

Les patients avec problèmes psychiatriques sont physiologiquement plus vulnérables, les neurotransmetteurs impliqués dans la schizophrénie étant également impliqués dans le processus de la thermorégulation³³. Par exemple, la dopamine, bien que son action exacte ne soit pas bien définie, joue un rôle dans le contrôle de la thermolyse par l'hypothalamus^{12,17}. Ainsi, les antagonistes de la dopamine comme les antipsychotiques (chlorpromazine, fluphénazine, halopéridol et autres) peuvent être associés à des troubles de la thermorégulation de par leur action sur ce neurotransmetteur^{9,18}.

Les médicaments antipsychotiques sont souvent impliqués dans des troubles reliés à la chaleur^{9,12,14,17,18,33}. Une

enquête rétrospective réalisée dans les établissements de santé à la suite de la canicule d'août 2003 en France rapporte 2 851 décès par coup de chaleur. Parmi les personnes âgées de 60 ans ou plus, 17 % recevaient un traitement antipsychotique².

Les phénothiazines telles la chlorpromazine, la fluphénazine, la méthotriméprazine et la prochlorpérazine sont souvent associés à des coups de chaleur à la suite d'une exposition à un environnement chaud^{13,17}. Une diminution de la tolérance à la chaleur a souvent été rapportée avec la chlorpromazine¹⁷. Les phénothiazines comportent un effet anticholinergique important mais affectent également la thermorégulation en agissant directement sur l'hypothalamus. Les phénothiazines bloquent l'influx provenant des fibres afférentes de l'hypothalamus antérieur^{9,34}. L'hypothalamus ne peut plus assurer son rôle de régulateur des mécanismes de thermorégulation périphériques; il y a donc altération de la température corporelle⁹. Les phénothiazines peuvent également accroître le gain de chaleur par les effets extrapyramidaux et l'activité musculaire qu'ils entraînent³⁴.

Les thioxanthènes tels le flupenthixol, le thiothixène et le zuclopenthixol possèdent une structure similaire aux phénothiazines. Leur effet sur la thermorégulation n'a pas été étudié, mais un effet similaire à celui des phénothiazines est suspecté⁹. Quant aux dipenzodiazépines telle la clozapine, des cas de coup de chaleur lié à leur prise sont rapportés dans la littérature. Pourtant, la clozapine est un antagoniste dopaminergique modéré. L'effet de la clozapine sur la thermorégulation serait davantage lié à son effet anti-muscarinique¹².

L'halopéridol n'a pas été associé au coup de chaleur, mais des troubles de la thermorégulation centrale et périphérique sont rapportés chez des modèles animaux^{9,29}. Plusieurs auteurs s'entendent pour dire qu'il constitue tout de même un risque pour les patients.

En ce qui concerne les antipsychotiques atypiques, peu de cas de coup de chaleur lié à leur prise sont rapportés dans la littérature. Toutefois, le *Physician's Desk Reference 2004* mentionne, au sujet de l'olanzapine et de la rispéridone, que des précautions doivent être prises en cas de chaleur extrême²⁹. Comme mentionné précédemment, les antipsychotiques atypiques sont souvent associés à des effets anticholinergiques, notamment l'olanzapine, ce qui peut mener à une diminution de la sudation et à des troubles reliés à la chaleur.

Diurétiques

Les risques de déshydratation et de déséquilibres électrolytiques avec l'usage de diurétiques sont plus grands en période de canicule. Tous les diurétiques ont été incriminés^{10,13,17}. La déshydratation ainsi que la déplétion sodée entravent les mécanismes de la thermorégulation et sensibilisent les reins à certains effets toxiques des médicaments^{6,29}. Les diurétiques peuvent être associés à une

hypovolémie, une hyponatrémie, une hypokaliémie ou une hyperkaliémie⁴. Une insuffisance rénale fonctionnelle est souvent associée à la déshydratation²⁷.

Une étude rétrospective a été réalisée chez 129 patients ayant présenté une hyponatrémie induite par un diurétique (thiazidique ou de l'anse). Chez 94 % d'entre eux, la natrémie était < 115 mEq/L. Dans cette étude, 60 % des hyponatrémies étaient dues à des diurétiques thiazidiques. Selon les auteurs, plusieurs facteurs ont contribué à l'hyponatrémie : dilution urinaire altérée, perte chronique de sodium, perte urinaire de potassium, *shift* intracellulaire de sodium et sécrétion inappropriée d'ADH. Les diurétiques thiazidiques altèrent la clairance d'eau libre et prédisposent ainsi les patients à une hyponatrémie³⁵.

Durant la canicule d'août 2003 en France, quelques cas d'hyponatrémie variant autour de 112 mmol/L ont été observés chez des personnes âgées de plus de 80 ans, hospitalisées pour cause d'asthénie majeure, confusion, chute et vomissements. Les patients recevaient tous un diurétique thiazidique pour de l'hypertension artérielle (indapamide ou hydrochlorothiazide) et deux des patients recevaient de façon concomitante un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine pour la dépression, soit le citalopram et la paroxétine. Les patients avaient été incités à boire abondamment durant la canicule et avaient récemment augmenté leurs apports hydriques (> 2 L/j). Les antidépresseurs ont pu jouer un rôle de cofacteur dans la pathologie³⁶.

Antidépresseurs

Plusieurs antidépresseurs sont impliqués dans des altérations de la régulation thermique²⁹. Compte tenu que la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline sont impliquées dans la thermogénèse et la thermolyse, plusieurs médicaments altérant la transmission des neurotransmetteurs dans le système nerveux central peuvent mener à des troubles reliés à la chaleur.

Un cas de coup de chaleur chez un homme de 45 ans recevant un traitement antidépresseur (fluoxétine et lithium) a été rapporté dans la littérature. Le mécanisme évoqué est l'inhibition de la recapture de la sérotonine par la fluoxétine, menant à une augmentation de la concentration de sérotonine dans l'hypothalamus et à une stimulation de la thermogénèse par les voies cholinergiques. Également, l'activité sérotoninergique accrue inhibe la thermolyse induite par la dopamine dans l'hypothalamus. Dans le cas de ce patient, le lithium a pu potentialiser l'effet sérotoninergique de la fluoxétine³⁷.

Tous les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent donc induire un trouble relié à la chaleur par une altération de la thermorégulation centrale, mais peu de cas sont rapportés dans la littérature. Certains ISRS possèdent des effets anticholinergiques, ce qui peut contribuer à des troubles de la thermorégulation

périphérique. La paroxétine, notamment, est un des ISRS menant souvent à des effets anticholinergiques chez les personnes âgées^{38,39}.

Les antidépresseurs tricycliques, qui possèdent à la fois un effet inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, peuvent aussi induire une hyperthermie. C'est aussi le cas de la venlafaxine^{10,29,39}. L'effet anticholinergique des antidépresseurs tricycliques et de la venlafaxine entrave également les mécanismes de la thermorégulation²⁹.

Les antidépresseurs atypiques tels le bupropion, la mirtazapine, la néfazodone et la trazodone n'ont pas été associés à des coups de chaleur dans la littérature jusqu'à maintenant. Ils agissent également sur la neurotransmission de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline mais à divers degrés d'inhibition³⁹. Avec l'utilisation accrue des nouvelles classes d'antidépresseurs, il est possible que de nouveaux cas de coup de chaleur se présentent.

Lithium, digoxine, gabapentine

Il faut porter une attention particulière aux médicaments dont la cinétique peut être modifiée par la déshydratation. La distribution ou l'élimination des médicaments suivants peuvent être altérées, entre autres les sels de lithium, la digoxine, la gabapentine⁴⁰. Cela peut mener à une toxicité grave, voire mortelle.

Comme le lithium est un médicament hydrosoluble, en cas de déshydratation et d'hypovolémie, il peut y avoir élévation de la lithémie et de la toxicité. De plus, une déplétion de sodium provoque une rétention du lithium et peut entraîner une intoxication. Également, par son mécanisme d'action, le lithium prédispose les patients à des troubles reliés à la chaleur. Ce médicament inhibe la libération de dopamine, empêchant ainsi la thermolyse^{18,37}. Il potentialise aussi la thermogénèse par les voies cholinergiques en inhibant la noradrénaline³⁷.

La digoxine possède un index thérapeutique étroit et un profil de toxicité élevé. La digoxine est principalement éliminée inchangée dans l'urine. La déshydratation peut entraîner un changement dans la concentration plasmatique de la digoxine et entraîner des signes et symptômes d'intoxication. De plus, une altération de la fonction rénale causée par une déshydratation ou une diminution de la fonction rénale peut entraîner une augmentation de la digoxinémie⁴⁰.

La gabapentine est également éliminée inchangée dans l'urine. Ainsi, une altération de la fonction rénale causée par une déshydratation peut entraver l'élimination de la gabapentine et possiblement entraîner une accumulation du médicament⁴¹.

Sympathomimétiques

Par leur stimulation des récepteurs α et β adrénergiques, les sympathomimétiques (pseudoéphédrine, amphétamines) entraînent une élévation de la température par deux mécanismes. D'abord, ils entraînent une diminution du flux sanguin périphérique par une vasoconstriction, ce qui nuit à la dissipation de la chaleur. Puis, ils produisent un gain de chaleur par l'activité musculaire lors de l'agitation^{9,17}.

Plusieurs médicaments prescrits ou disponibles en vente libre sont associés à des propriétés sympathomimétiques : pseudoéphédrine, la phényléphrine, les triptans et certains médicaments utilisés dans le traitement de l'hypotension orthostatique (midodrine)^{9,10,17}. Certains produits naturels peuvent également être impliqués dans une vasoconstriction et une limitation de l'activité vasodilatrice, par exemple le Ma Huang (ou Ephedra) qui contient des alcaloïdes tels que l'éphédrine⁹.

Des amphétaminiques tels le bupropion et le méthylphénidate comportent l'hyperthermie comme effet indésirable²⁹. Cet effet peut possiblement s'expliquer par leur effet stimulant et la thermogénèse induite par l'agitation.

Les méthylxanthines telles la caféine et la théophylline, bien qu'elles ne stimulent pas directement les récepteurs, potentialisent les effets sympathomimétiques en inhibant la phosphodiesterase. La caféine provoque également une diurèse accrue et peut provoquer une déshydratation. La théophylline inhiberait également l'adénosine, mais son effet sur la thermorégulation n'aurait pas été étudié⁹.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

En juillet 2003, Santé Canada a émis une mise en garde quant à l'utilisation d'un nouvel anticonvulsivant, le topiramate. Ce médicament est associé à un risque de diminution de la sudation et d'hyperthermie chez les enfants⁴². Or, des observations chez l'adulte sont aussi rapportées. Le mécanisme évoqué est une inhibition de la sécrétion des glandes sudoripares par une inhibition de l'anhydrase carbonique par le topiramate. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement⁴³. Aucun cas de coup de chaleur ou de mortalité n'a été rapporté.

Par le même mécanisme d'action, l'acétazolamide et le méthazolamide pourraient être impliqués dans des troubles de la thermorégulation²⁹. D'ailleurs, Santé Canada recommande que l'association du topiramate avec un autre inhibiteur de l'anhydrase carbonique ou un anticholinergique soit employée avec précaution⁴². Aucune mention n'est faite au sujet des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique utilisés sous forme ophtalmique dans le traitement du glaucome (dorzolamide, brinzolamide). Or, comme il peut y avoir absorption systémique du médicament, il est avisé de demeurer vigilant.

Inhibiteurs de la cholinestérase

Les parasymphomimétiques, agonistes cholinergiques ou inhibiteurs de la cholinestérase augmentent la sudation. Ils peuvent mener à une déshydratation en cas de forte chaleur²⁹. En effet, l'acétylcholine stimule la sudation par les fibres parasymphomiques muscariniques^{17,30}.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels le donépézil, la galantamine et la rivastigmine entraînent une hypersudation par leur effet cholinergique²⁹. Il faut être particulièrement vigilant en présence de personnes âgées souffrant de démence et qui sont traitées avec ces médicaments. Ces personnes ont souvent une mobilité restreinte ou des facultés cognitives altérées et nécessitent donc l'aide d'une tierce personne pour boire, manger, etc. En cas de chaleur, si l'apport hydrosodé n'est pas suffisant, il peut y avoir risque de déshydratation. Également, les inhibiteurs de la cholinestérase utilisés dans la myasthénie (pyridostigmine) entraînent le même effet sur la sudation²⁹.

Autres

Indirectement, plusieurs médicaments peuvent aggraver les effets de la chaleur chez les personnes âgées. Par exemple, tous les médicaments abaissant la tension artérielle peuvent entraîner une hypoperfusion de certains organes¹⁰. Les β -bloqueurs, par une dépression du myocarde, peuvent limiter l'augmentation de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque nécessaires à l'accroissement du débit sanguin cutané^{10,17}.

Tous les médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale peuvent aggraver un épuisement dû à la chaleur ou un coup de chaleur. Ainsi, tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et certains antibiotiques (notamment les sulfamidés, les quinolones) peuvent être impliqués dans une altération de la fonction rénale et, conséquemment, dans l'aggravation d'un trouble relié à la chaleur¹⁰.

Les hormones thyroïdiennes induisent une production endogène de chaleur par augmentation du métabolisme basal et, donc, une augmentation de la température corporelle¹⁰. L'hyperthermie est généralement associée à un symptôme de surdosage en hormones thyroïdiennes. Rien n'indique qu'une substitution à un dosage approprié entraînerait ou aggraverait un trouble relié à la chaleur.

Également, tous les médicaments altérant la vigilance peuvent diminuer les facultés de se protéger en présence de températures élevées ou inconfortables¹⁰. Ainsi, certains médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie (benzodiazépines à longue demi-vie, barbituriques, etc.) doivent être évités⁴⁴. En effet, ces médicaments peuvent entraîner une diminution de la mobilité, de la vigilance et des fonctions cognitives, accroître les risques de

chutes et ainsi diminuer la capacité des personnes âgées de remédier aux situations nuisibles⁴⁴.

L'alcoolisme est associé à un risque accru de troubles reliés à la chaleur. Le risque de décès durant les vagues de chaleur serait multiplié par quinze chez les alcooliques⁴⁴. L'alcoolisme peut mener à une perte de vigilance, une altération des perceptions et une perte d'autonomie^{13,17}. Également, l'alcool inhibe la sécrétion de l'hormone antidiurétique, ce qui peut mener à une diurèse accrue et à une déshydratation¹³.

Traitement

Prévention

Il s'avère difficile de formuler une règle générale quant aux mesures exactes à entreprendre avec les médicaments en cas d'éventuelles vagues de chaleur. Une analyse cas par cas doit être effectuée. Les troubles reliés à la chaleur tels l'épuisement dû à la chaleur et le coup de chaleur sont des événements prévisibles et évitables. Il est primordial de cibler les personnes âgées vulnérables et d'évaluer leur profil médicamenteux, en portant une attention particulière à l'automédication et aux produits naturels.

L'évaluation clinique doit inclure une évaluation de l'état d'hydratation du patient par une évaluation de ses apports hydriques, de son poids, de sa fréquence cardiaque, de sa tension artérielle et par une documentation récente de sa clairance à la créatinine. Une diminution de dose ou le retrait d'un médicament doit tenir compte de la condition traitée, du risque de syndrome de sevrage et des risques d'effets indésirables¹⁰.

Il est primordial d'expliquer des mesures de prévention aux personnes âgées, à leur entourage et aux professionnels de la santé. D'abord, il faut inciter les patients à s'hydrater, et ce, même s'ils n'éprouvent pas nécessairement la sensation de soif. Il faut toutefois considérer les contre-indications médicales possibles (restriction liquidienne, insuffisance cardiaque).

Il est conseillé aux personnes âgées de porter des vêtements amples et légers, les protégeant du soleil (chapeau, manches longues). Il est préférable pour elles d'éviter de longues expositions directement au soleil et d'opter plutôt pour des endroits à l'ombre, au frais. Dans le lieu de résidence, l'air climatisé est suggéré. S'il n'est pas disponible, il est recommandé de se munir d'un ventilateur. En périodes chaudes, il est recommandé de réduire les activités physiques et de limiter la consommation d'alcool. Il est vigilant de conseiller aux personnes âgées de fréquenter au moins quelques heures par jour des milieux frais où il y a un air climatisé (centre commercial, bibliothèque)¹³. Les gens dans l'entourage des personnes âgées doivent savoir reconnaître les premiers signes et symptômes d'une affection liée à la chaleur (tableau IV)^{8,12}. Pour toute altération de l'état mental, une consultation médicale est de mise. Il faut inviter les parents et amis à rendre visite

aux personnes âgées, particulièrement pendant les journées chaudes et les appeler à intervenir rapidement si nécessaire.

Tableau IV : Signes et symptômes à détecter et démarche à suivre

Signes et symptômes

- ✓ Température > 37°C
- ✓ Maux de tête et vertiges
- ✓ Fatigue importante, sensation de malaise
- ✓ Difficulté à se déplacer dans la chambre ou à rester dans un fauteuil
- ✓ Nausées, vomissements, diarrhée⁸
- ✓ Propos confus, incohérents
- ✓ Crampes musculaires
- ✓ Changement de comportement

Démarche à suivre

- ✓ Au moindre doute, prise de température et appel du médecin
- ✓ Ne pas donner d'acétaminophène, d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens

Il faut repérer les personnes à risque en fonction de leur capacité à boire, de leur perte hydrique, de la prise de médicaments et de la capacité diminuée à supporter la chaleur. En effet, chez les personnes capables de boire sans aide, il faut s'assurer qu'elles boivent au moins 1,5 litre d'eau par jour. Pour les personnes ayant besoin d'une aide partielle, il faut leur faire boire au moins 1,5 litre de liquides frais ou tièdes par jour. Il faut éviter les boissons alcoolisées, celles contenant de la caféine ou les boissons très sucrées. Chez les personnes avec troubles de déglutition ou autre condition ne permettant de boire au moins 1,5 litre par jour malgré une assistance, un signalement doit être effectué au médecin pour hydratation par voie parentérale.

Une évaluation de la prise des médicaments et une attention particulière doivent être portées aux patients avec une capacité diminuée à supporter la chaleur, entre autre les patients avec diminution fonctionnelle, problèmes cardiaques ou respiratoires, maladie de Parkinson, démence de type Alzheimer ou autres types de démence et maladies psychiatriques.

Des plans de prévention ont été établis au Canada. Il s'agit souvent de plans d'alerte mis sur pied en cas de périodes de chaleur extrême. Les plans diffèrent d'une ville à l'autre, mais il s'agit généralement d'information auprès du public, d'installation de systèmes de climatisation, de prolongation des heures d'ouverture des endroits publics climatisés, de recrutement de bénévoles pour prendre soin des populations vulnérables, etc^{5,45}.

Traitement

En cas d'épuisement dû à la chaleur ou de coup de chaleur, le traitement doit être amorcé le plus rapidement possible. D'abord, il est recommandé de placer le patient

dans un environnement frais, au repos et les jambes surélevées s'il y a présence d'hypotension. Les vêtements doivent être retirés pour faciliter l'élimination de la chaleur. Une réhydratation doit être amorcée dès que possible. Si le patient est conscient, une boisson non alcoolisée, fraîche mais non glacée, de l'eau fraîche, des glaces ou des jus de fruits peuvent être administrés par voie orale. Le débit proposé par certains auteurs est de un litre par heure. La diurèse peut être un bon indicateur du degré d'hydratation⁸. Certains patients devront être hospitalisés et une hydratation par voie intraveineuse, débutée sous surveillance médicale.

Aucune étude n'a comparé les différentes techniques de refroidissement et leur efficacité⁶. La plupart des auteurs recommandent d'amorcer un refroidissement tôt mais graduel. L'objectif du refroidissement est de diminuer la température corporelle à près de 39°C en 30 à 60 minutes⁸. Pour dissiper la chaleur, le patient peut être déshabillé et enveloppé dans un drap humide avec une pulvérisation d'eau froide sur le corps. Un ventilateur peut favoriser l'évaporation de la chaleur⁴⁶. Si possible, une douche froide peut être donnée. La température corporelle doit être surveillée aux deux heures.

En cas d'urgence, surtout en milieu hospitalier, pour diminuer plus rapidement la température, des paquets de glace peuvent être placés à la nuque, aux aisselles et à l'aîne, mais il faut alors prendre soin d'effectuer des massages pour favoriser la circulation et éviter une vasoconstriction exagérée^{8,46}. L'utilisation de couvertures imbibées d'eau humide peut également être utile⁴⁶. La technique d'immersion dans un bain de glace est plutôt controversée. En effet, elle peut mener à une diminution trop rapide de la température corporelle, à une vasoconstriction et à des frissons^{6,47}. Aucun agent pharmacologique n'est utile dans le traitement du coup de chaleur. Bien que des cytokines pyrogènes soient impliquées dans la progression d'un stress à la chaleur en coup de chaleur, l'utilisation d'antipyrétiques est à proscrire⁶. En cas de fièvre, il faut éviter d'employer l'acétaminophène ou l'aspirine, car ils sont inefficaces dans le traitement du coup de chaleur. Il faut également éviter l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens qui peuvent altérer la fonction rénale¹⁰.

Conclusion

Bien qu'au Canada, des températures véritablement élevées ne soient observées que quelques journées par année, il faut garder en tête que les personnes âgées constituent une population vulnérable. En raison des changements climatiques actuels et du réchauffement planétaire qui s'annonce, de plus en plus de journées chaudes et de canicules sont susceptibles de se présenter pendant l'été. Compte tenu que plusieurs médicaments peuvent être impliqués dans les troubles reliés à la chaleur, une attention particulière doit être portée à la pharmacothérapie des personnes âgées durant les vagues de chaleur.

Pour toute correspondance :
 Louise Mallet
 Professeure agrégée de clinique
 Faculté de pharmacie, Université de Montréal
 C.P. 6128, Succursale Centre-Ville
 Montréal (Québec) H3C 3J7
 Téléphone : 514-343-7002
 Télécopieur : 514-343-6120
 Courriel : louise.mallet@umontreal.ca

Abstract

Objective : To identify age-related physiological changes that may predispose the elderly to thermoregulatory disorders (hyperthermia, dehydration, heat exhaustion and heatstroke). Identify the medication which can induce thermoregulatory disorders.

Data extraction : A literature review was conducted using the PubMed database to find primary references. Secondary and tertiary references were also used.

Data Analysis : Various epidemiological studies have established an increased mortality rate in the elderly during heat waves, but they rarely report the patient's medications. However, there are numerous documented cases of heatstroke or thermoregulatory disorders in patients taking specific medications. Few serious articles mention the inherent risks of medicating geriatric patients during heat waves.

Conclusion : Certain drugs should be administered with caution in the elderly during heat waves. Prevention by means of decreased drug dosages, changing or discontinuing certain drugs should be considered on a case by case basis.

Key Words : drug related heatstroke, heatstroke, thermoregulatory disorders in the elderly.

Références

- Hémon D, Jouglia E, Clavel J, Laurent F, Bellec S, Pavillon G. Surmortalité liée à la canicule d'août 2003 en France. *BEH* 2003. (45-46):221-5.
- Carré N, Ermanet C, Isnard H, Ledrans M. Décès par coup de chaleur dans les établissements de santé en France : 8 août – 19 août 2003. *BEH* 2003. (45-46):226-7.
- Heat-Related Illnesses, Deaths, and Risk Factors – Cincinnati and Dayton, Ohio, 1999, and United States, 1979-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:470-3.
- Abbrass IB. Disorders of Temperature Regulation. Dans : Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 4th ed. New York : McGraw-Hill; 1998. p. 1437-41.
- Smoyer-Tomic KE, Rainham DGC. Beating the Heat : Development and Evaluation of a Canadian Hot Weather Health-Response Plan. *Environ Health Perspect* 2001;109:1241-8.
- Bouchama A, Knochel JP. Heat Stroke. *N Engl J Med* 2002;346:1978-88.
- Simon M. Thermoregulatory Disorders in Adults. Dans : Gray J. *Therapeutic Choices*. 4th ed. Ottawa : Canadian Pharmacists Association; 2003. p. 1165-71.
- Prescrire Rédaction. Le coup de chaleur. Une urgence vitale. *Rev Prescrire* 2004;24:526-32.
- Martinez M, Devenport L, Saussy J, Martinez J. Drug-Associated Heat Stroke. *South Med J* 2002;95:799-803.
- Armengaud D, Bourrier PH, Castot A et coll. Mise au point sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) 2004;6 pages. [En ligne, format pdf], <http://afssaps.sante.fr/htm/10/canicule/canicul1.pdf> (site visité le 26 mars 2005)
- Weir E. Heat wave : First, protect the vulnerable. *CMAJ* 2002;167:169.
- Kerwin RW, Osborne S, Sainz-Fuertes R. Heat stroke in schizophrenia during clozapine treatment : Rapid recognition and management. *J Psychopharmacol* 2004;18:121-3.
- Kilbourne EM, Choi K, Jones TS, Thacker SB. Risk Factors for Heatstroke : A Case Control Study. *JAMA* 1982;247:3332-6.
- Besancenot JP. Vagues de chaleur et mortalité dans les grandes agglomérations urbaines. *Environnement, Risques & Santé* 2002;1:229-40.
- Semenza JC, Rubin CH, Kenneth KH, Selanikio JD, Flanders D, Howe HL et coll. Heat-related Deaths during the July 1995 Heat Wave in Chicago. *N Engl J Med* 1996;335:84-90.
- Simon HB. Hyperthermia. *N Engl J Med* 1993;329:483-7.
- Vassallo SU, Delaney KA. Pharmacologic Effects on Thermoregulation : Mechanisms of Drug-Related Heatstroke. *J Toxicol Clin Toxicol* 1989;27:199-224.
- Nimmo SM, Kennedy BW, Tullett WM, Blyth AS, Dougall JR. Drug-induced hyperthermia. *Anaesthesia* 2003;48:892-5.
- Roberts JL, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs employed in the Treatment of Gout. Dans : Hardman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York : McGraw-Hill; 2001. p. 690-1.
- Varghese GM, John G, Thomas K, Abraham OC, Mathai D. Predictors of multi-organ dysfunction in heatstroke. *Emerg Med J* 2005;22:185-7.
- Ayus JC, Arieff AI. Features and Outcomes of Classic Heat Stroke. Letters to the Editor. *Ann Intern Med* 1999;130:613.
- Adubofour KO, Kajiwarra GT, Goldberg CM, Kang-Angell JL. Oxybutynin-induced Heatstroke in an Elderly Patient. *Ann Pharmacother* 1996;30:144-7.
- Alzeer AH, El-Hazmi MAF, Warsy AS, Ansari ZA, Yrkendi MS. Serum enzymes in heat stroke : Prognostic implication. *Clin Chem* 1997;43:1182-7.
- Mégarbane B, Résière D, Shabafrouz K, Duthoit G, Delahaye A, Delorme S et coll. Étude descriptive des patients admis en réanimation pour coup de chaleur au cours de la canicule d'août 2003. *Presse Med* 2003;32:1690-8.
- Wongsurawat N, Davis BB, Morley JE. Thermoregulatory Failure in the Elderly. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:899-906.
- Kenney RA. Physiology of Aging. Dans : Geokas MC. *Clinics in Geriatric Medicine*. Philadelphie : W.B. Saunders Company; 1985. p. 47-55.
- Capet C, Druesne L. Déshydratation du sujet âgé. Dans : Belmin J, Chassagne PH, Gonthier R, Jeandel C et Pfitzenmeyer P. *Gérontologie*. Vigot : Paris; 2000. p. 52-8.
- Rink L, Cakman I, Kirchner H. Altered cytokine production in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1998;102:199-209.
- Prescrire Rédaction. Risques liés aux médicaments en cas de vague de chaleur. *Rev Prescrire* 2004;24:505-11.
- Prescrire Rédaction. Effets anticholinergiques et atropiniques. *Rev Prescrire* 2001;21:254-5.
- Tune LE. Anticholinergic Effects of Medication in Elderly Patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 21):11-4.
- Hermesh H, Shiloh R, Epstein Y, Manaim H, Weizman A, Munitz H. Heat Intolerance in Patients with Chronic Schizophrenia Maintained with Antipsychotic Drugs. *Am J Psychiatry* 2000;157:1327-9.
- Bark N. Deaths of Psychiatric Patients During Heat Waves. *Psychiatr Serv* 1998;49:1088-90.
- Hadad E, Weinbroum AA, Ben-Abraham R. Drug-induced hyperthermia and muscle rigidity : a practical approach. *Eur J Emerg Med* 2003;10:149-54.
- Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993;103:601-5.
- Ambrosi P, Villant P, Bouvenot Gilles. Hyponatrémie chez des personnes âgées traitées par diurétiques thiazidiques et incitées à boire abondamment pendant la canicule. *Presse Med* 2004;33:535-6.
- Albukrek D, Moran SD, Epstein Y. A depressed workman with heatstroke. *Lancet* 1996;347:1016.
- Mallet L. La Dépression. Dans : Mallet L, Grenier L, Guimond J, Barbeau G. *Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie*. Les Presses de l'Université Laval; 2003. p. 357-84.
- Baldessarini RJ. Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders. Dans : Hardman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York : McGraw-Hill; 2001. p. 447-83.
- Ooi Henry, Colucci WS. Pharmacological Treatment of Heart Failure. Dans : Hardman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York : McGraw-Hill; 2001. p. 901-32.
- McNamara JO. Drugs Effective in the Therapy of the Epilepsies. Dans : Hardman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York : McGraw-Hill; 2001. p. 521-47.
- Health Canada. Important Drug Safety Information. Reports of Oligohydrosis (decreased sweating) and Hyperthermia in patients treated with TOPAMAXMD (topiramate). 23 juillet 2003. [En ligne, format pdf], http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/topamax_2_e.pdf (site visité le 27 mars 2005).
- De Carolis P, Magnifico F, Pierangeli G, Rinaldi R, Galeotti M, Cevoli S et coll. Transient Hypohydrosis Induced by Topiramate. *Epilepsia* 2003;44:974-6.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Ross Maclean J, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
- Tillaut H, Ravault C, Rambourg MO, Pascale M. Vague de chaleur et santé : revue bibliographique. *BEH* 2003. (45-46):218-9.
- Prevention and Treatment of Heat Injury. *Med Lett Drugs Ther* 2003 July 21;45(1161):58-60.
- Graham BS. Features and Outcomes of Classic Heat Stroke. Letters to the Editor. *Ann Intern Med* 1999;130:613.

Interactions médicamenteuses et risque de torsades de pointes

Raymond Hreiche et Jacques Turgeon

Résumé:

Objectif : Certaines études pharmacoépidémiologiques font état de plus de 10 000 morts annuellement au Canada à la suite de l'utilisation inappropriée de médicaments. De plus, on dénote par des études semblables qu'environ 30 % des hospitalisations seraient reliées à des problèmes de pharmacothérapie.

Résumé du cas : Une patiente traitée par de la quinidine, de la rispéridone et de l'indapamide se voit prescrire de la clarithromycine pour une sinusite aiguë. Le risque d'interactions médicamenteuses graves est-il présent et quelles en seraient les conséquences?

Discussion : Des modifications dans le métabolisme ou le transport des médicaments présents au dossier pharmacologique de cette patiente risquent de provoquer un allongement important de l'intervalle QT. De plus, ces interactions médicamenteuses peuvent induire une potentialisation des effets électrophysiologiques cardiaques de certains de ces médicaments. Les mécanismes sous-jacents à ces interactions seront discutés, ce qui mènera à la conclusion que l'administration de clarithromycine peut créer une condition prédisposant à des risques de torsades de pointes et de mort subite.

Mots clés : Cytochromes P450, interactions médicamenteuses, torsades de pointes, transporteurs ABC, canaux potassiques.

Présentation du cas clinique

Il s'agit d'une patiente J.K. âgée de 53 ans qui se présente à la pharmacie pour se procurer une prescription de clarithromycine 500 mg deux fois par jour pendant 10 jours dans le but de traiter une sinusite aiguë à *Streptococcus pneumoniae*. M^{me} J.K. est traitée pour une fibrillation auriculaire depuis deux ans avec le sulfate de quinidine 200 mg trois fois par jour. De plus, elle est traitée depuis six mois pour des troubles psychotiques avec de la rispéridone 2 mg deux fois par jour. Enfin, l'hypertension artérielle de M^{me} J.K. est contrôlée par de l'indapamide 2,5 mg une fois par jour.

Après avoir consulté son dossier pharmacothérapeutique, le pharmacien hésite à lui remettre la prescription de la clarithromycine en raison du risque majeur d'interactions médicamenteuses pouvant causer des torsades de pointes (TdP). Cette hésitation est-elle justifiée? Quels sont les facteurs prédisposant à de telles interactions et les mécanismes qui y sont impliqués?

Analyse

Le syndrome du QT long médicamenteux et les torsades de pointes

Le syndrome du QT long (LQTS) est un désordre électrophysiologique caractérisé par un prolongement de l'intervalle QT, une propension à des arythmies ventriculaires graves, telles que les TdP, et à des fibrillations ventriculaires pouvant conduire à une syncope et à une mort subite¹. Les agents antiarythmiques associés à une prolongation de la repolarisation cardiaque furent parmi les premiers produits identifiés comme agents pouvant causer des TdP. Par la suite, et grâce entre autres à la mise en place de programmes de surveillance des effets secondaires des médicaments, plusieurs médicaments de diverses classes pharmacologiques ont également été associés à une prolongation de l'intervalle QT et à une induction de TdP.

Des études électrophysiologiques ont démontré que la majorité des médicaments qui prolongent l'intervalle QT sont des bloqueurs puissants d'un canal potassique spécifique au niveau cardiaque, soit la composante rapide (I_{Kr}) du courant potassique rectifiant retardé en matière de repolarisation ventriculaire. Ainsi, un blocage important d' I_{Kr} a été observé avec des antihistaminiques comme la terféndine et l'astémizole, des antibiotiques comme l'érythromycine et la clarithromycine, des antifongiques comme le kétoconazole et l'itraconazole². Le cisapride et la dompéridone de même que le sildénafil sont également des bloqueurs d' I_{Kr} ^{3,5}. Plusieurs antipsychotiques ont aussi été associés à un prolongement de l'intervalle QT, notamment la rispéridone, le pimozide, la clozapine, et plus récemment l'olanzapine et la quétiapine⁶. Plusieurs autres exemples de LQTS médicamenteux furent observés avec des anesthésiques généraux, des antidépresseurs, des antipaludéens.

Facteurs prédisposant au LQTS médicamenteux et aux TdP

Mutations génétiques

Des mutations génétiques dans les canaux ioniques cardiaques peuvent provoquer un LQTS dit congénital. En

Raymond Hreiche, Pharm. D., M. Sc., est étudiant au doctorat à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Jacques Turgeon, B. Pharm., Ph. D., est doyen de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

effet, au moins sept sous-types de LQTS congénital ont été identifiés à ce jour. Les données épidémiologiques indiquent que les formes majeures de LQTS congénital seraient reliées à des mutations au sein des deux composantes lente (I_{Ks}) et rapide (I_{Kr}) du courant potassique rectifiant retardé⁷. Il est aussi connu que des patients peuvent présenter des mutations « cliniquement silencieuses » dans les gènes impliqués dans le codage de l' I_{Ks} . Ces patients présentent alors une repolarisation cardiaque d'apparence normale grâce à un courant I_{Kr} normal. Cependant, ils démontrent concrètement une réduction de leur réserve de repolarisation par la diminution d' I_{Ks} .

Ainsi, la prise d'un bloqueur d' I_{Kr} élimine le seul courant sortant principal chez ces patients et démasque la déficience latente d' I_{Ks} . Le médicament bloqueur d' I_{Kr} provoque alors un allongement important de l'intervalle QT et augmente significativement le risque de TdP par rapport aux patients ne présentant aucune mutation. De cette façon, la présence éventuelle de mutations non identifiées pourrait être un facteur majeur prédisposant aux TdP médicamenteuses. Cette notion fait naître un intérêt de génotyper les patients à risque.

Bradycardie

La repolarisation cardiaque est étroitement liée à la fréquence cardiaque. En effet, plus la fréquence cardiaque est basse, plus la repolarisation cardiaque s'effectuera lentement. Ainsi, une bradycardie importante, voire une pause, peut entraîner un prolongement de l'intervalle QT et une induction de TdP. La majorité des bloqueurs d' I_{Kr} prolonge préférentiellement et d'une façon plus prononcée le potentiel d'action à de basses fréquences de stimulation (bradycardie). Cet effet, plus connu sous le terme de « reverse rate dependence », serait relié à l'accumulation d' I_{Ks} durant une stimulation rapide (résultant en une désactivation incomplète du courant), ce qui minimiserait les effets des bloqueurs d' I_{Kr} à ces fréquences rapides. Ainsi, les bloqueurs d' I_{Kr} augmentent le risque de TdP majoritairement dans une situation de bradycardie dans la mesure où aucune accumulation d' I_{Ks} à de basses fréquences n'est possible⁸.

Sexe

Plusieurs études cliniques indiquent que les femmes sont à plus haut risque de développer des TdP induites par les médicaments. En effet, l'étude de Makkar et coll. en 1993 conclut que 70 % des 332 cas de torsades de pointes induites par des médicaments étaient observés chez des femmes⁹. De plus, au cours de l'étude SWORD (Survival with Oral d-Sotalol), le genre féminin fut identifié comme facteur de risque majeur associé à une augmentation du risque de mort par arythmie dans une population en post-infarctus du myocarde¹⁰. Plusieurs investigateurs sont d'avis que les hormones sexuelles et les variabilités intersexes dans la densité des canaux ioniques n'ont qu'un rôle

mitigé dans l'implication des différences observées entre les hommes et les femmes. Par ailleurs, nous avons proposé que les variations observées dans la pharmacocinétique des médicaments, tant en ce qui a trait aux cytochromes P450 qu'aux transporteurs membranaires, pourraient représenter un facteur majeur dans les différences liées au sexe.

Troubles électrolytiques : hypokaliémie et hypomagnésémie

Un désordre électrolytique – particulièrement une hypokaliémie – est considéré comme un facteur important de survenue de LQTS. Récemment, Roden et coll. ont démontré que le mécanisme sous-jacent au prolongement de l'intervalle QT lors d'une hypokaliémie était dû à une inactivation rapide et plus importante d' I_{Kr} , le tout provoquant une diminution globale des courants repolarisants sortants et un prolongement de la repolarisation¹¹.

Comme le potassium, une baisse de la concentration extracellulaire de magnésium fut associée à des troubles de la dépolarisation, de la repolarisation et de l'automatisme. Des niveaux bas de magnésium semblent être dépendants des concentrations de calcium et de potassium. Contrairement au potassium, le mécanisme par lequel une hypomagnésémie génère des potentiels d'action anormaux reste encore mal connu¹².

Interactions médicamenteuses

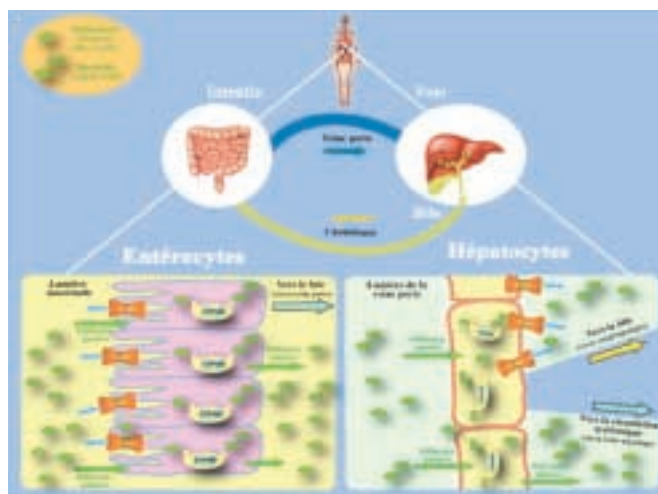
Inhibition des cytochromes P450

Les cytochromes P450 constituent une superfamille d'enzymes responsables du métabolisme de la majorité des médicaments utilisés actuellement en clinique¹³. La sous-famille CYP3A est responsable du métabolisme de plus de la moitié de ceux-ci et est présente principalement dans le foie et l'intestin grêle chez l'homme (Figure 1). Des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont démontré que plusieurs substrats des CYP3A possédaient également une conformation structurale démontrant une capacité à se lier à I_{Kr} . Utilisant cette relation, nous avons identifié plusieurs bloqueurs d' I_{Kr} , dont l'érythromycine¹⁴, le cisapride³, le dropéridol¹⁵, le pimozide¹⁶, le sildéfanil¹⁵, la dompéridone⁴ et la rispéridone¹⁷.

Selon les principes connus de pharmacocinétique, on peut prédire que la co-administration de deux ou de plusieurs substrats des CYP3A conduit à une interaction médicamenteuse avec cette enzyme. En effet, une inhibition compétitive de l'activité des CYP3A lors de l'usage combiné de substrats de CYP3A provoque une augmentation des concentrations plasmatiques libres et totales de l'un des médicaments. Il devient ainsi possible de prédire que les concentrations tissulaires d'un de ces médicaments seront augmentées.

Si ce médicament s'accumule dans la zone cardiaque et qu'il possède une affinité pour le blocage d' I_{Kr} , on pour-

Figure 1 : Pharmacocinétique des médicaments dans l'intestin et le foie



Les médicaments sont absorbés par diffusion passive dans les entérocytes. Une partie est rejetée dans la lumière intestinale par les P-gp ou métabolisée par les CYP. Les médicaments et leurs métabolites sont ensuite véhiculés par la veine porte vers le foie où ils peuvent également être métabolisés. Ils sont ensuite sécrétés dans le canal biliaire par les P-gp ou diffusés dans la circulation systémique pour procurer l'effet pharmacologique recherché.

rait observer une prolongation plus importante du potentiel d'action et un risque élevé de TdP. Par exemple, il fut démontré que la co-administration de terfénadine et d'érythromycine conduisait à une accumulation critique de terfénadine dans le plasma et dans la zone cardiaque secondairement à l'inhibition des CYP3A par l'érythromycine. Ainsi, la terfénadine, connue pour bloquer l' I_{K_r} , s'accumulait et provoquait une prolongation importante de la repolarisation cardiaque et un risque majoré de TdP¹⁸.

Inhibition des transporteurs ABC

L'inhibition des transporteurs ABC (ATP Binding Cassette), et particulièrement la P-glycoprotéine (P-gp), est un facteur additionnel qui pourrait aider à mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à l'induction de la prolongation de l'intervalle QT et des TdP. En utilisant l'hydrolyse de l'ATP, les transporteurs ABC sont capables de transporter à travers les membranes cellulaires une grande variété de xénobiotiques des sites intracellulaires vers le milieu extracellulaire¹⁹. Ainsi, ces transporteurs membranaires peuvent protéger les principaux organes par la modulation des concentrations intracellulaires des médicaments dans leur site d'action.

La P-gp pourrait représenter un facteur important du contrôle de la distribution des médicaments dans les tissus exprimant cette protéine en diminuant la concentration intracellulaire des médicaments substrats de ce transporteur membranaire. Par ailleurs, lors d'une diminution de l'activité des P-gp, une accumulation intracellulaire des médicaments pourrait être observée.

De récentes études suggèrent la présence de P-gp dans la zone cardiaque, le tout soutenant l'hypothèse que l'inhibition de ce transporteur pourrait conduire à une augmentation des concentrations intracardiaques des médicaments (Figure 2). Comme le site de blocage d' I_{K_r} est intracellulaire, l'augmentation des concentrations intracardiaques d'un médicament bloqueur d' I_{K_r} induirait une grande probabilité de diminution du courant repolarisant et augmenterait les risques de TdP.

Figure 2 : Interaction des médicaments bloqueurs d' I_{K_r} sur le plan cardiaque



Les médicaments bloqueurs d' I_{K_r} et d' I_{K_s} traversent la membrane plasmique des cardiomyocytes par diffusion passive. Une partie se fixe aux canaux potassiques pour bloquer les courants « repolarisants » I_{K_r} ou I_{K_s} selon les affinités. Dans un processus de protection et de détoxification cellulaire, une autre partie est transportée activement par les P-gp vers l'extérieur de la cellule.

Nous avons récemment démontré que la prolongation de la repolarisation cardiaque par le cisapride ou la dompéridone induisait une augmentation plus importante du potentiel d'action ventriculaire chez les animaux prétraités au vérapamil (modulateur des transporteurs ABC). En effet, le traitement chronique au vérapamil semblait diminuer l'expression des P-gp dans les cardiomyocytes. Ceci augmenterait les concentrations intracellulaires bio-disponibles et induirait une augmentation de l'effet observé sans prétraitement. Pour cela, une attention particulière devrait être accordée lors de l'administration de médicaments prolongeant l'intervalle QT en association avec un substrat ou un inhibiteur des transporteurs ABC.

Plus de 50 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) ont été identifiés dans le gène *MDR1* impliqué dans le codage de la P-gp. Les SNP en position 3435 et 2677 suscitent le plus d'intérêt, car ils ont été associés à des modifications d'expression de la P-gp ou à des variations cinétiques. Également, le génotype C3435T est associé à des variations d'expression de la P-gp. Ainsi, les personnes présentant des mutations dans les transporteurs ABC pourraient

être à risque plus élevé de développer des TdP lors de la prise d'un bloqueur d'I_{Kr}. Par ailleurs, des différences liées au sexe dans le processus de transport des substrats endogènes et exogènes ont été reportées dans différents organes chez le rat, la souris et l'homme. L'expression hépatique de la protéine P-gp est deux fois plus importante chez l'homme que chez la femme, ce qui suggère que la disposition des substrats de P-gp est différente selon le sexe et expliquerait en partie la prédisposition des femmes aux TdP.

Prise simultanée de deux ou plusieurs bloqueurs d'I_{Kr}

Nous avons vu précédemment que la co-administration de deux ou plusieurs substrats des CYP3A pouvait conduire à une interaction médicamenteuse résultant en l'augmentation des concentrations libres du bloqueur d'I_{Kr} et l'augmentation du risque de TdP. Les médicaments responsables d'une modification métabolique due à une interaction sont le plus souvent des antibiotiques macrolides ou des antifongiques imidazolés, qui sont également des bloqueurs d'I_{Kr}. Ceci a laissé croire que l'usage combiné de bloqueurs d'I_{Kr} est dangereux. Cette explication est attirante à première vue mais représente une exagération du mécanisme réel du LQTS médicamenteux.

Les données expérimentales n'appuient pas l'hypothèse que l'usage combiné de bloqueurs d'I_{Kr} cause une potentialisation des effets des médicaments. Nous avons effectué des expérimentations sur des modèles animaux avec une combinaison de bloqueurs d'I_{Kr}, tels que dofétilide et NAPA, dofétilide et érythromycine, dompéridone et kétoconazole (résultats en cours de publication). Dans tous les cas, nous observons une synergie additive partielle des bloqueurs d'I_{Kr} sur la prolongation de la repolarisation cardiaque, sans aucune potentialisation. En effet, les bloqueurs d'I_{Kr} présentent un site d'action commun, et à une certaine dose, une compétition s'établit dans le site de fixation à l'I_{Kr}, sans possibilité d'observer une majoration de l'effet, mais seulement une addition partielle.

Association d'un bloqueur d'I_{Kr} et d'un bloqueur d'I_{Ks}

Contrairement au blocage d'I_{Kr} par plusieurs agents, nous avons déjà démontré que le blocage concomitant de la composante lente (I_{Ks}) et de la composante rapide (I_{Kr}) du courant potassique rectifiant retardé conduisait à une potentialisation de la prolongation de la repolarisa-

tion cardiaque comparativement à la somme des effets du bloqueur d'I_{Kr} et du bloqueur d'I_{Ks} seuls, ce qui prédispose les patients à un risque majoré de TdP et de mort subite²⁰. En fait, le bloc concomitant des deux composantes se rapproche du scénario présent chez des patients exhibant des mutations génétiques de l'I_{Ks} (réduction de la réserve de repolarisation) lors de l'administration d'un bloqueur d'I_{Kr}.

Retour au cas

Les cas d'interactions médicamenteuses sont fréquents en pharmacothérapie, et certaines interactions sont très simples et prévisibles, n'ayant que des conséquences mineures sur l'état du patient. Par contre, d'autres sont plus complexes, comportant des effets indésirables majeurs qui peuvent être fatals et souvent imprévisibles. La proarythmie cardiaque constitue l'un des effets indésirables les plus dangereux résultant d'interactions médicamenteuses délétères telles que celles décrites dans notre cas clinique (Tableau I).

Voici donc un sommaire et une analyse de ce cas :

- 1) M^{me} J.K. est traitée pour sa fibrillation auriculaire avec de la quinidine, un antiarythmique de classe IA, qui possède, outre le blocage des canaux sodiques, des propriétés de prolongation de la repolarisation par blocage des courants potassiques I_{Kr} et I_{Ks}. Le risque de TdP estimé chez les patients traités à la quinidine est de 2 à 8 %. De plus, la quinidine est un substrat du CYP3A4, et un inhibiteur puissant du CYP2D6 et de la P-gp. La quinidine possède donc un risque élevé d'interactions dans le métabolisme et le transport de plusieurs médicaments.
- 2) La rispéridone est un antipsychotique et un bloqueur d'I_{Kr}. Le blocage d'I_{Kr} peut être observé à des concentrations légèrement supérieures à celles observées en clinique. La rispéridone est éliminée principalement par un métabolisme lié au CYP2D6 et au CYP3A4. L'administration combinée de quinidine chez cette patiente fait en sorte que les voies de métabolisme dépendantes du CYP2D6 sont éliminées. La patiente dépend donc uniquement de son activité en CYP3A4. La co-administration proposée de clarithromycine, qui est un inhibiteur puissant du CYP3A4, en association avec la rispéridone et la quinidine, deux substrats du CYP3A4, risquera donc de causer une accumulation très importante de la rispéridone et de la quinidine, avec des risques importants d'effets secondaires, incluant des TdP.

Tableau I : Interactions médicamenteuses dans le cas clinique de M^{me} J.K.

	CYP3A4	CYP2D6	P-gp	I _{Kr}	I _{Ks}
Clarithromycine	Inhibiteur	—	Inhibiteur	Inhibiteur	—
Quinidine	Substrat	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur
Rispéridone	Substrat	Substrat	—	Inhibiteur	—
Indapamide	—	—	—	—	Inhibiteur

3) L'hypertension de M^{me} J.K. est traitée avec de l'indapamide, un diurétique qui peut provoquer des pertes de potassium et augmenter le risque de TdP. Mais de façon encore plus importante, l'indapamide est un bloqueur d'I_{Ks}. En combinaison avec des bloqueurs d'I_{Kr}, il y aura une potentialisation des effets.

4) Enfin, la clarithromycine est un inhibiteur du CYP3A4, des P-gp, et d'I_{Kr}. Son introduction au régime thérapeutique causera assurément une augmentation des concentrations plasmatiques et tissulaires de quinidine et de rispéridone.

5) La patiente reçoit conjointement plusieurs bloqueurs d'I_{Kr} (quinidine, rispéridone et clarithromycine) et d'I_{Ks} (quinidine et indapamide) conjointement. Il est ainsi fort probable d'observer une prolongation importante de l'intervalle QT chez cette patiente.

6) De plus, M^{me} J.K. est plus à risque du fait qu'elle est une femme, ce qui la prédispose fortement à développer des TdP. En effet, deux tiers des patients développant des TdP sont des femmes.

7) Finalement, une hypokaliémie causée par l'indapamide pourrait être observée chez M^{me} J.K., aggravant ainsi le risque de prolongement de l'intervalle QT.

En bref, la patiente se voit prescrire trois substrats/inhibiteurs du CYP3A4, deux substrats/inhibiteurs du CYP2D6, deux substrats/inhibiteurs de P-gp, trois bloqueurs d'I_{Kr} et deux bloqueurs d'I_{Ks}. Il nous apparaît alors judicieux d'effectuer un électrocardiogramme de surface chez cette patiente afin d'évaluer un éventuel allongement de son intervalle QT. La prescription de clarithromycine nous semblerait, dans ce cas précis, d'un rapport bénéfice/risque très bas et potentiellement torsadogénique, voire fatal. Cette prescription pourrait être remplacée, à titre d'exemple, par l'association amoxicilline/acide clavulanique.

Conclusion

Il semble exister un lien étroit entre l'affinité de certains médicaments pour le courant I_{Kr}, les CYP3A4 et les P-gp. L'interaction des médicaments avec chacun des constituants de cette « triade » semble être le mécanisme clé dans la compréhension de la variabilité de la réponse pharmacodynamique de chaque individu. Ceci aboutirait *in fine* à une meilleure évaluation des rapports bénéfice/risque lors des prescriptions médicamenteuses. L'individualisation de la pharmacothérapie de chaque patient en fonction de son bagage génétique, de son dossier thérapeutique et de ses différents facteurs prédisposant aux interactions reste un élément majeur à prendre en compte.

Remerciements : Raymond Hreiche est lauréat d'une bourse des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et de Valorisation recherche Québec (VRQ). Le laboratoire de Jacques Turgeon est financé par la Fondation des maladies du coeur, le Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ) et les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

Pour toute correspondance :

Jacques Turgeon

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

C.P. 6128, Succursale Centre-Ville

Montréal (Québec) H3C 3J7

Courriel : jacques.turgeon@umontreal.ca

Téléphone : (514) 343-6440

Télécopieur : (514) 343-7377

Abstract

Objective : Numerous pharmacoepidemiological studies have established that, in Canada, 10,000 patient deaths can be attributed to inappropriate use of medication. Similar studies have also shown that approximately 30% of patient hospitalizations are associated to drug related problems.

Case Summary : A patient currently treated with quinidine, risperidone and indapamide has been prescribed clarithromycin for treatment of acute sinusitis. What is the risk of clinically significant drug interactions and their consequences?

Discussion : Alterations in the metabolism or transport of medications already present in the pharmacological history of this patient can increase the risk of a prolonged QT interval. In addition, there may be increased electrophysiological effects of medications on the heart. Possible mechanisms of action will be discussed, concluding with the proposition that, as a result of drug interactions, clarithromycin use can increase the risk of torsades de pointes and sudden death.

Key Words : Cytochrome P450, drug interactions, torsades de pointes, ABC transporters, potassium channels.

Références

1. Antzelevitch C and Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:43-51.
2. Owens RC, Jr. QT prolongation with antimicrobial agents : understanding the significance. *Drugs* 2004;64:1091-124.
3. Drolet B, Khalifa M, Daleau P, Hamelin BA and Turgeon J. Block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current by the prokinetic agent cisapride underlies drug-related lengthening of the QT interval. *Circulation* 1998;97:204-10.
4. Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Cardinal R and Turgeon J. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation* 2000;102:1883-5.
5. Geelen P, Drolet B, Rail J, Berube J, Daleau P, Rousseau G et coll. Sildenafil (Viagra) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *Circulation* 2000;102:275-7.
6. Titier K, Girodet PO, Verdoux H, Molimard M, Begaud B, Haverkamp W et coll. Atypical antipsychotics : from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf* 2005;28:35-51.
7. Moss AJ. Long QT Syndrome. *JAMA* 2003;289:2041-4.
8. Jurkiewicz NK and Sanguinetti MC. Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilide class III antiarrhythmic agent. Specific block of rapidly activating delayed rectifier K⁺ current by dofetilide. *Circ Res* 1993;72:75-83.
9. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD and Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993;270:2590-7.
10. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF et coll. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996;348:7-12.
11. Yang T, Snyders DJ and Roden DM. Rapid inactivation determines the rectification and [K⁺]_o dependence of the rapid component of the delayed rectifier K⁺ current in cardiac cells. *Circ Res* 1997;80:782-9.
12. Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, Mandal A, Das S and Ghosh S. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases : a review. *Mol Cell Biochem* 2002;238:163-79.
13. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ et coll. P450 superfamily : update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996;6:1-42.
14. Daleau P, Lessard E, Groleau MF and Turgeon J. Erythromycin blocks the rapid component of the delayed rectifier potassium current and lengthens repolarization of guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995;91:3010-6.
15. Drolet B, Zhang S, Deschenes D, Rail J, Nadeau S, Zhou Z et coll. Droperidol lengthens cardiac repolarization due to block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1597-604.
16. Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Cardinal R, Simard C and Turgeon J. Pimozide (Orap) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current in native cardiac myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6:255-60.
17. Drolet B, Yang T, Daleau P, Roden DM and Turgeon J. Risperidone prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:934-7.
18. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP and Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993;269:1532-6.
19. Silverman JA, Multidrug-resistance transporters, in Membrane transporters as drug targets, Amidon and Sadée, Editors. 1999, Kluwer Academic/Plenum : New York, p. 353-387.
20. Geelen P, Drolet B, Lessard E, Gilbert P, O'Hara GE and Turgeon J. Concomitant Block of the Rapid (I(Kr)) and Slow (I(Ks)) Components of the Delayed Rectifier Potassium Current is Associated With Additional Drug Effects on Lengthening of Cardiac Repolarization. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1999;4:143-150.

Optimiser la recherche de littérature pour obtenir le plus de références pertinentes sur un sujet de pharmacothérapie

Benoît Cossette, Nathalie Letarte, Catherine Dehaut

Résumé :

Objectif : Décrire les diverses sources d'information utilisées au cours de la recherche de littérature par les pharmaciens du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) lors de la préparation d'évaluations pour les comités de pharmacologie et de la réalisation de revues d'utilisation des médicaments (RUM).

Mise en contexte : Une première étape de la recherche vise à identifier des revues systématiques ou des lignes directrices de traitement publiées et de les évaluer. Au chapitre des bases de données électroniques, Medline et CCTR apparaissent incontournables. Embase est intéressante, mais l'accès est limité par le coût élevé de l'abonnement. Des outils de recherche tels que la fonction Related Articles de PubMed et les services de Selective Dissemination of Information (SDI) peuvent grandement faciliter la recherche. Les abrégés de congrès devraient être revus en raison du long délai avant la publication complète et du biais de publication démontré par plusieurs études.

Conclusion : Les sources d'information sont multiples, et le temps est une denrée précieuse. La recherche de documentation doit être efficace et permettre de recueillir la majorité des évidences représentatives de l'ensemble de l'information pertinente.

Mots clés : Revues systématiques, Medline, Embase, CCTR, abrégés de congrès.

Introduction

Certaines activités telles que la préparation d'une conférence, d'un cours à l'université ou l'évaluation d'un médicament pour le comité de pharmacologie demandent une revue critique des meilleures évidences disponibles.

De multiples sources doivent être consultées afin d'obtenir la majorité des données pertinentes. Le terme majorité est utilisé puisqu'il est pratiquement impossible de trouver l'ensemble des évidences pertinentes à un sujet donné. La recherche vise donc à recueillir la majorité des évidences en s'assurant d'obtenir un échantillon représentatif de l'ensemble des évidences. L'efficacité de la recherche doit être considérée lors du choix des sources d'information qui seront consultées.

Cet article décrit les sources majeures d'information ainsi que les méthodes de recherche de documentation

utilisées lors de la préparation d'évaluations de médicaments pour les comités de pharmacologie et de la réalisation de revues d'utilisation de médicaments (RUM) dans le cadre des activités du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM).

Le PGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec et a comme mandat de favoriser une utilisation optimale des médicaments dans les CHUs du Québec par le biais d'activités de soins, de recherche, d'enseignement et d'évaluation des technologies.

La démarche de recherche d'information décrite ci-dessous, de par son ampleur et compte tenu du temps requis pour la réaliser, ne représente pas une stratégie efficace pour répondre de façon rapide à une question ponctuelle, par exemple une question posée à un centre d'information sur les médicaments, mais elle permet par contre d'effectuer une revue presque exhaustive de la littérature sur un sujet.

Méthodologie

Formulation d'une question précise

Une étape essentielle à une recherche complète et efficace de la littérature est la formulation d'une question précise¹. Dans leur publication portant sur la médecine basée sur les preuves (evidence-based medicine), Sackett et McKibbon suggèrent quatre éléments essentiels : la population visée, l'intervention à évaluer, les comparateurs (ou interventions alternatives) et les issues d'intérêt^{2,3}.

Ces quatre éléments sont à la base de la stratégie de recherche des bases de données électroniques et constituent l'essentiel des critères d'inclusion et d'exclusion des articles identifiés. Les critères permettent alors une sélection objective des études pour la revue critique finale avec

Benoît Cossette, B. Pharm., M. Sc., est pharmacien au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

Nathalie Letarte, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Catherine Dehaut, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne au CHU Sainte-Justine.

documentation des raisons d'exclusion des articles non retenus.

Une description détaillée du processus de recherche, incluant les sources d'information consultées, les stratégies de recherche pour les bases de données électroniques et la description des critères d'inclusion et d'exclusion des études, doit être incluse dans l'évaluation. Cette description permet aux lecteurs d'évaluer l'exhaustivité de la recherche effectuée, la pertinence du travail pour leurs propres questions, et permet de vérifier la reproductibilité des résultats.

Revue systématique de littérature ou lignes directrices existantes

La première étape de la recherche vise l'identification de revues systématiques de littérature ou de lignes directrices de traitement existantes. Quelques exemples de sources de revues systématiques de littérature sont donnés au tableau I.

Tableau I : Exemples d'organismes menant des revues systématiques de littérature

Nom de l'organisme	Accès à l'information*
ACP journal club	www.acpj.org/?hp (abonnement requis)
Collaboration Cochrane (Database of systematic reviews)	www.cochrane.org/reviews/clibintro.htm (abonnement requis)
National Institute for Clinical Excellence (NICE, Grande-Bretagne)	www.nice.org.uk
Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS)	www.ccohta.ca
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, Écosse)	www.sign.ac.uk

*Les liens ont été vérifiés en date de 2004-12-27.

Medline, avec les limites correspondantes intégrées à l'engin de recherche, peut également être utilisée pour la recherche de revues systématiques ou de lignes directrices. Des filtres de recherche Medline sont aussi disponibles auprès, entre autres, du Health Information Research Unit de l'Université McMaster en Ontario et du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)^{4,5}. Les filtres de recherche sont des stratégies de recherche pré-testées permettant de localiser, pour une base de données spécifique, les études d'un même type. Par exemple, il existe des filtres de recherche pour les études randomisées, les études économiques et autres types d'études.

Les revues systématiques ou lignes directrices doivent être lues avec un œil très critique. Une revue des évidences, présentée dans le cadre du congrès Cochrane en 2004, illustre bien les lacunes fréquemment retrouvées, telles que absence de recherche systématique de litté-

ture ou recherche déficiente, aucune mention de conflits d'intérêts potentiels, aucune gradation des niveaux d'évidence et recommandations basées sur les opinions et non sur les évidences⁶.

Le tableau II présente quelques outils pour l'évaluation de revues systématiques et de lignes directrices. La base de données DARE contient des sommaires de revues systématiques de littérature critiquées. Le groupe SIGN propose une grille pour l'évaluation d'une revue systématique de littérature ou d'une méta-analyse, qui n'est cependant pas disponible en français. Le groupe Appraisal of Guidelines Research & Evaluation (AGREE) propose, quant à lui, une grille pour l'évaluation de lignes directrices^{7,8}, qui est disponible en français.

Tableau II : Exemples d'outils pour la critique de revues systématiques et de lignes directrices

Nom de l'organisme	Accès à l'information*
Centre for reviews and dissemination (CRD); Database of abstracts of reviews of effects (DARE)	www.york.ac.uk/inst/crd/darehp.htm
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html
Appraisal of Guidelines Research & Evaluation (AGREE)	www.agreecollaboration.org/pdf/fr.pdf

*Les liens ont été vérifiés en date de 2004-12-27.

Recherche utilisant les bases de données électroniques

Medline

Medline est l'une des bases de données de la United States National Library of Medicine's (NLM). Elle contient plus de 12 millions de références provenant de plus de 4 800 revues, 88 % des articles indexés étant en langue anglaise. La base de données Medline est accessible gratuitement par l'intermédiaire de PubMed ou, pour de nombreux hôpitaux, par Ovid avec un abonnement. Une recherche Medline à partir de PubMed ou de Ovid donne habituellement des résultats légèrement différents. La principale différence entre les deux recherches Medline est le fait que PubMed applique automatiquement la fonction *Explode* lors de l'entrée d'un terme MeSH alors que l'option doit être choisie dans Ovid. Une autre explication réside dans le fait qu'une recherche dans PubMed inclut automatiquement le terme sous sa forme MeSH et text word, ce qui n'est pas fait automatiquement dans Ovid.

La fonction *Related Articles* du site PubMed est particulièrement efficace pour le repérage d'articles semblables aux articles identifiés comme étant pertinents au travail en cours. Les articles semblables sont affichés par PubMed par ordre de similitude avec l'article original. La similitude est déterminée par un algorithme déterminant

la fréquence d'apparition des mots communs aux articles comparés. La recherche donne de multiples résultats, habituellement très pertinents pour les premiers. Il est toutefois impossible d'indiquer un nombre de références qui devraient être révisées (ex. : les 20 premières seulement sont pertinentes), les résultats étant très différents d'un article à l'autre.

PubMed donne également accès à des références non encore indexées (termes MeSH non assignés), ce qui permet d'être averti tôt de la parution d'un article. Pour obtenir l'équivalent dans Ovid, la base de données à sélectionner est : Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations. Pour que la stratégie de recherche identifie ces articles, on doit s'assurer d'entrer les termes en format texte (extension .mp dans Ovid) et non MeSH.

Embase

Embase est la forme électronique de Excerpta Medica, une base de données publiée par Elsevier Science. Embase contenait près de 9,5 millions de références en janvier 2004, provenant de plus de 4 600 revues, 90 % des articles indexés étant en langue anglaise. Les avantages de Embase sont, entre autres, une bonne couverture des journaux de l'Europe de l'Ouest et de la littérature portant sur les produits pharmaceutiques.

La principale limite à l'utilisation de Embase est le coût élevé de l'abonnement, qui fait que plusieurs hôpitaux n'y sont pas abonnés.

Recherche effectuée à l'aide de Medline et de Embase

Les auteurs du *Cochrane Reviewers' Handbook* recommandent d'effectuer une recherche à la fois dans Medline et dans Embase, puisque des recherches ont démontré que les études pertinentes se retrouvaient dans les deux bases de données dans 10 % à 75 % des cas selon le sujet étudié⁹. Une étude plus récente démontre, pour une recherche effectuée en 1999, que 64 % des références pertinentes se retrouvaient dans les deux bases de données pour les sujets d'ostéoporose, de douleurs au bas du dos et d'arthrite rhumatoïde¹⁰. Embase a permis d'identifier 90 % des études pertinentes tandis que Medline en avait identifié 77 %.

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)

La base de données CCTR du groupe Cochrane est créée à partir de recherches exhaustives de Medline et de Embase ainsi que par une revue « à la main » de périodiques par les divers Collaborative Review Groups (CRG) de Cochrane. La base de données est incluse dans Cochrane Library et est accessible à partir de Ovid par abonnement. Comme son nom l'indique, elle ne contient que des références d'études contrôlées ou randomisées.

Certains auteurs ont démontré que la base de données CCTR du groupe Cochrane est la source la plus complète d'études randomisées ou contrôlées^{11,12}. De plus, le nombre limité d'enregistrements (350 000 en janvier 2003 contre plus de 12 millions pour Medline) et la restriction aux études randomisées ou contrôlées mènent à l'identification d'un nombre limité de références très pertinentes, ce qui assure une recherche efficiente⁹.

Une recherche utilisant les termes MeSH peut être réalisée dans CCTR, mais alors seulement les références provenant de Medline seront identifiées. L'ajout des termes en format texte (*text word*, .mp) permet d'identifier les références provenant des autres sources telles que Embase ou des groupes CRG de Cochrane.

Fonction Selective dissemination of information (SDI)

Cette fonction est particulièrement intéressante pour des travaux demandant plusieurs mois à réaliser ou qui doivent être répétés dans le temps. La recherche initiale doit souvent être mise à jour avant la finalisation du travail afin de s'assurer qu'un nouvel article n'a pas été publié entre-temps.

Les fonctions SDI permettent d'effectuer automatiquement, lors de la mise à jour de la base de données, une recherche mise en mémoire au préalable. Seulement les nouvelles références, ajoutées depuis la dernière recherche, seront affichées. Le résultat de la recherche peut être expédié automatiquement par courriel. PubMed offre cette fonction sous l'appellation Cubby et Ovid, sous AutoAlert SDI Searches.

Transfert des résultats à un logiciel de gestion des références

On ne saurait trop insister sur l'importance d'un logiciel pour la gestion des références. Une recherche élargie dans les bases de données électroniques produit un nombre considérable d'abrévés à réviser et à gérer. L'utilisation d'un logiciel permet de classer les articles selon de multiples critères, de documenter les raisons d'exclusion et évite d'avoir à réécrire les références avec le risque d'erreur associé. Plusieurs logiciels sont disponibles, les plus connus étant Reference Manager, EndNote et ProCite.

Revue des abrégés présentés lors de congrès majeurs pertinents

Les résultats d'études importantes sont habituellement présentés lors des congrès, soit sous forme de présentations orales, d'affiches ou encore d'abrévés. Bien qu'elles ne soient pas officiellement publiées au moment de la recherche, ces données sont importantes et changent souvent l'orientation de la pratique et des études cliniques subséquentes.

Une revue systématique d'études ayant analysé la publication complète (suivi minimum de deux ans) de résultats initialement présentés en abrégés démontre que seulement 47 % des données présentées dans les congrès sont publiées par la suite comme article complet¹³. La médiane dans onze études du temps médian à la publication était de 17 mois avec une étendue de 9 à 29 mois, et la moyenne dans neuf études du temps moyen à la publication de 21 mois (avec une étendue de 12 à 32 mois). Une faible association (RR = 1,19; IC 95 % 1,05 à 1,35) a été démontrée entre la publication et les études présentant des résultats positifs.

Une analyse de la publication complète d'études randomisées présentées lors d'un congrès majeur d'oncologie a démontré un taux de publication à cinq ans de 74 %¹⁴. Les auteurs ont observé une variation significative relativement à la publication : 81 % pour les études démontrant une différence entre les deux bras comparativement à 68 % pour les études avec des différences non significatives. Le temps médian entre la présentation et la publication était de 2,7 ans.

Les abrégés sont rarement indexés dans les banques de données comme Medline. Il devient donc pertinent d'effectuer des revues des comptes rendus de conférences, des cd-rom remis lors des congrès (qui contiennent souvent des présentations orales détaillées et des affiches avec plus de données que le simple abrégé) et des sites web officiels des congrès majeurs et pertinents.

Revue « à la main » des périodiques pertinents

La méthode de revue à la main recommandée et utilisée par le groupe Cochrane ne se limite pas à une lecture de la table des matières, mais consiste en une revue complète du contenu d'un périodique^{9,15}.

Une stratégie de recherche d'études randomisées à l'aide de Medline comparée à une revue papier de 22 périodiques spécialisés du domaine de la santé en Grande-Bretagne a été publiée récemment¹⁵. Un nombre important (252 sur 714, soit 35 %) d'études admises n'étaient pas incluses dans la base de données Medline. Quarante-vingt-douze pour cent (92 %) de ces études étaient des abrégés de congrès ou faisaient partie de suppléments de journaux.

La revue à la main des périodiques est l'une des étapes de la recherche de littérature demandant le plus de ressources humaines. La base de données CCTR contient les références des études randomisées et contrôlées une fois la revue dépouillée par le groupe Cochrane.

Base de données des études en cours ou complétées

L'information sur les études en cours peut s'avérer très intéressante, particulièrement pour faire un suivi des

points litigieux. Cette information, comme pour les résultats d'études complétées mais non publiées, est particulièrement difficile à trouver^{16,17}.

La base de données ClinicalTrials.gov développée par la Food and Drug Administration (FDA) et la National Library of Medicine aux États-Unis est souvent mentionnée comme exemple de répertoire d'études¹⁷. Le registre ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trials Number) est également un exemple de base de données pour les études randomisées contrôlées. Pour le domaine de l'oncologie, le site Physician Data Query (PDQ) du National Cancer Institute est particulièrement intéressant. Les liens vers quelques exemples de bases de données d'études sont indiqués au tableau III.

Tableau III : Exemples de bases de données d'études en cours ou complétées

Nom de l'organisme	Accès à l'information*
ClinicalTrials.gov	www.clinicaltrials.gov
Registre ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trials Number)	www.controlled-trials.com
National Cancer Institute (NCI); Physician desk Query (PDQ)	www.nci.nih.gov/clinicaltrials

*Les liens ont été vérifiés en date de 2004-12-27.

Certains événements de l'année 2004 ont créé un intérêt renouvelé pour la création d'une base de données où les études cliniques seraient enregistrées avant ou lors du recrutement des premiers patients¹⁸. Les éditeurs membres de l'International Committee of Medical Journal Editors (NEJM, JAMA, CMAJ...) ont annoncé que la publication d'une étude, dont le recrutement commencera après le 1^{er} juillet 2005, sera conditionnelle à son enregistrement dans une base de données publique répondant à certains critères¹⁹.

Recherche spécifique dans des domaines particuliers

Références générales

La recherche de littérature dans certains domaines comme la tératologie, la néonatalogie et la pédiatrie peut parfois poser problème, puisque les populations concernées sont habituellement moins étudiées que la population adulte. Certaines références générales comportent des sections particulières à ces domaines et doivent être consultées d'abord afin d'obtenir l'information de base (ex. : section portant sur les doses pédiatriques et sections sur la grossesse et l'allaitement dans AHFS Drug Information et dans le système Drugdex de Micromedex Health Care Series). D'autres références un peu plus spécialisées dans ces domaines fournissent habituellement une information plus pertinente pour l'utilisation en clinique (ex. : Pediatric Dosage Handbook pour la pédi-

trie; Drugs in Pregnancy and Lactation (incluant ses mises à jour) et Medications and Mother's Milk, pour la grossesse et l'allaitement)²⁰⁻²². Certaines sections de la base de données Micromedex Health Care Series offrent de l'information complémentaire qui ne doit pas être négligée (ex. : section Therapeutic Uses dans le système Drugdex pour les utilisations non approuvées en pédiatrie; les bases de données du système Reprorisk (Teris et Reprotox) pour les données disponibles sur la grossesse et l'allaitement).

Bases de données électroniques

Pour la pédiatrie, la recherche dans la base de données Medline par le biais de Ovid devrait d'abord être faite en la limitant à la catégorie « All child 0-18 years old ». La recherche devrait ensuite être répétée en croisant les résultats avec, par exemple, les termes tronqués « pedia-tr\$.mp », « child\$.mp » et « neonate\$.mp », selon les besoins de la recherche (en utilisant l'opérateur booléen « or » pour obtenir tous les articles pertinents). La bibliographie finale devrait être obtenue en additionnant les résultats de ces deux méthodes (puisqu'elles ne sont pas équivalentes à 100 %), en utilisant ici encore l'opérateur booléen « or ». Pour les données sur la grossesse ou l'allaitement, la recherche dans la base de données Medline peut se faire par le biais de Ovid en utilisant, selon les besoins, les termes « pregnancy.mp », « teratology.mp OR teratogen.mp OR teratogen/ » et « lactation.mp », en employant ici encore l'opérateur booléen « or » pour maximiser les résultats de la recherche.

Contacts auprès de l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique constitue également une source d'information par l'intermédiaire des représentants pour les indications approuvées et par le biais de l'information médicale pour les indications non approuvées. Comme pour les autres sources d'information, le jugement critique de la littérature est de mise. Le site web « clinicalstudyresults.org » de The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) peut également être consulté pour trouver de l'information publiée et non publiée sur les études complétées par les compagnies membres de l'association²³.

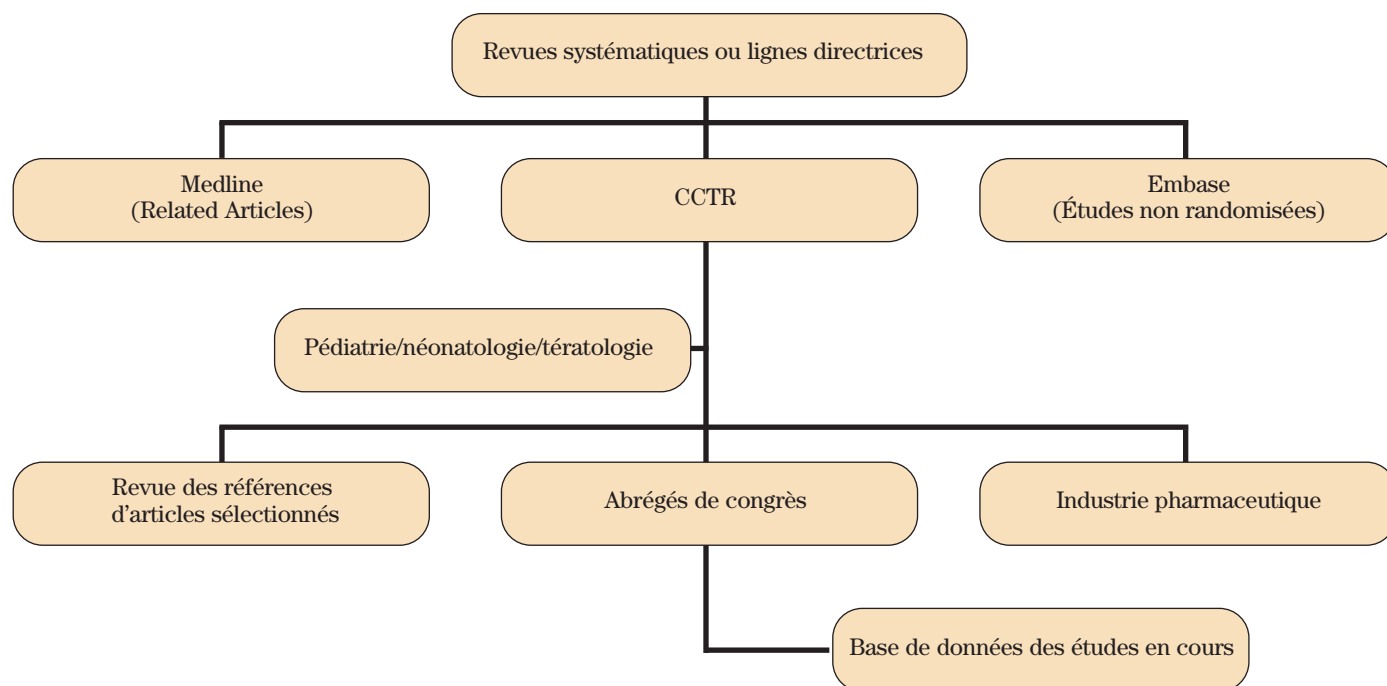
Discussion

Le nombre de nouvelles références ajoutées quotidiennement à Medline est de 1 500 à 3 500, ce qui illustre bien le défi de se tenir à jour sur un sujet donné. Les sources d'information pour les pharmaciens sont diverses et complémentaires, et le temps limité exige d'établir les priorités des stratégies de recherche.

Les suggestions (schématisées à la figure 1) présentées dans cet article représentent, de façon générale, les stratégies de recherche utilisées actuellement par le PGTM. Elles ont grandement évolué au cours des premiers douze mois de l'existence du programme et sont appelées à être modifiées constamment avec le développement des nouveaux outils de recherche.

L'identification et, de façon encore plus importante, l'évaluation critique de revues systématiques et de lignes

Figure 1: Représentation schématique des diverses sources d'information



directrices constituent une première étape incontournable. La recherche peut se terminer rapidement si l'on trouve une revue de qualité, récente, qui répond à notre question.

Au chapitre des bases de données électroniques, une revue d'études ayant évalué la capacité d'une recherche Medline à identifier les études randomisées montre, qu'en moyenne, seulement 51 % (étendue 17-82 %) des études sont identifiées²⁴. Il apparaît important de ne pas limiter la recherche à Medline et d'aller chercher des sources d'information complémentaires.

Dédiée aux études contrôlées ou randomisées, la base de données CCTR semble incontournable, d'autant qu'elle offre un nombre limité de résultats habituellement très pertinents.

Quant à Embase, son coût élevé en complique l'accès. Une étude a démontré que, pour l'identification d'études incluses dans un échantillon de revues systématiques du groupe Cochrane, la recherche effectuée à partir d'Embase, faisant suite à celle de CCTR et de Medline, a permis de repérer seulement six études (0,8 %) non identifiées au préalable¹¹. Lorsque la recherche vise l'identification d'études randomisées ou contrôlées, il apparaît raisonnable de ne pas utiliser Embase.

Deux raisons justifient l'effort de révision des abrégés de congrès : le temps écoulé (1,5 à 3 ans) avant la publication complète et les évidences démontrant que les études positives sont plus souvent publiées que les études négatives. Ne pas tenir compte des données publiées lors de congrès pourrait entraîner un biais de sélection et affecter la validité des revues effectuées. Par contre, l'information est très limitée et, comme elle n'est pas encore publiée, il est essentiel de ne pas soutenir l'ensemble de sa recherche par ces références.

Plusieurs études démontrent qu'une revue à la main des périodiques adéquats permet d'identifier des études pertinentes que la recherche sur une base de données n'avait pas trouvées. Une telle revue demande, par contre, beaucoup de ressources et ne semble pas efficiente si l'on utilise CCTR et que l'on révise les abrégés de congrès.

Il existe, bien entendu, de nombreuses autres bases de données, certaines très spécifiques à un champ thérapeutique, d'autres d'intérêt plus général. L'objectif de cet article n'était pas de les décrire toutes, mais certaines d'entre elles méritent tout de même notre attention, notamment celles présentant des données non incluses dans d'autres bases plus courantes et pertinentes dans des domaines plus particuliers, comme la pédiatrie, la néonatalogie et la tératologie.

Conclusion

Les sources d'information sont multiples, et le temps est une denrée précieuse. La recherche de documentation doit être efficiente et permettre de recueillir la majorité

des évidences représentatives de l'ensemble de l'information pertinente.

Pour toute correspondance :

Benoît Cossette

Département de pharmacie

Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Hôpital Fleurimont

3001, 12^e Avenue Nord

Sherbrooke (Québec) J1H 5N4

Courriel : bcossette.chus@ssss.gouv.qc.ca

Téléphone : (819) 346-1110

Télécopieur : (819) 820-6447

La méthodologie présentée dans l'article résulte des travaux de tous les pharmaciens membres du Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments dont les auteurs font partie de même que des pharmaciens suivant :

Nathalie Boudreau, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Céline Dupont, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne au Centre universitaire de santé McGill.

Sylvie Desgagné, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne au Centre hospitalier universitaire de Québec.

Gaston Fortier, B. Pharm., M. Sc., pharmacien au Centre hospitalier universitaire de Québec.

Benoît Rouleau, B. Pharm., M. Sc., pharmacien au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Hélène Roy, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne au CHU Sainte-Justine.

Martin Turgeon, B. Pharm., M. Sc., pharmacien au Programme de gestion thérapeutique des médicaments du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

Abstract

Objective : Describe the different information resources used by pharmacists when performing a literature search for the Program of therapeutic management of medications.

Data analysis : The first search strategy is to identify systematic reviews or published treatment guidelines and evaluate them. Electronic databases used are MedLine and CCTR. Embase is an interesting database but access is limited due to its cost. Research tools such as "Related Articles" of PubMed and the services of "Selective Dissemination of Information" can facilitate the search strategy. Abstracts summaries should be used due to the delay of publication of the article.

Conclusion : Data resources are multiple and time is an important factor. Search strategies should be efficient to find the majority of evidences on the subject being treated.

Key words : Systematic reviews, Medline, Embase, CCTR, abstracts.

Références

1. Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. Formulating the problem. Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2 [updated March 2004]. Section 4. <http://www.cochrane.org/resources/handbook/index.htm> (site visité le 28 décembre 2004).
2. McKibbon A, Hunt D, Richardson WS et coll. Finding the evidence. In : Guyatt G, Rennie D, eds. Users' Guides to the Medical Literature : A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. Chicago : AMA Press; 2002:13-47.
3. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Asking answerable clinical questions. In : Evidence-Based Medicine How to Practice and Teach EBM (Second Edition). Toronto : Churchill Livingstone; 2000.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. www.sign.ac.uk/methodology/filters.html (site visité le 27 novembre 2004).
5. Health Information Research Unit. hiru.mcmaster.ca/hedges/indexhiru.htm (site visité le 27 novembre 2004).
6. Moyer VA. Bridging the gap from evidence to clinical practice guidelines (Colloquium Cochrane, Ottawa, octobre 2004; cochrane.mcmaster.ca/ott-colloquium.asp) (site visité le 27 décembre 2004).
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annex.html (site visité le 17 janvier 2005).
8. Appraisal of Guidelines Research & Evaluation. www.agreecollaboration.org/translations/index.php?lang=fr (site visité le 17 janvier 2005).
9. Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. Locating and selecting studies for reviews. Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2 [updated March 2004]. Section 5. <http://www.cochrane.org/resources/handbook/index.htm> (site visité le 28 décembre 2004).
10. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Homik J, Dorgan M, Ramos-Remus C. Identifying Clinical Trials in the Medical Literature with Electronic Databases : MEDLINE Alone Is Not Enough. Controlled Clinical Trials 2000;21:476-87.
11. Royle P, Milne R. Literature searching for randomized controlled trials used in Cochrane reviews : rapid versus exhaustive searches. International journal of technology assessment in health care 2003;19:591-603.
12. Dickersin K, Manheimer E, Wieland S, Robinson KA, Lefebvre C, McDonald S. Development of The Cochrane Collaboration's Central Register of Controlled Clinical Trials. Eval Health Prof 2002;25:38-64.
13. Scherer R, Langenberg P. Full Publication of results initially in abstracts (Cochrane Methodology Review). In : The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester UK : John Wiley & Sons, Ltd.
14. Krzyzanowska MK, Pintilie M, Tannock IF. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. JAMA 2003;290:495-501.
15. Hopewell S, Clarke M, Lusher A, Lefebvre C, Westby M. A comparison of handsearching versus MEDLINE searching to identify reports of randomized controlled trials. Statistics in Medicine 2002;21:1625-34.
16. Dickersin K, Rennie D. Registering Clinical Trials. JAMA 2003;290:516-23.
17. Steinbrook R. Public Registration of Clinical Trials. N Engl J Med 2004;351:315-7.
18. Rennie D. Trial registration : a great idea switches from ignored to irresistible. JAMA 2004;292:1359-62.
19. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA et coll. Clinical trial registration : a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. CMAJ 2004;171:606-7.
20. Takemoto C, Hodding H, Kraus D. Pediatric Dosage Handbook. Hudson : Lexi-Comp; 2004.
21. Hale T. Medications and mother's milk. 11th ed. Amarillo : Pharmasoft Publishing; 2004.
22. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. 6th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
23. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). New Database Provides Doctors and Patients Unprecedented Access to Clinical Study Information for Marketed Medicines. www.phrma.org/mediaroom/press/releases/07.09.2004.1063.cfm (site visité le 28 décembre 2004).
24. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Systematic Reviews : Identifying relevant studies for systematic reviews. BMJ 1994;309:1286-91.

À la recherche d'un logiciel de détection d'interactions médicamenteuses

Melissa Deschênes

Résumé

La détection d'interactions médicamenteuses fait partie des tâches et des responsabilités quotidiennes du pharmacien. Pour ce faire, les ressources appropriées doivent être disponibles. Au département de pharmacie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), le système de détection d'interactions médicamenteuses présente des lacunes. Or, l'identification inadéquate des interactions médicamenteuses peut engendrer des conséquences importantes chez les patients telles qu'un prolongement de la durée du séjour à l'hôpital ou même le décès. Une détection automatique et pertinente des interactions médicamenteuses peut aider à prévenir de façon plus efficace la survenue des effets indésirables. Un logiciel de détection d'interactions médicamenteuses approprié doit répondre à plusieurs critères. À l'aide de cet article, le département de pharmacie du CHUM et ceux des autres centres hospitaliers seront mieux outillés lors de la sélection d'un logiciel de détection d'interactions médicamenteuses. Les pharmaciens doivent en tout temps demeurer conscients des limites d'un tel système.

Introduction

La détection d'interactions médicamenteuses fait partie des tâches et des responsabilités quotidiennes du pharmacien¹. Non seulement doit-il les détecter, mais il doit aussi intervenir en conséquence auprès du prescripteur¹. Dans un département de pharmacie d'un établissement de santé où le débit quotidien de transactions est élevé, cette tâche devient rapidement lourde sans l'aide d'un logiciel de détection d'interactions médicamenteuses (LDIM). Compte tenu du développement continu de nouvelles molécules, de l'abondance de la documentation scientifique et des protocoles de recherche, les pharmaciens doivent posséder les connaissances et avoir recours aux ressources appropriées afin d'identifier les interactions médicamenteuses potentielles, d'en juger la pertinence clinique et de procéder à une intervention adéquate auprès du prescripteur².

Problématique

Au département de pharmacie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), on a recours au progiciel du dossier pharmacologique Meditech® pour la détection des interactions médicamenteuses. Quelques pharmaciens sont responsables de procéder manuellement à la mise à jour de la banque de données des interactions entre les médicaments. Ainsi, les interactions détectées par le progiciel dans les dossiers-patients sont évaluées au préalable par un pharmacien. Ce type de système de détection d'interactions est accompagné de nombreux désavantages. Tout d'abord, la banque d'interactions médicamenteuses est incomplète et les mises à jour sont en retard sur les rapports de nouvelles interactions et la commercialisation de nouvelles molécules. Le pharmacien au service de soutien ne peut s'y fier complètement et doit souvent pousser son analyse plus loin en utilisant un second logiciel et en procédant manuellement de manière ponctuelle à la saisie des médicaments potentiellement incriminés (par exemple : Drug-REAX®MD de MICROMEDEX). Cette démarche prend du temps et augmente les risques d'erreurs et d'omissions. Puisque le débit quotidien de prescriptions est élevé, cette démarche ralentit le service de soutien de la pharmacie et augmente le délai de distribution des médicaments aux patients. Un faux sentiment de sécurité résultant de l'utilisation d'un tel progiciel peut s'installer chez les pharmaciens. Conséquemment, une interaction médicamenteuse cliniquement significative non détectée par le progiciel peut passer inaperçue. L'identification inadéquate d'interactions médicamenteuses peut avoir des conséquences importantes chez les patients telles qu'un prolongement du séjour à l'hôpital ou même le décès³. La plupart des pharmaciens de notre centre hospitalier sont insatisfaits

Melissa Deschênes, B. Pharm., est candidate à la maîtrise, résidente en pharmacie au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.



MERCK FROSST

Découvrir toujours plus

Vivre toujours mieux.

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

du rendement du progiciel de détection d'interactions médicamenteuses en place.

Résolution de la problématique

Des LDIM sont disponibles sur le marché depuis plus de 20 ans⁴. Une détection automatique des interactions médicamenteuses par un logiciel peut prévenir de façon plus efficace les effets indésirables liés à celles-ci^{5,6}. En effet, la documentation rapporte que l'utilisation d'un tel logiciel peut contribuer à une diminution importante des effets indésirables reliés aux médicaments⁷. Les LDIM sont maintenant largement disponibles, et plusieurs fournisseurs informatiques sont même en mesure de développer un outil similaire dans leur progiciel de pharmacie⁵.

Il existe deux types de LDIM, soit ceux qui contiennent des interactions médicamenteuses documentées dans la littérature scientifique et ceux qui font des prédictions d'interactions potentielles en se basant sur différents types de données telles que des résultats de laboratoire ou des données in-vitro^{3,5}. Dans notre contexte de pratique, c'est le premier type qui nous intéresse. Un logiciel peut faire la détection d'interactions médicamenteuses de deux façons: 1- en prenant une « photo » du dossier et en identifiant les interactions détectées (ceci peut se faire à n'importe quel moment), 2- lors de la saisie d'un nouveau médicament au dossier-patient lorsque le médicament peut interagir avec un autre médicament déjà actif au dossier (dans ce cas, la détection se fait seulement à la saisie du nouveau médicament dans le dossier-patient)⁴. Plusieurs facteurs sont importants à considérer lors de la sélection d'un LDIM⁸. Préalablement à la sélection, il est recommandé d'obtenir de la part du fournisseur une liste des usagers afin d'évaluer leur niveau de satisfaction⁸. Le fournisseur doit offrir une capacité d'interface entre son LDIM, non seulement avec le progiciel pharmacie en place, mais aussi avec d'autres dans l'éventualité d'une mise à jour de son progiciel pharmacie ou d'un changement de fournisseur⁵. La mise à jour de la banque de données doit être facile et effectuée sur une base régulière (environ quatre fois par année ou plus, selon la fréquence de mise à jour du fournisseur)^{5,8}. Lors de l'évaluation de la mise à jour d'un LDIM, il est essentiel de savoir quel est le délai prévu entre la publication d'une nouvelle interaction par les organismes gouvernementaux ou son rapport dans la documentation scientifique et son ajout à la banque de données par le fournisseur du LDIM. Il est aussi important de connaître la capacité de stockage d'information et le temps de réponse du LDIM afin qu'il ne soit pas dépassé lors de l'ajout de nouvelles informations au cours du temps⁵. Le LDIM doit être facile à utiliser, efficient, pertinent au milieu de pratique et doit pouvoir guider le pharmacien dans sa décision clinique⁹. L'acheteur devrait avoir l'option de retourner le logiciel si la satisfaction du département de pharmacie n'est pas atteinte⁸. Les avantages et les inconvénients de chaque système ainsi que les besoins spécifiques du centre hospitalier doivent être considérés en fonction du prix du logiciel⁸.

Le LDIM doit offrir une gestion du niveau de gravité des interactions. Par exemple, des auteurs utilisent une échelle à trois niveaux, le niveau 1 représentant les interactions de plus haute gravité et le niveau 3, celles de plus faible gravité. La définition du niveau doit être basée sur l'information fournie par les fabricants des médicaments, les agences gouvernementales (par exemple : Santé Canada, Food and Drug Administration), la documentation primaire et les ouvrages spécialisés⁴. Le niveau de gravité prédéfini par le logiciel doit être modifiable au besoin. La présentation des interactions médicamenteuses devrait se faire d'abord selon la gravité de l'interaction plutôt que selon le degré d'évidence dans la documentation scientifique⁴. Certains LDIM offrent une détection qui tient compte à la fois du niveau de gravité et de la probabilité que l'interaction médicamenteuse survienne⁹. Ceci n'est pas recommandé, puisque la mesure d'une interaction médicamenteuse potentiellement fatale mais rarement rapportée sera faible et que le pharmacien risque de l'omettre⁹. De plus, le LDIM doit permettre l'ajout d'interactions médicamenteuses non définies dans la banque de données⁴. Le cas échéant, un plan de révision et de mise à jour régulière des ajouts à la main doit être instauré⁹.

Il est souhaitable que le LDIM permette de définir les niveaux des interactions qui seront détectés selon les besoins des usagers; par exemple, les interactions détectées de façon automatique par le logiciel pourraient se limiter aux interactions de niveaux 1 et 2 (niveaux requérant habituellement une intervention de la part du pharmacien). Ceci permettrait d'éviter la détection d'un trop grand nombre d'interactions médicamenteuses et la désensibilisation du pharmacien à ces messages⁴. Le phénomène de désensibilisation peut survenir à la suite de deux événements principaux, soit la détection fréquente d'interactions médicamenteuses peu ou pas significatives, soit compte tenu de la charge de travail et des délais requis pour assurer la dispensation des médicaments dans un délai donné⁴.

Outre la détection des interactions en ligne lors de la mise à jour d'un dossier-patient, on doit aussi être en mesure de procéder à la revue systématique d'un dossier et à la détection de l'ensemble des interactions, quel que soit leur niveau de gravité⁴. L'interprétation de la pertinence clinique d'une interaction médicamenteuse peut varier d'un clinicien à l'autre⁶. Il peut être difficile de déterminer les interactions dont la détection automatique est peu pertinente au sein d'un département de pharmacie. L'évolution des connaissances va sans doute contribuer à préciser les critères menant à la détection des interactions cliniquement significatives⁶.

Dans la documentation, on suggère que le LDIM soit en mesure de présenter l'information pertinente à deux niveaux⁹. Le premier niveau doit fournir suffisamment d'information au pharmacien afin d'identifier la pertinence (par exemple : le LDIM indique la gravité potentielle

Tableau I : *Éléments qu'un LDIM doit fournir lors de l'affichage de deuxième niveau d'une interaction médicamenteuse potentielle et la comparaison de trois LDIM⁶*

	Medi-Span*	Rx Vigilance*	First Data Bank*
Niveau de gravité de l'interaction	+	+	+
Début d'action (« onset »)	+	+	+
Mécanisme de l'interaction	+	+	+
Niveau de documentation	+	+	+
Comment gérer l'interaction	parfois	+	+
Cas de patients ayant subi l'interaction	+	parfois	+
Autres médicaments apparentés (effet de classe ou particulier au médicament en question)	+	+	+
Références	+	+	+

*Information fournie par les détaillants

Tableau II : *Coûts de certains LDIM*

	Medi-Span*	Rx Vigilance*	First DataBank*
Coût d'acquisition (licence)	N/A	1 000 \$ CA	N/A
Coût annuel	24 460 \$ US pour un CH de 1 200 lits (coût basé sur le nombre de lits)	500 \$ CA pour le 1 ^{er} ordinateur 100 \$ CA pour chaque ordinateur supplémentaire	24 600 \$ US pour un CH de 750 lits (coût basé sur le nombre de lits)

*Information fournie par les détaillants

de l'interaction, sa probabilité, les actions possibles)⁹. L'affichage d'une information succincte de première intention a pour but d'assurer une signalisation optimale et efficace afin d'éviter que les pharmaciens ne les ignorent³. Le deuxième niveau d'information, plus détaillé et de seconde intention, a pour objectif de guider la prise de décision clinique du pharmacien (voir Tableau I)^{9,10}. La conduite à suivre suggérée par le LDIM doit être modifiable afin de personnaliser les interventions à faire qui sont particulières au centre hospitalier⁴. L'intervention faite par le pharmacien pour régler le problème d'interaction médicamenteuse doit pouvoir être inscrite au dossier-patient afin que les autres pharmaciens ayant recours au dossier soient au courant de cette intervention⁴. On doit aussi pouvoir inscrire si le patient était déjà stabilisé à la maison avec la combinaison médicamenteuse en question, ce qui ne requiert pas une intervention du pharmacien⁴. Le LDIM devrait permettre la consultation et l'impression d'un résumé de l'effet de l'interaction médicamenteuse afin de le joindre au dossier-patient à l'unité de soins ou de l'expédier au prescripteur⁴. Le LDIM doit permettre au pharmacien de modifier le contenu du résumé afin de personnaliser l'interprétation en tenant compte du dossier du patient. De plus, l'établissement devrait statuer sur l'obligation de conserver et d'archiver ce type d'information lors du congé du patient.

Il est souhaitable que les médicaments hors formulaire soient codés dans le système informatique de la pharmacie afin que le logiciel puisse les inclure dans son analyse du dossier⁴. Malheureusement, ceci n'est pas souvent fait, afin de décourager les pharmaciens de servir des médica-

ments hors formulaire⁴. Le LDIM doit détecter les interactions entre des médicaments actifs au dossier (la détection d'interactions impliquant un médicament qui a été cessé au dossier-patient est non pertinente à moins qu'on procède à une revue systématique du dossier, pour des fins de recherche notamment)⁴. Le LDIM doit aussi pouvoir détecter des duplications de thérapie⁸. Certains LDIM vont également émettre un signal lorsque la dose d'un médicament ne se retrouve pas dans l'intervalle thérapeutique reconnu, ce qui peut aussi faire économiser du temps au pharmacien œuvrant au service de soutien⁴. Parfois ces systèmes peuvent aussi nous renseigner sur le coût d'acquisition des médicaments⁴.

Le LDIM devrait bloquer suffisamment les transactions dans les dossiers-patients afin de prévenir qu'une combinaison médicamenteuse avec un potentiel d'interaction « très significatif » (niveau 1) soit servie par la pharmacie⁴. Si la personne à la saisie des ordonnances oublie ou ignore un message du LDIM, celui-ci devrait réapparaître lors de la validation de l'entrée d'ordonnances qui sont faites par un pharmacien⁴. Si la validation des ordonnances par le pharmacien se fait à l'écran, les interactions de niveaux 1 et 2 devraient réapparaître au moment de la validation⁴. Idéalement, le LDIM devrait considérer les paramètres spécifiques du patient lors de la signalisation d'une interaction médicamenteuse potentielle (ex. : IECA + supplément de potassium : signaler un message de plus haute gravité chez les patients avec une créatinine supérieure à la normale par rapport aux patients avec une fonction rénale normale)⁴. Dans ce cas, le LDIM est intégré à ce qu'on appelle un « système expert »⁴.

Un programme d'appréciation de la qualité pourrait être inclus avec le LDIM afin de vérifier quotidiennement la présence d'interactions de niveau 1 dans le but de s'assurer qu'une action de la part du pharmacien a été prise ou de faire une intervention rapide, le cas échéant⁴.

Enfin, mentionnons qu'une étude ayant testé des LDIM a découvert que la plupart performant de façon sous-optimale³.

Le département de pharmacie du CHUM est présentement en processus d'analyse de différents LDIM afin de trouver celui qui va répondre davantage à ses besoins. On prévoit interfacer le LDIM avec le progiciel déjà en place (Meditech®). Cette analyse est une étape ardue, d'autant plus que les particularités des trois sites du CHUM (Hôtel-Dieu, Notre-Dame et Saint-Luc) doivent être considérées.

Conclusion

Il existe des différences entre les caractéristiques des divers LDIM disponibles sur le marché⁴. On retrouve aussi une dissimilitude dans l'utilisation d'un même logiciel par différents départements de pharmacie, notamment en raison des modalités d'interface et de fonctionnement⁴. À l'aide de cet article, le département de pharmacie du CHUM et celui des autres centres hospitaliers seront mieux outillés pour la sélection d'un LDIM. Le pharmacien ne doit par contre jamais penser qu'un tel outil remplacera entièrement sa vigilance et son jugement clinique. Les pharmaciens doivent en tout temps demeurer conscients des limites de leur système de détection d'interactions médicamenteuses⁴.

Pour toute correspondance :

Melissa Deschênes

Département de pharmacie

Hôpital Saint-Luc (CHUM)

1058, rue Saint-Denis

Montréal (Québec) H2X 3J4

Téléphone : (514) 890-8008

Télécopieur : (514) 412-7382

Courriel : melissa.deschenes@umontreal.ca

Abstract

Detection of drug interactions is an important part of a pharmacist daily activity. To do so, appropriate resources should be available. At the department of pharmacy of the University of Montreal Health Center, the system for detecting drug interaction was not optimal. This article reviews on the different softwares for detecting drug interactions and makes recommendations on the best one to use.

Références

1. Bartle B. Prise en charge des interactions médicamenteuses. JCPH 2000;53:8-9.
2. Elanjian S, Gora ML, Symes LR. Methods used by pharmacy departments to identify drug interactions. Am J Hosp Pharm 1993;50:2546-9.
3. Hazlet TK, Lee TA, Hansten PD, Horn JR. Performance of Community Pharmacy Drug Interaction Software. J Am Pharm Assoc 2001;41:200-4.
4. Dalton M, Chambers G, Halvachs F. Implementing an Effective Drug Interaction Reporting Program. Hosp Pharm 1999;34:31-42.
5. Wongpoowarak W, Wongpoowarak P. Unified algorithm for real-time detection of drug interaction and drug allergy. Comput Methods Programs Biomed 2002;68:63-72.
6. Smith WD, Hatton RC, Famm AL, Baz MA, Kaplan B. Evaluation of Drug Interaction Software to Identify Alerts for Transplant Medications. Ann Pharmacother 2005;39:45-50.
7. Grissinger M. Optimizing the Use of Computer System Clinical Alerts. P&T 2002;27:593.
8. Poirier TI, Giudici R. Evaluation of Drug Interaction Microcomputer Software : Comparative Study. Hosp Pharm 1991;26:30-33,37.
9. Jankel CA, Martin BC. Evaluation of six computerized drug interaction screening programs. Am J Hosp Pharm 1992;49:1430-5.
10. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. Am J Health-Syst Pharm 2004;61:380-5.

Quelle place doit-on accorder à l'utilisation des antidépresseurs pour le traitement de la dépression majeure en pédiatrie?

Julie Grenier

Mots clés

Dépression, enfant, adolescent, traitement, antidépresseur, suicide

La dépression est une affection bio-psycho-sociale qui, sans traitement approprié, peut être invalidante et avoir de graves conséquences^{1,2}. Actuellement, jusqu'à 5 % des enfants et 8 % des adolescents rencontrent les critères de dépression majeure selon le « Children's Depression Rating Scale-Revised »². On estime les enfants de parents déprimés plus à risque de vivre un épisode dépressif. Les problèmes physiques graves, le milieu socio-économique défavorisé, la délinquance et la conduite antisociale s'ajoutent aux facteurs qui risquent d'induire la dépression chez la clientèle pédiatrique¹.

Les manifestations de la dépression en pédiatrie se distinguent parfois de celles reconnues chez l'adulte. Les enfants peinent à exprimer ce qu'ils ressentent. Les plus jeunes affichent un visage triste et de l'irritabilité. Un sentiment d'impuissance les gagne dès l'âge scolaire, puis ils deviennent pessimistes et développent de la culpabilité au début de la puberté³. Cliniquement, les enfants d'âge préscolaire peuvent se plaindre de malaises physiques ou manifester de l'anxiété de séparation. À l'école, ils peuvent éprouver des difficultés d'apprentissage ou des troubles comportementaux. De façon atypique, d'autres enfants manifestent de l'hyperactivité, sont enjoués ou refusent de dormir^{1,3}. En moyenne, un épisode dépressif non traité persiste neuf mois. Inévitablement, plus l'épisode dépressif s'allonge, plus le risque de suicide s'accroît³.

Le traitement de la dépression majeure en pédiatrie et l'utilisation des antidépresseurs ont entraîné une controverse importante. Santé Canada a émis en février dernier un avis à l'égard du potentiel de risque de suicide secondaire aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et d'autres antidépresseurs utilisés en pédiatrie⁴. En fait, aucun antidépresseur n'est approuvé au Canada dans le traitement de la dépression majeure chez les moins de 18 ans, la paroxétine est même contre-indiquée. Aux États-Unis, seule la fluoxétine a obtenu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) chez les enfants de plus de sept ans. La monographie du produit inclut tout de même une mise en garde au sujet du potentiel de suicide avec la prise de ce médicament^{5,6}. Les autres ISRS sont quand même utilisés et leurs monographies incluent la même mise en garde.

Le volume d'ordonnances d'antidépresseurs dans la population a quasiment doublé entre 1998-2003⁶. Des études ont démontré l'efficacité de certains agents, dont quelques ISRS, dans la dépression majeure en pédiatrie^{2,7}. Qu'en est-il de leur sécurité? L'innocuité questionnable des antidépresseurs justifie les préoccupations sur l'existence d'un lien de causalité entre des tentatives de suicide d'enfants et d'adolescents et la prise d'antidépresseurs. Une étude qui a comparé le taux de suicide lors de la prise d'ISRS, d'autres antidépresseurs ou d'un placebo n'a pu démontrer de lien entre les ISRS et l'augmentation du risque de suicide chez l'adulte⁸. En pédiatrie, aucune étude n'a été conçue pour mesurer cette issue.

Différents mécanismes sont proposés pour élucider la relation entre les antidépresseurs et le risque de suicide. L'inefficacité de l'agent prescrit pourrait entraîner le suicide. Les cas de suicide semblent coïncider avec l'amorce ou la fin du traitement, d'où l'importance de titrer graduellement les doses d'antidépresseurs. L'effet de l'antidépresseur, en améliorant sensiblement l'état de la personne, pourrait permettre à cette dernière d'avoir l'énergie suffisante pour passer à l'acte. Les effets indésirables ou la toxicité secondaire aux antidépresseurs sont les derniers mécanismes proposés.

La littérature actuelle reste inappropriée pour représenter adéquatement les évidences quant à l'efficacité et à l'innocuité des antidépresseurs en pédiatrie. Pour ces raisons, certaines lignes de conduite, lors de la validation des ordonnances d'antidépresseurs, sont incontournables. Lors d'une nouvelle ordonnance, le pharmacien doit s'assurer que l'enfant a été évalué adéquatement par son médecin et qu'un suivi médical est planifié. Il s'informe régulièrement de la tolérance au médicament. Une fois le traitement amorcé, le pharmacien suggère de réévaluer sa pertinence si cela ne semble pas fait d'emblée et effectue un suivi en ce qui a trait à l'apparition d'effets indésirables.

Le traitement de première intention de la dépression légère en pédiatrie demeure une approche psychosociale globale^{1,6}. Une amélioration insatisfaisante de l'état de

Julie Grenier est candidate à la maîtrise ès Science (pharmacie d'hôpital) au Centre hospitalier universitaire de Québec.

l'enfant ou sa détérioration après une période de thérapie multimodale de quatre à six semaines justifie l'introduction de la médication.

En conclusion, il est important de garder à l'esprit que la dépression majeure chez l'enfant ou l'adolescent se manifeste parfois différemment de chez l'adulte, mais qu'elle est tout aussi sérieuse. Cette condition affecte toutes les sphères de la vie de l'enfant et nécessite une intervention précoce afin de prévenir de fâcheuses conséquences.

Cet article a été rédigé dans le cadre d'un stage en information pharmaceutique au Centre d'information sur le médicament (CIM).

Pour toute correspondance :

Julie Grenier

CHUQ, site CHUL

2705, boul. Laurier

Sainte-Foy (Québec) G1V 4G2

Téléphone : (418) 641-9085

Courriel : julie.grenier.6@ulaval.ca

Références

1. Simard M., conférencière. La dépression chez l'enfant. Formation continue de l'Université Laval 2004;33:25-32.
2. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J, Gutierrez MM, Heydorn WE. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psych* 2004;161:1079-83.
3. Cloutier R, Renaud A. Psychopathologie de l'enfant. Dans : *Psychologie de l'enfant*. Brossard : Gaétan Morin Éditeur Ltée; 1990;554-556.
4. Santé Canada http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_advisories_professionals_f.html#2004.
5. The Medical Letter. Are SSRIs safe for children? *The Medical Letter* 2003;45(W1160A).
6. Therapeutics Initiative Evidence Based Drug Therapy. Antidepressant medications in children and adolescents. *Therapeutics Letter* 2004;52-54.
7. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS et coll. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder; two randomized controlled trials, *JAMA* 2003;290:1033-42.
8. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo : Analysis of FDA Reports. *Am J Psych* 2003;160:790-92.

**NIVEAU D'ANTICOAGULATION ATTEINT
CHEZ LES PATIENTS SUBISSANT
UNE PROCÉDURE D'HÉMODYNAMIE SOUS ÉNOXAPARINE**

Amélie Bouchard, résidente en pharmacie, Hôpital Laval

Problématique : Puisque les patients qui subissent une angioplastie sont à risque de développer des thrombus potentiellement mortels, ils doivent recevoir une anticoagulation adéquate. Certains médecins craignent que l'anticoagulation atteinte au moment de la procédure d'angioplastie soit insuffisante lors de l'administration d'énoxaparine.

Hypothèse : Nous croyons que lorsque les patients reçoivent moins de 4 doses d'énoxaparine, ils sont plus à risque d'avoir un anti-Xa sous-thérapeutique. Le but de cette étude est d'évaluer la proportion des anti-Xa sous-thérapeutiques (<0.6 U/ml), thérapeutiques (0.6-1.5 U/ml) et supra-thérapeutiques (>1.5 U/ml) chez les patients ayant une procédure d'hémodynamie sous énoxaparine et d'évaluer les résultats en fonction du nombre de doses reçu ainsi que du délai entre la dernière dose d'énoxaparine et la mesure d'anti-Xa (maximum 12 heures).

Méthodologie : Deux cents procédures ayant eu lieu entre le 1^{er} septembre 2003 et le 15 janvier 2005 à l'Hôpital Laval et s'étant déroulées sous énoxaparine ont été incluses à l'étude si une mesure d'anti-Xa avait été prise au moment de la procédure.

Résultats : Les anti-Xa étaient sous-thérapeutiques dans 6% des cas, alors que 82% étaient thérapeutiques et 12% supra-thérapeutiques. La proportion d'anti-Xa sous-thérapeutiques était plus importante chez les patients ayant reçu 1 dose (38%) que chez ceux ayant reçu 2 doses (5%, $p=0.0581$), 3 doses (0%, $p=0.0191$) ou 4 doses et plus (5%, $p=0.0216$). Le délai entre la dernière dose d'énoxaparine et la mesure d'anti-Xa n'avait pas d'impact sur la valeur d'anti-Xa.

Conclusion : Pour atteindre une anticoagulation adéquate, les patients doivent recevoir au moins 2 doses d'énoxaparine.

**PROPORTION DU TEMPS PENDANT LEQUEL
L'ANTICOAGULATION AVEC LA WARFARINE
SE SITUE DANS L'INTERVALLE THÉRAPEUTIQUE
EN FONCTION DE L'ADMINISTRATION
OU NON DE CHIMIOTHÉRAPIE INTRAVEINEUSE**

Andrée-Anne Jobin, B. pharm., résidente Hôtel-Dieu de Québec
Nadia Drouin, B. pharm. M.Sc., Hôtel-Dieu de Québec
Pierre Gagnon, md Hôtel-Dieu de Québec – Faculté de pharmacie
Martin Latouche, B.pharm., M.Sc Hôtel-Dieu de Québec

L'intervalle thérapeutique de la warfarine n'engendrant pas de complication hémorragique ou thrombotique est très étroit. Un contrôle adéquat de l'anticoagulation chez les patients recevant de la chimiothérapie intraveineuse est difficile puisque de nombreux facteurs peuvent faire varier l'effet de la warfarine dans cette population dont la chimiothérapie, l'alimentation variable, la dénutrition, la présence de nausées, vomissements, diarrhées ou l'utilisation d'anti-nauséeux. Le but de cette étude est de comparer le pourcentage du temps, sur un intervalle de trois mois, pendant lequel le RNI est considéré comme thérapeutique dans deux groupes recevant de la warfarine, un groupe recevant simultanément de la chimiothérapie intraveineuse, alors que l'autre non. Les patients inclus dans cette étude devaient être traités avec la warfarine entre le 1^{er} janvier 2003 et le 5 février 2005 et être suivis par le PCAT de l'HDQ. Le groupe contrôle a été constitué au hasard parmi les patients PCAT n'étant pas atteints d'un cancer. Le groupe expérimental a été formé avec des patients suivis pour le traitement d'une néoplasie par la satellite d'oncologie de l'HDQ de même que par le PCAT. Trente-six patients dans chaque groupe ont été analysés. Le temps s'est avéré thérapeutique en moyenne 72.8% du temps dans le groupe contrôle et 56.2 % dans le groupe traité avec de la chimiothérapie intraveineuse ($p=0.0006$). Le nombre de RNIs effectués par période de trente jours était respectivement de 1.9 et 5.5 ($p=0.0001$). Les patients recevant simultanément de la chimiothérapie intraveineuse et de la warfarine, malgré le fait qu'ils nécessitent un suivi plus étroit de leur anticoagulation, demeurent non-thérapeutiques dans une proportion plus importante du temps, et donc sont plus à risque d'hémorragie ou de thrombose.

**CHANGEMENTS POSOLOGIQUES ENGENDRÉS PAR LE MONITORAGE DE LA CYCLOSPORINE (NÉORAL[®])
2 HEURES APRÈS LA PRISE (C2) PLUTÔT QU'AU TEMPS
ZÉRO (C0), CHEZ LES PATIENTS GREFFÉS CARDIAQUES.**

Amélie Lefebvre, B.pharm., résidente en pharmacie^{1,2},
Nathalie Châteauevert, B.pharm, M.Sc.²,
Chantale Simard, B.pharm, PhD.^{1,2}

Problématique : La cyclosporine (cyA) possède un index thérapeutique très étroit entre l'immunosuppression et la toxicité. On note, une grande variabilité inter et intra individuelle de ses paramètres pharmacocinétiques, notamment lors de la phase d'absorption qui se produit dans les quatre heures suivant la prise du médicament. En transplantation hépatique et rénale, la littérature démontre des bénéfices cliniques suite à l'ajustement des doses selon le prélèvement sanguin matinal C2 comparé au C0.

Hypothèse : Les patients transplantés cardiaques bénéficieraient aussi d'un ajustement de doses de cyA selon C2 au lieu de C0.

Objectif : Décrire les modifications posologiques engendrées par le monitoring de la cyA au C2 par rapport au C0 chez les patients greffés cardiaques de l'Hôpital Laval.

Méthodologie : Les cardiologues feront un ajustement réel des doses de cyA selon le prélèvement sanguin au C0. Ils seront à l'aveugle concernant le résultat du prélèvement sanguin du C2. Nous ferons un ajustement théorique des doses selon les recommandations de la littérature au C2. Une description de la différence entre les doses ajustées selon C0 et celles calculées selon C2 sera réalisée.

Résultats et conclusion : Les prélèvements au C2 ont permis de démontrer que les doses de cyA pourraient être diminuées significativement de 15 % en moyenne par rapport aux doses prescrites selon les prélèvements au C0. Néanmoins, les effets indésirables pourraient fort probablement être diminués par une réduction de dose et ainsi amener une utilisation plus optimale de la cyclosporine.

1. Faculté de Pharmacie, Université Laval
2. Hôpital Laval

**ELODDI : ENQUÊTE SUR L'OBTENTION DES DONNÉES
PAR LES DEMANDEURSDU CENTRE IMAGE
(INFO-MÉDICAMENTS EN ALLAITEMENT ET GROSSESSE)
SOPHIE DOYON¹, ÉTUDIANTE EN PHARMACIE**

Ema Ferreira^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D.
Brigitte Martin², B.Pharm., M.Sc.

Objectifs : 1. Déterminer le pourcentage de demandes soumises au centre IMAGe qui comportent toutes les informations jugées essentielles pour répondre adéquatement à une question portant sur un médicament durant la grossesse ou l'allaitement. 2. Comparer les résultats en fonction du titre d'emploi du demandeur. 3. Identifier les données importantes les plus souvent manquantes.

Méthodologie : L'enquête a été menée au centre IMAGe, un centre d'information en tératologie localisé au CHU Sainte-Justine. Les éléments jugés essentiels pour l'analyse de chacun des types de demandes d'information ont été déterminés par les pharmaciennes du centre IMAGe au préalable. Toutes les demandes d'informations reçues entre le 10 mai et le 28 mai 2004 ont été incluses à l'enquête. Seules les questions portant sur l'utilisation passée ou future d'un médicament durant la grossesse ou l'allaitement ont été retenues pour l'enquête.

Résultats : Parmi les appels provenant de pharmaciens, 13% des demandes portant sur l'utilisation future d'un médicament durant la grossesse comportaient tous les éléments. Dix pourcent des demandes portant sur une exposition qui avait déjà eu lieu en grossesse et 24% des questions portant sur l'allaitement comportaient tous les éléments. Ces résultats seront comparés à ceux obtenus par les médecins (21%, 27% et 50%) et les infirmières (0%, 11% et 21%) (statistiques à venir). Parmi les éléments importants manquants, le stade exact de la grossesse et l'âge de l'enfant allaité n'étaient pas connus respectivement de 20% et 19% des pharmaciens, de 0% et 8% des médecins et de 11% et 7% des infirmières.

Conclusion : Près de 80% des demandes d'information acheminées au centre IMAGe ne comportent pas tous les éléments jugés essentiels. La promotion d'outils permettant la collecte systématique des données essentielles devraient être mis de l'avant.

1. Faculté de Pharmacie, Université de Montréal
2. Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine

**ÉVALUATION DE LA SATISFACTION DES PATIENTES
ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN ET RECEVANT
UN TRAITEMENT DE CHIMIOTHÉRAPIE AU CENTRE
DES MALADIES DU SEIN DESCH NES-FABIA
À L'ÉGARD D'UNE INTERVENTION VISANT
LE SOULAGEMENT DE LEUR INSOMNIE**

Claudia Belletête

Les personnes atteintes de cancer sont plus à risque de souffrir d'insomnie que les autres. De plus, la dexaméthasone que nous leur donnons pour contrôler leurs nausées peut aussi provoquer de l'insomnie. L'insomnie est un problème grave qui diminue la qualité de vie des gens qui en souffrent et c'est pourquoi il s'agit d'un effet indésirable qui mérite notre attention. Le but de ce projet est donc d'évaluer la satisfaction des patientes souffrant d'insomnie à l'égard de l'intervention que nous leur avons suggérée. L'insomnie des patientes a été validée par un questionnaire lors de leur première visite. Nous avons, par la suite, fait des suggestions aux patientes qui en souffraient. Ces suggestions comprenaient des benzodiazépines, des hypnotiques non-benzodiazépines, un antidépresseur, un produit naturel et un document sur l'hygiène du sommeil. Et lors de la deuxième visite nous avons vérifié si notre intervention était efficace et si la patiente était satisfaite, et ce, à l'aide de deux questionnaires. Contrairement à nos attentes, peu de personnes étaient éligibles à participer à notre étude, car elles étaient déjà suivies pour leur problème d'insomnie. De plus, la majorité des personnes rencontrées ne désiraient pas prendre un médicament de plus et ne prenaient que le document sur l'hygiène du sommeil. Étonnamment celui-ci était efficace et satisfaisait les patientes.

**MESURE DE L'ACTIVITÉ ANTI-XA CHEZ DES PATIENTS
INSUFFISANTS RÉNAUX ET/OU DE POIDS ÉLEVÉ TRAITÉS
AVEC LA DALTÉPARINE OU L'ÉNOXAPARINE**

Cathy Bouchard, B. pharm., résidente en pharmacie, CHUL du CHUQ
Sébastien Perreault¹, M. Sc.
Carmen Vézina², M. Sc.

La daltéparine et l'énoxaparine sont deux héparines de faible poids moléculaire grandement utilisées pour la prévention et le traitement d'événements thromboemboliques. Cependant, aucun consensus concernant l'efficacité et l'innocuité de ces molécules chez les patients obèses et les insuffisants rénaux n'est disponible. Il existe au CHUL une grande diversité quant aux doses prescrites de ces médicaments chez ces clientèles. Le but de cette étude prospective est de décrire l'activité anti-Xa chez des patients traités avec l'énoxaparine ou la daltéparine ayant un poids élevé (au moins 100 kg pour l'énoxaparine et au moins 90 kg pour la daltéparine), et/ou étant insuffisants rénaux (clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min). Tous les patients recevant un de ces deux médicaments pour le traitement d'un événement thromboembolique au CHUL entre le 5 janvier et le 30 mars 2005 sont évalués. Les patients admissibles selon des critères spécifiques doivent fournir leur consentement écrit. Le calcul des proportions de patients se retrouvant à l'intérieur de l'écart thérapeutique ainsi qu'une description de l'ajustement de la dose nécessaire afin d'obtenir une activité anti-Xa dans l'écart thérapeutique sont prévus. La période de recrutement des participants et de collecte de données n'étant pas terminée, les résultats sont donc à venir. Ces derniers permettront de cibler certaines clientèles chez qui le dosage de l'activité anti-Xa est pertinent afin d'assurer l'efficacité et l'innocuité de la thérapie anticoagulante.

1. CHUL du CHUQ,
2. Faculté de pharmacie, Université Laval

**UTILITÉ D'UNE FEUILLE D'ORDONNANCE POSTOPÉRATOIRE
INCLUANT L'HISTOIRE MÉDICAMENTEUSE RÉALISÉE À
L'UNITÉ DES SOINS AMBULATOIRES**

Catherine Gagnon, Anne Bertrand²,
Nancy Gagnon², Frédéric Calon¹

La majorité des patients qui doivent subir une chirurgie électorale à l'Hôtel-Dieu de Québec rencontrent un pharmacien à l'unité de soins ambulatoires (USA) dans le but d'effectuer leur histoire médicamenteuse. Puisque les erreurs médicamenteuses sont nombreuses lors des hospitalisations, un outil de travail qui permettrait d'améliorer la consignation et le transfert d'informations reliées à la pharmacothérapie des patients a été créé. Cette étude vise à évaluer si le fait de combiner l'histoire médicamenteuse sur la même feuille que celle utilisée par le chirurgien pour prescrire la médication postopératoire permet de diminuer le nombre d'erreurs de prescription ainsi que le temps alloué pour les represcriptions et la vérification des ordonnances. Les dossiers médicaux des patients ayant été hospitalisés suite à une chirurgie générale ont été revus. L'histoire médicamenteuse consignée au dossier par le pharmacien a été comparée à la prescription postopératoire afin d'identifier les différences de dosage, de fréquence d'administration, les médicaments non represcrits et les interventions du pharmacien en distribution. Les résultats préliminaires démontrent que l'implantation du nouveau formulaire d'ordonnance a permis de diminuer le nombre d'erreurs médicamenteuses ainsi que le nombre d'interventions effectuées par le pharmacien. Donc, ce nouvel outil standardisé de prescription postopératoire permet d'optimiser le temps de travail des chirurgiens et des pharmaciens tout en réduisant le nombre d'erreurs médicamenteuses pouvant mettre en péril la santé des patients.

1. Faculté de pharmacie, Université Laval
2. Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

**REVUE D'UTILISATION DE L'OCTRÉOTIDE
À LA MAISON MICHEL-SARRAZIN**

Chantal Grenier^{1,2}, B. Pharm.
Michèle Plante², B. Pharm., M. Sc.
Marjolaine Tremblay¹, B. Pharm., M. Sc., MD

L'octréotide s'inscrit dans la classe des analogues de la somatostatine, une hormone naturelle. Cette molécule est largement utilisée dans divers domaines médicaux, tout particulièrement en soins palliatifs. Considérant son spectre d'activités qu'on tend à élargir ainsi que les coûts importants reliés à son utilisation, il devient impératif d'en faire une utilisation judicieuse. L'objectif premier de ce projet consiste donc à évaluer la qualité de l'utilisation de l'octréotide à la Maison Michel-Sarrazin (MMS), un établissement se vouant exclusivement aux soins palliatifs. Pour juger de leur qualité, les ordonnances d'octréotide ont été examinées sous quatre critères différents, soit l'indication, les doses employées, la gestion des complications lors de l'administration de même que les résultats thérapeutiques obtenus. Trente-trois ordonnances s'inscrivaient dans la période d'inclusion à l'étude et ont donc été évaluées selon les critères déterminés préalablement, 94 % des ordonnances d'octréotide analysées ont été trouvées conformes en ce qui a trait à l'indication tandis que 97 % l'ont été pour la dose utilisée. Pour le critère se rattachant aux résultats thérapeutiques, 78 % des ordonnances étaient conformes. Le critère de gestion des complications était conforme pour l'ensemble des prescriptions analysées. Soixante-seize pourcent (76 %) des prescriptions se conformaient à l'ensemble des critères établis. L'usage qui est fait de l'octréotide à la MMS peut donc être considéré comme adéquat. Une attention plus particulière pourrait cependant être accordée quant à la réévaluation à opérer en cours de traitement selon les résultats thérapeutiques obtenus.

1. Faculté de pharmacie, Université Laval
2. Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

ÉVALUATION DE LA TOLÉRANCE DU DOCÉTAXEL EN DEUXIÈME LIGNE DE TRAITEMENT DU CANCER DU POU MON NON À PETITES CELLULES

Caroline Rioux, B. Pharm, Résidente en pharmacie à l'Hôpital Laval
Jimmy Côté, B. Pharm, M Sc, Pharmacien à l'Hôpital Laval
Johanne Morin, B. Pharm, M Sc, Pharmacienne à l'Hôpital Laval,
Professeur de clinique à l'Université Laval
Pierre Gagnon, MD, Professeur agrégé à l'Université Laval

Le docétaxel est le seul agent de deuxième intention actuellement recommandé pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). L'émergence de récentes données dans la littérature scientifique à l'égard d'un nouveau traitement de deuxième ligne, le pemetrexed, porte à se questionner sur la tolérance du docétaxel et sur sa place dans la thérapie. L'objectif général de cette étude est de décrire le profil de toxicité rencontré avec le docétaxel chez les patients atteints d'un CPNPC traités à l'Hôpital Laval. La proportion de patients dont les traitements ont dû être retardés a été calculée et les raisons de ces retards ont été notées. Les motifs d'arrêt de traitement ont également été relevés. Afin de recueillir ces informations, les dossiers médicaux et les dossiers pharmacologiques de la clinique d'oncologie de tous les patients ayant débuté une chimiothérapie à base de docétaxel à 75 mg/m² administré aux trois semaines entre le 1er janvier 2001 et le 31 décembre 2004 ont été consultés. Les principaux effets indésirables mesurés étaient d'ordre hématologique (anémie, leucopénie/neutropénie ± fébrile, thrombocytopénie), gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhées, constipation, stomatite/gastrite), dermatologique (alopécie, réaction au site d'injection), musculo-squelettique (arthralgies/myalgies), lymphatique (œdème) et neurologique (fatigue, paresthésies). Les résultats préliminaires démontrent une proportion importante de neutropénie, d'arthralgies/myalgies, de fatigue et de paresthésies et la principale raison d'arrêt de traitement observée est la progression du cancer.

ÉVALUATION DU RISQUE DE SAIGNEMENT ASSOCIÉ À LA TRIPLE COMBINAISON WARFARINE-ASPIRINE-CLOPIDOGREL (ÉTUDE SWAC)

Caroline Tétreault, B.Pharm.
Martin Plouffe, B.Pharm.

Résidents en pharmacie,
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke,
Faculté de Pharmacie Université de Montréal

Introduction : La warfarine, l'aspirine et le clopidogrel sont de plus en plus fréquemment utilisés en concomitance chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires. Par contre, très peu de données sur l'innocuité d'une telle association sont disponibles.

Objectif : Cette étude vise à comparer, à un mois d'utilisation, l'incidence de saignement étant survenus durant une hospitalisation ou ayant nécessité une hospitalisation chez les patients prenant cette triple combinaison à celle observée avec les bithérapies usuelles, aspirine-clopidogrel et warfarine-aspirine. L'incidence de saignement à trois mois d'utilisation des combinaisons dans les trois groupes de même que les transfusions sanguines et l'arrêt des médicaments à l'étude lors de saignements à un et trois mois constituent des objectifs secondaires.

Méthodologie : Cette étude est réalisée à l'aide d'un devis observationnel de type cohorte rétrospective contrôlée. Au cours de l'étude, environ 750 dossiers de patients ayant quitté le CHUS, entre le 1er janvier 1999 et le 1er octobre 2004, avec une des combinaisons à l'étude seront passés en revue, soit près de 250 dans chacun des trois groupes.

Résultats : L'analyse préliminaire des résultats sera effectuée au cours des prochaines semaines.

Conclusion : Pour l'instant, aucune conclusion ne peut être tirée.

PERSPECTIVE D'UN DÉPARTEMENT DE PHARMACIE – 10 ANS

Jean-François Bussièrès, pharmacien
Denis Lebel, pharmacien

Centre hospitalier universitaire mère-enfant Sainte-Justine

Introduction : La pratique pharmaceutique a vécu une évolution considérable au cours de la dernière décennie. Bien que les activités reliées à la dispensation des médicaments demeurent essentielles, la plupart des activités des pharmaciens en établissement de santé de santé portent sur des activités de soins pharmaceutiques, d'enseignement et de recherche.

Objectif : Décrire la réorganisation du département de pharmacie du centre hospitalier universitaire mère-enfant Sainte-Justine.

Méthode : Description des 5 axes de pratique soit gestion, services, soins, enseignement et recherche à l'aide de deux planifications stratégiques (1996-2001 et 2002-2007)

Résultats : Depuis 1996, le département de pharmacie a vécu une réorganisation de ses espaces (↑ 187 %), de ses ressources humaines (↑ 151 %), une prise en charge du circuit du médicament (↑ 419 % du nombre de transactions, de 245 % du nombre de préparations, de 202 % du nombre de demandes d'information, de 181 % du nombre d'interventions pharmaceutiques et de 339 % du nombre de jour-présence enseignement). La plupart des pharmaciens ont opté pour un secteur de spécialisation fondé sur les besoins des clientèles. Afin de documenter l'évolution de ses pratiques, l'équipe de gestion a mis en place un tableau de bord et des indicateurs qui seront présentés.

Conclusion : Compte tenu de l'importance grandissante du médicament au sein de notre réseau de santé, le pharmacien est un intervenant clé. Le développement d'activités de soins, d'enseignement et de recherche en pharmacie est nécessaire à la pleine réalisation de la mission d'un centre hospitalier mère-enfant universitaire.

PROBLEMES DE PRESCRIPTION DETECTES PAR LES PHARMACIENS DE L'HÔPITAL LAVAL : DESCRIPTION, INTERVENTIONS ET IMPACT

Élise Massé^{1,2}, résidente en pharmacie
Josée Roux¹, pharmacienne, Jean Lefebvre², pharmacien

Problématique : La prescription de médicaments représente l'une des principales sources d'erreurs en milieu hospitalier. Parce qu'il est responsable de la préparation et de la distribution des médicaments, le pharmacien peut jouer un rôle d'importance dans la détection d'ordonnances potentiellement inappropriées.

Objectifs : Le but de cette étude est de décrire la prévalence et le type de problèmes liés à la prescription des médicaments, la procédure utilisée par les pharmaciens pour clarifier les ordonnances problématiques, les interventions et leur impact.

Méthodologie : Du 14 janvier au 9 février 2005, les pharmaciens ont répertorié les ordonnances problématiques acheminées à la pharmacie centrale. Un outil de collecte a été complété chaque fois que le pharmacien a dû préciser ou intervenir au sujet d'une ordonnance.

Résultats : Parmi les ordonnances traitées, 2,5 % se sont avérées problématiques. Les types de problème les plus fréquemment rencontrés ont été les suivants : posologie incomplète (43,2%), posologie inadéquate selon l'indication (13,8%) et difficulté à lire l'ordonnance (13,1%). Lorsqu'une erreur était soupçonnée, 72 % des ordonnances étaient effectivement erronées. Les mesures d'intervention les plus fréquemment utilisées ont été les suivantes : modification de l'ordonnance par le pharmacien (25,4%), appel à l'infirmière qui fera prescrire le médicament (24,9%), appel au médecin (16,8%). Parmi les interventions effectuées, 87 % ont été acceptées.

Conclusion : Les problèmes reliés à la prescription proviennent le plus souvent d'imprécisions. Cependant, lorsqu'une ordonnance s'avère potentiellement inappropriée, l'intervention du pharmacien est justifiée et le plus souvent acceptée par le prescripteur.

1. Hôpital Laval,
2. Faculté de pharmacie, Université Laval

CONTINUITÉ DES SOINS : ÉVALUATION DE L'APPRÉCIATION DES PHARMACIENS COMMUNAUTAIRES À PROPOS D'UN OUTIL DE COMMUNICATION UTILISÉ EN POST-HOSPITALISATION

Geneviève Duplain Cyr^{1,2}, Élisabeth Bourassa²
Jean Lefebvre¹

Problématique : La continuité des soins pharmaceutiques au patient qui reçoit son congé de l'hôpital souffre souvent du manque de communication entre pharmaciens des milieux hospitaliers et communautaires. Bien que la transmission d'informations écrites entre les pharmaciens des deux milieux ait déjà fait l'objet d'études, la valeur de cette activité en regard des efforts investis n'a jamais été évaluée en profondeur. Objectifs généraux : évaluer l'appréciation des pharmaciens communautaires vis-à-vis l'utilité des informations transmises par l'entremise d'un outil de communication rempli par un pharmacien d'hôpital au congé du patient et mesurer leur degré de satisfaction face à l'outil de communication utilisé.

Méthodologie : un plan de transfert rempli accompagné d'un questionnaire destiné aux pharmaciens communautaires a été remis à tous les patients ayant obtenu leur congé de l'hôpital du St-Sacrement du CHA (unité de cardiologie) entre le 7 février et le 4 mars 2005. Les patients n'ayant eu aucune modification à leur médication en cours d'hospitalisation ont été exclus de l'étude.

Résultats : les résultats préliminaires nous permettent d'observer des opinions très positives face à l'outil de communication. Toutefois, le taux de réponse obtenu jusqu'ici est faible et l'étude suit son cours. Les résultats finaux devront permettre d'orienter les pharmaciens d'hôpitaux vers une communication plus efficace des renseignements cliniques qu'ils destinent à leurs collègues du milieu communautaire.

1. Faculté de pharmacie, Université Laval
2. Hôpital du Saint-Sacrement (CHA)

ÉTUDE DESCRIPTIVE DE L'UTILISATION DU RITUXIMAB À L'HÔPITAL DE L'ENFANT-JÉSUS

Joelle Béliveau Couillard, résidente à l'hôpital de l'Enfant-Jésus
Élisabeth Gagné, B.pharm, M.Sc, Hôpital de l'Enfant-Jésus
Olivier Barbier, Ph.D, CHUL

Problématique : Le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20, est considéré comme une des avancées les plus importantes de la décennie 1990 dans le traitement des cancers hématologiques. De nombreuses propriétés sont conférées à ce médicament alors que son utilisation n'est approuvée officiellement que dans le traitement des lymphomes non Hodgkiniens indolents de type B, CD 20 positifs, dont le lymphome folliculaire, réfractaire ou récidivant ainsi que dans les lymphomes non Hodgkiniens diffus à grandes cellules B, CD 20 positifs, en association avec un protocole de chimiothérapie CHOP. Son utilisation à l'hôpital de l'Enfant-Jésus n'est pas encadrée par des critères précis et les modalités de son utilisation ne sont pas clairement définies.

Hypothèse : Le rituximab est utilisé dans le traitement de plusieurs maladies, à la fois pour des indications officielles et non officielles.

Méthodologie : Les personnes ayant reçu le rituximab à la clinique externe d'hémo-oncologie ou à l'unité d'hématologie de l'hôpital de l'Enfant-Jésus entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2004 ont été inclus dans l'étude. La collecte de données a été réalisée à l'aide des dossiers médicaux des patients et d'un formulaire conçu à cet effet.

Résultats : Les résultats préliminaires démontrent une proportion importante de l'utilisation du rituximab pour des indications non officielles.

Conclusion : Les données recueillies dans le cadre de cette étude pourront être utilisées comme base d'informations utiles à l'évaluation de l'utilisation du rituximab à l'hôpital de l'Enfant-Jésus. Aussi, cette étude pourrait faire office d'élément stimulant la mise au point de critères précis d'utilisation du rituximab, si cela s'avérait nécessaire.

UTILITÉ DE LA MESURE DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE GENTAMICINE HUIT HEURES POST-DOSE EN RÉGIME UNIQUOTIDIEN (RAU) POUR PRÉDIRE LA SURVENUE DE NÉPHROTOXICITÉ CHEZ LES PATIENTS ADULTES DU CHUL

Julie Grenier, Luc Bergeron¹, Benoît Drolet²

Introduction : La survenue de toxicité rénale constitue une limite importante à l'utilisation de la gentamicine. Les pharmaciens du CHUL utilisent les concentrations plasmatiques de gentamicine huit heures après la dose pour ajuster les doses de gentamicine en RAU. Par ailleurs, cette méthode comporte des zones grises quant aux lignes de conduites à suivre pour les valeurs de concentrations plasmatiques entre 1,5-6,0 µg/ml.

Objectifs : 1) Évaluer la sensibilité et la spécificité des concentrations plasmatiques de gentamicine en RAU pour prédire la survenue de toxicité rénale. 2) Caractériser les sujets à risque de développer une toxicité rénale suite à un traitement de gentamicine en RAU.

Méthode : Extraction des données provenant des dossiers des patients pour qui le service de microbiologie a effectué un dosage de concentration de gentamicine huit heures après la dose entre le premier janvier 1999 et le 31 décembre 2004. Critères d'inclusions : > 18 ans, gentamicine > 4 mg/kg pour 4 jours, valeur de créatinine initiale et concentration plasmatique de gentamicine huit heures après la dose. Consignation des données sur un formulaire de collecte préétabli et créé à cette fin. Le seuil de signification est fixé à 0,05 et les intervalles de confiance à 95%.

Résultats : Les dossiers d'environ 250 patients ont été revus. Une centaine de patients correspondent aux critères d'inclusion. De façon préliminaire, la sensibilité des concentrations plasmatiques de gentamicine huit heures après la dose pour prédire la survenue de toxicité rénale est estimée à 20%. La spécificité attendue de cette méthode est évaluée supérieure à 95%.

Discussion-Conclusion : La faible sensibilité des concentrations plasmatiques de gentamicine pour prédire la toxicité rénale indique que cette méthode n'est possiblement pas nécessaire chez 80% des sujets. Par ailleurs cette méthode est très spécifique. Pour ces deux raisons, il serait avantageux de réserver cette méthode pour les patients ayant des caractéristiques prédisposant au développement de toxicité rénale ou encore de développer une méthode de suivi alternative pour ces patients.

1. Centre Hospitalier de l'université Laval
2. Faculté de Pharmacie, Université Laval

APPLICATION PRATIQUE DE L'ERGONOMIE EN PHARMACIE

Bussièrès JF¹, pharmacien, Bleau J², ergonome
Legault S¹, pharmacienne

Introduction : On définit l'ergonomie comme étant l'étude de la relation entre l'homme et son travail. Son but est l'adaptation du travail au travailleur : les équipements, les méthodes, les horaires et l'environnement de manière à le rendre le plus confortable, sécuritaire et efficace possible. La pratique pharmaceutique a connu un développement sans précédent au cours de la dernière décennie avec une intensification des activités et la robotisation.

Objectif : Évaluer l'ergonomie de trois zones de travail au sein d'un département de pharmacie.

Résultats : En collaboration avec l'Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales, nous avons procédé à l'évaluation des fonctions reliées à la distribution unitaire dans un centre hospitalier mère-enfant. Pour chaque poste de poste de travail, nous avons procédé à des analyses de processus de travail. Les étapes du processus ont été systématiquement colligées et les circulations des personnes et du matériel ont été analysées afin d'éliminer les risques à la santé et les temps improductifs. De plus, des analyses ergonomiques des postes de travail ont été effectuées afin d'identifier les problèmes vécus au travail (je trouve cette phrase redondante). L'analyse ergonomique permet de mieux documenter les besoins des travailleurs et de fournir des repères fiables de conception qui élimineront les risques et amélioreront leur confort et leur efficacité. À la lumière des ces analyses, 25 recommandations ont été proposées, discutées auprès de l'équipe de gestion, d'un comité de super-usagers et de l'ensemble de l'équipe puis implantées. Des suivis ont été effectués pour réévaluer les solutions et les réajuster au besoin.

Conclusion : Il existe une méconnaissance de l'apport de l'ergonomie en pharmacie. Compte tenu de l'évolution de la pratique pharmaceutique, on doit favoriser la réalisation et la diffusion d'évaluation ergonomique en pharmacie.

1. Centre hospitalier universitaire mère-enfant Sainte-Justine
2. ASSTSAS

ENCADREMENT DE LA SUPPLÉMENTATION ORALE DE LA VITAMINE B12 EN PRATIQUE GÉRIATRIQUE

Karine Lejeune^{1,2} B. pharm., résidente en pharmacie
Julie Fortier¹ B. pharm., M. Sc., Annie Langlais¹ B. pharm., M. Sc.
Danielle Laurin² Ph. D.

Introduction : La déficience en vitamine B12 est la cause de 5 à 10 % des cas d'anémie chez la personne âgée. L'efficacité de la vitamine B12 par voie orale est démontrée mais cette pratique demeure sous-utilisée au Québec. La posologie orale n'est pas clairement établie puisque les études d'efficacité ont été réalisées avec plusieurs dosages et suivis différents.

Objectif : Évaluer la faisabilité de l'implantation d'un protocole d'encadrement de la supplémentation orale de la vitamine B12 en pratique gériatrique.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude projet-pilote longitudinal voulant évaluer une intervention. Les patients admis à l'unité de gériatrie ayant des concentrations sériques abaissées d'hémoglobine ou recevant déjà une supplémentation en vitamine B12 ont été inclus. Selon le protocole, la vitamine B12 orale à une dose de 1200 µg par jour était débutée et les concentrations sériques de vitamine B12 et d'hémoglobine étaient mesurées aux semaines 0 et 6.

Résultats : 8 patients ont été recrutés. 7 patients sur 8 ont maintenu ou normalisé leurs concentrations sériques de vitamine B12. 1 patient sur 8 a normalisé ses concentrations sériques d'hémoglobine. Parmi les 5 patients recevant antérieurement de la vitamine B12 : 5 avaient des concentrations sériques normales en vitamine B12, aucun patient n'avait des concentrations sériques d'hémoglobine normales et seulement 1 patient a normalisé ses concentrations sériques d'hémoglobine.

Discussion et conclusion : La normalisation des concentrations sériques de vitamine B12 est semblable aux études d'efficacité publiées. Le pourcentage de normalisation des valeurs sériques d'hémoglobine est très faible. Un plus grand nombre de sujets est nécessaire pour évaluer l'effet d'une supplémentation orale de vitamine B12 dans une population gériatrique.

1. Hôpital Saint-François d'Assise – CHUQ
2. Faculté de pharmacie, Université Laval

UTILISATION DU NADOLOL EN INSUFFISANCE CARDIAQUE : UN PROJET PILOTE

Louis Dumont, B.Sc., B.Pharm, Résident en pharmacie,
Hôtel-Dieu de Lévis
Jean Bournival, B.Pharm, M.Sc, Hôtel-Dieu de Lévis
Dr François Grondin, cardiologue, FRCPC, Hôtel-Dieu de Lévis
Dr Paul Poirier, cardiologue, FRCPC, Hôpital Laval

Problématique : L'utilisation des bêta-bloqueurs (BB) en insuffisance cardiaque (IC) contribue à diminuer la morbidité et la mortalité. Nous constatons malheureusement que certains patients y répondent moins bien en demeurant tachycardes malgré une dose optimale de BB.

Objectif principal : Démontrer à l'aide d'un Holter 24 heures que le nadolol diminue la fréquence cardiaque moyenne chez les patients en IC qui demeurent tachycardes malgré une thérapie bêta-bloquante optimale en vue de mesurer la faisabilité d'une étude de cohorte expérimentale ultérieure à plus grande échelle.

Méthodologie : L'étude se déroule à la Clinique d'insuffisance cardiaque de l'Hôtel-Dieu de Lévis. Le devis retenu prend la forme d'un projet pilote qui utilise l'étude évaluative prospective sous forme de pré-test post-test sans groupe de comparaison. Le critère d'inclusion principal est d'être insuffisant cardiaque et avoir une fréquence cardiaque de repos égale ou supérieure à 70 battements par minute malgré une thérapie optimale lors de mesures automatiques ou électrocardiographiques dans le mois précédent l'entrée dans l'étude. Les 40 premiers patients ($P < 0.05$) qui répondent à tous les critères d'inclusion et d'exclusion et qui donnent leur consentement à l'étude seront inclus. L'intervention consiste à changer la médication bêta-bloquante habituelle par une dose équivalente de nadolol et de titrer ce dernier jusqu'à une dose optimale individualisée. La fréquence cardiaque moyenne mesurée au Holter 24 heures avec le nadolol est alors comparée à celle obtenue avec l'ancien BB.

Résultats et conclusion : Des résultats préliminaires pourront être présentés lors du congrès du mois d'avril.

ANALYSE DES CAS DE NEUTROPÉNIE FÉBRILE ET OPTIMISATION DU PROTOCOLE DE TRAITEMENT PAR L'ÉTUDE DES DIFFÉRENTS PATHOGÈNES RENCONTRÉS

Marilou Huot^{1,2}, B. Pharm.
Dominique Goulet¹, B.Pharm., M. Sc.
Jean-François Cloutier², M. Sc, Ph.D.

Problématique : La neutropénie est une complication fréquente des traitements utilisés chez les patients atteints d'un cancer. Les patients neutropéniques deviennent vulnérables à plusieurs types d'infections. Les pathogènes impliqués dans ces dernières varient d'un milieu à l'autre. Tout pathogène peut potentiellement être en cause ce qui nécessite l'utilisation d'une antibiothérapie empirique à large spectre.

Hypothèse : Nous voulons vérifier si le protocole de neutropénie fébrile actuellement en place à l'Enfant-Jésus est adéquat pour couvrir les pathogènes les plus fréquemment rencontrés à cet hôpital.

Méthodologie : Les dossiers médicaux des patients greffés entre le 1^{er} août 2003 et le 31 décembre 2004 ainsi que ceux ayant eu au moins un épisode de neutropénie fébrile pendant la même période ont été révisés.

Résultats : Jusqu'à maintenant, au moins un pathogène a été identifié dans 35% des épisodes de neutropénie fébrile étudiés. L'*Escherichia coli* et le *Pseudomonas aeruginosa* sont les deux bactéries les plus fréquemment retrouvées dans 18% et 12% des cas respectivement. Chez la plupart des patients, le protocole utilisé à l'Enfant-Jésus est suffisant pour traiter l'épisode de neutropénie fébrile.

Conclusion : Il est encore trop tôt pour conclure, mais d'après les résultats obtenus jusqu'à maintenant, le protocole actuellement en place est approprié dans le traitement primaire des épisodes de neutropénie fébrile.

1. Centre Hospitalier Affilier (CHA), pavillon Enfant-Jésus
2. Faculté de pharmacie, Université Laval

ÉVALUATION DU GAIN DE POIDS CHEZ LES PATIENTS EN PSYCHIATRIE QUI UTILISENT DES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES

Mathieu Lapointe¹, résident en pharmacie
Marie-Ève Lavoie¹, M.Sc., B.Pharm.
Danielle Laurin², Ph.D.

Le gain pondéral causé par les neuroleptiques est parfois associé à une diminution de la qualité de vie, une perturbation du bilan lipidique et une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires. En plus des effets néfastes au niveau physique, le gain pondéral cause des effets psychologiques négatifs qui rendent l'observance au traitement plus difficile. Le but de cette étude est d'évaluer l'ampleur du gain pondéral chez les adultes atteints de schizophrénie ou de maladie affective bipolaire débutant un traitement avec un neuroleptique atypique. L'étude a également comme objectif secondaire de déterminer les variables associées à un gain de poids supérieur chez les sujets à l'étude. Tous les dossiers médicaux éligibles des patients ayant un diagnostic de schizophrénie ou de maladie affective bipolaire hospitalisés entre janvier 2003 et juin 2004 au département de psychiatrie du CHUL ont été revus afin d'obtenir un échantillon de 116 individus. Les variables qui ont été colligées incluent : l'âge et le sexe du patient, le poids et l'indice de masse corporelle initial, le diagnostic, le neuroleptique débuté ainsi que la posologie et la durée de traitement, la médication concomitante, les habitudes tabagiques, les glycémies et les bilans lipidiques. En conclusion, l'étude soulève la présence d'une relation entre la durée de traitement et le gain pondéral ainsi qu'une tendance vers une atténuation de cet effet lors de l'utilisation de certains médicaments. Ces résultats permettent de saisir l'importance d'un suivi serré du gain pondéral afin d'éviter les effets néfastes de la prise de poids.

1. Département de pharmacie, Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL)
2. Faculté de Pharmacie, Université Laval

ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE CHEZ LES PATIENTS SÉJOURNANT À L'UNITÉ DE MÉDECINE INTERNE DE L'HÔPITAL DE L'ENFANT-JÉSUS

Mélanie Masse², Maude Blanchet²
Claire Grégoire², Jocelyne Moisan¹

Chaque année, de nombreux patients sont hospitalisés à l'unité de médecine interne de l'Enfant-Jésus et plusieurs d'entre eux présentent une hyperglycémie au cours de leur hospitalisation. Nous ignorons si les protocoles d'insuline actuellement prescrits (variables d'un prescripteur à l'autre) maintiennent les glycémies de ces patients dans les écarts acceptables. Le but de cette étude est de décrire la qualité du contrôle glycémique chez les patients hyperglycémiques séjournant à l'unité de médecine interne de l'hôpital de l'Enfant-Jésus. Nous tenterons ainsi de valider l'hypothèse selon laquelle le contrôle glycémique chez ces patients est en général non optimal et qu'il y a une grande variabilité dans les protocoles d'insuline prescrits par les différents internistes. Les dossiers médicaux des patients hyperglycémiques admis à l'unité de médecine interne pendant la période de recrutement ont été revus à condition qu'un protocole d'insuline ou des hypoglycémifiants oraux leur aient été prescrits. Les proportions des glycémies se situant dans, au-dessus et en-dessous de l'écart visé ont été mesurées. Une attention particulière a également été portée aux types de protocoles d'insuline prescrits. Jusqu'à maintenant, nous observons qu'environ les deux tiers des glycémies mesurées se situent dans l'écart-visé alors qu'un peu plus du quart de celles-ci se situent au-dessus et qu'une faible proportion se situe en-dessous de cet écart. Nous observons également une grande variabilité dans les protocoles d'insuline prescrits. Il est toutefois encore trop tôt pour tirer une conclusion de cette étude, la collecte de donnée n'étant pas terminée.

1. Faculté de pharmacie, Université Laval
2. Hôpital de l'Enfant-Jésus (CHA)

ÉVALUATION DE LA VACCINATION AVEC LE PREVNARMD CHEZ LA POPULATION PÉDIATRIQUE AU CHUL DU CHUQ

Marie-Eve Moreau-Rancourt, B.Pharm,
résidente en pharmacie au CHUL du CHUQ
Isabelle Laverdière, B.Pharm. M.Sc.,
pharmacienne au CHUL du CHUQ

Lucie Dallaire, B.Pharm. M.Sc., pharmacienne au CHUL du CHUQ
Jean-Pierre Grégoire, MPH PhD, professeur titulaire à la faculté de pharmacie de l'Université Laval

Depuis le 1er décembre 2004, le Prevnarmd fait partie du calendrier universel de vaccination. Auparavant, il existait un programme de gratuité pour les enfants répondant à certains critères. Certains enfants devaient payer le vaccin tandis que d'autres le recevaient gratuitement. Les objectifs de cette étude sont de décrire la population pédiatrique ayant reçu au moins une dose de Prevnarmd au CHUL, d'évaluer si les critères de gratuité ont été respectés et si une hospitalisation récente est un facteur motivant la vaccination. Les dossiers médicaux des enfants ayant reçu au moins une dose de Prevnarmd au CHUL entre le 1er juillet 2003 et le 1er avril 2004 ont été revus. Les données démographiques ainsi que la présence de certaines conditions cliniques (dont les critères de gratuité) ont été relevées. La population couverte par le programme sera comparée à la population non couverte. Puisque la collecte de données vient tout juste de prendre fin, les résultats finaux de l'étude ne seront connus que vers la mi-mars. Nous savons pour l'instant que 258 enfants âgés de 3 mois à 4 ans ont reçu au moins une dose de Prevnarmd au CHUL, dont environ 40 % étaient couverts par le programme de gratuité. Les conditions les plus fréquemment rencontrées semblent être l'asthme, la fréquentation d'une garderie et être un enfant adopté. La tendance démontre actuellement que plusieurs enfants ayant reçu le vaccin gratuitement ne répondaient pas aux critères de gratuité. Les critères ne semblent donc pas avoir été respectés en totalité.

DESCRIPTION DU SUIVI ACTUEL DES PATIENTS TRAITÉS À LA CLINIQUE EXTERNE D'ONCOLOGIE DE L'HÔTEL-DIEU DE LÉVIS.

Mélanie Samson, résidente en pharmacie^{1,2}
Mélanie Drouin¹, B. Pharm., M. Sc.
Patricia Roberge¹, B. Pharm., M. Sc.
Juliana Juhasz, B. Pharm., D. Pharm., Ph. D.²

Les agents antinéoplasiques possèdent un index thérapeutique étroit. Un suivi rigoureux de certains paramètres biochimiques selon l'agent antinéoplasique employé est donc nécessaire afin d'assurer la sécurité du traitement. Actuellement, à la clinique externe d'oncologie de l'Hôtel-Dieu de Lévis, le patient est suivi par plusieurs intervenants à chacun de ses rendez-vous. Le but de cette étude est de déterminer si le suivi des paramètres biochimiques pour certains médicaments antinéoplasiques prédéterminés a été effectué adéquatement chez les patients traités à la clinique externe d'oncologie de l'Hôtel-Dieu de Lévis. Tous les dossiers médicaux des patients ayant débuté un nouveau traitement entre le 1er mars 2004 et le 31 août 2004 avec un agent antinéoplasique à l'étude et ayant reçu un minimum de deux cycles ont été évalués. Un total de 89 patients a été étudié. Pour ces patients, 95%, 50% et 82% des suivis nécessaires respectivement pour la fonction rénale, la magnésémie et la fonction hépatique ont été adéquatement effectués. Certains ajustements auraient aussi été nécessaires afin de corriger la magnésémie et la perturbation de la fonction hépatique. Cependant, ceux-ci n'ont pas été effectués dans les cas d'hypomagnésémie et ils n'ont été faits que dans 25% des cas présentant une perturbation du bilan hépatique. Les résultats sont intéressants et satisfaisants pour les hémato-oncologues et les pharmaciens de cette clinique. Toutefois, l'élaboration d'un formulaire pour les résultats de laboratoire serait un outil intéressant à développer et à insérer automatiquement au dossier des patients afin d'optimiser au maximum le suivi.

1. Hôtel-Dieu de Lévis
2. Faculté de pharmacie, Université Laval

AJUSTEMENT INITIAL DE L'ANTICOAGULOTHÉRAPIE DANS LE CADRE DU PROGRAMME D'AJUSTEMENT DES ANTICOAGULANTS (PAA)

Marie-Hélène Dubé, résidente en pharmacie à l'Hôtel-Dieu de Lévis
Catherine Lapointe-Girard, pharmacienne à l'Hôtel-Dieu de Lévis
Marie Larouche, pharmacienne à l'Hôtel-Dieu de Lévis
Carmen Vézina, pharmacienne et professeure à la faculté de pharmacie de l'Université Laval

Le Programme d'ajustement des anticoagulants (PAA) de l'Hôtel-Dieu de Lévis a été élaboré par les pharmaciens en janvier 2004 et vise à assurer un suivi de l'anticoagulothérapie chez la clientèle ambulatoire desservie. Les pharmaciens y oeuvrant ont l'impression que le temps requis pour atteindre un rapport normalisé international (RNI) à l'intérieur de l'écart thérapeutique désiré peut s'avérer long chez certains patients et peut conduire à une utilisation prolongée d'une héparine de faible poids moléculaire (HFPM). Cette étude vise donc à décrire l'ajustement initial de l'anticoagulothérapie. Les dossiers pharmaceutiques des patients suivis au PAA ont été révisés. La proportion de patients chez qui le RNI dans l'écart thérapeutique a été atteint aux jours 3, 5 et 7 suivant l'initiation de l'anticoagulothérapie a été calculée. Le nombre de jours pendant lequel une HFPM a été utilisée en concomitance avec l'anticoagulothérapie a également été évalué. Parmi les 65 patients inclus dans l'étude, 9,23% ont présenté un RNI thérapeutique au jour 3, 41,54% au jour 5 et 60% au jour 7. De plus, la majorité des patients (60%) ont reçu une HFPM pour une période supérieure à sept jours, comparativement à 7,69% pour cinq jours ou moins et à 32,31% pour six ou sept jours. Ainsi, l'impression des pharmaciens s'est avérée juste puisque chez la plupart des patients débutant une anticoagulothérapie, un RNI thérapeutique est atteint en sept jours et l'utilisation d'une HFPM est nécessaire pour plus de sept jours. Une analyse des facteurs pouvant expliquer ces observations est à poursuivre.

ANTIBIOTHÉRAPIE EMPIRIQUE DE DÉPART DE L'EXACERBATION AIGUË DE BRONCHITE CHRONIQUE NÉCESSITANT UNE HOSPITALISATION

Patrick Grenier, résident en pharmacie,
Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL)
Martin Boulé, M. Sc., Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL)
Luc Bergeron, M. Sc., Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL)
Thérèse Di Paolo, Ph. D., Faculté de pharmacie, Université Laval

Introduction : L'arrivée des quinolones respiratoires (FQ) a considérablement influencé le profil de sélection de l'antibiothérapie de l'exacerbation aiguë de bronchite chronique (EABC) depuis quelques années.

Objectifs : L'objectif principal de cette étude est de décrire l'antibiothérapie empirique de l'EABC chez le patient atteint de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) admis au CHUL.

Méthodologie : Tous les dossiers des patients de 50 ans et plus hospitalisés au CHUL avec un diagnostic de MPOC surinfectée, de bronchite chronique et d'emphysème pulmonaire entre le 1er juin 2003 et le 29 mai 2004 ont été revus. Les données recueillies (antibiothérapie, caractéristiques des patients, etc.) ont été inspirées des lignes directrices canadiennes 2003 ainsi que des facteurs de risque reconnus dans la littérature. Les patients admis pour une raison autre que l'EABC ont été exclus.

Résultats : Des 170 dossiers revus, 70 ont pu être retenus pour l'étude. Les FQ ont été prescrites chez 39%, les céphalosporines chez 16% et la combinaison d'un macrolide et d'une céphalosporine chez 17% des patients comme antibiothérapie empirique. Le traitement principal a été majoritairement composé de FQ à 63%. L'antibiothérapie empirique a été modifiée chez 57% des patients. Les stéroïdes topiques sont utilisés chez 67%, les anticholinergiques chez 64% et les β_2 longue-action chez 33% de ces patients.

Conclusion : Les FQ sont prescrites de façon prépondérante, et ce, dans tous les groupes de sévérité de l'EABC. On constate également que la pharmacothérapie respiratoire des patients atteints de MPOC admis au CHUL pour EABC ne semble pas optimale.

ÉVALUATION DU PROTOCOLE D'INITIATION ET D'AJUSTEMENT DES ANTIÉMÉTIQUES PAR LE PHARMACIEN CHEZ LES PATIENTS EN ONCOLOGIE

Sébastien Faucher, résident en pharmacie,
Hôpital St-Sacrement, CHA,
Anne-France Leblond, pharmacienne, Hôpital St-Sacrement, CHA,
Michel Dorval, professeur agrégé, Faculté de pharmacie,
Université Laval.

Dans l'optique de la loi 90 et afin d'épargner du temps aux médecins et pharmaciens, un protocole d'initiation et d'ajustement des antiémétiques par le pharmacien chez les patients en oncologie a été instauré à l'Hôpital St-Sacrement. Il est pertinent d'évaluer l'impact de ce protocole peu de temps après son instauration afin de pouvoir améliorer les services rendus par les pharmaciens rapidement. Le but de cette étude est d'évaluer ce protocole en déterminant le nombre d'ajustements de la thérapie antiémétique faits par le pharmacien ou le médecin, en calculant la proportion de patients inscrits au protocole et en évaluant la satisfaction des patients avec l'aide d'un questionnaire. Les dossiers médicaux de tous les patients ayant reçu au moins un deuxième traitement de chimiothérapie après l'instauration du protocole ont été consultés et tous les patients inscrits au protocole ont été rencontrés afin de répondre au questionnaire sur la satisfaction. Vingt-quatre patients sur une possibilité de 60 ont été inclus au protocole. Parmi les 24 patients, 21 modifications de la thérapie antiémétique ont été réalisées par le pharmacien et trois par le médecin. Vingt-et-un des 24 (88%) patients inscrits au protocole ont complété et remis le questionnaire et 99% d'entre eux ont rapporté être satisfaits ou très satisfaits à chacun des 16 items évaluant la satisfaction à l'égard des services reçus du pharmacien. En conclusion, la satisfaction des patients est très élevée, peu de modifications de la thérapie antiémétique ont été nécessaires et une faible proportion de patients a été incluse au protocole.

LA THROMBOPROPHYLAXIE CHEZ LES PATIENTS ALITÉS RECEVANT DES SOINS MÉDICAUX

Rébecca Têtu^{1,2}, résidente en pharmacie d'hôpital
Chantal Gilbert¹, B.Pharm., M. Sc.
Hugo Laplante¹, B.Pharm., M. Sc.
Michel Dorval², Ph. D.

Les événements thromboemboliques veineux sont une cause importante de morbidité et mortalité. Actuellement, 75% des embolies pulmonaires surviennent chez les patients alités recevant des soins médicaux. Malgré les recommandations médicales, la majorité de ces patients ne reçoivent pas de thromboprophylaxie à l'hôpital. L'objectif principal de cette étude est de décrire la prévalence de l'utilisation de la thromboprophylaxie chez les patients alités recevant des soins médicaux à l'hôpital Saint-François-d'Assise (HSFA). L'objectif secondaire est de caractériser les prophylaxies non conformes. Tous les patients admis sur les départements de médecine et médecine familiale sont admissibles à cette étude. Les données proviennent du dossier-patient et des informations fournies par le patient et l'équipe médicale. La prévalence de l'utilisation de la thromboprophylaxie a été calculée. Parmi les 88 patients admis à l'étude, 27 (30,7%) sont admissibles à la thromboprophylaxie. Vingt-trois (85,2%) patients reçoivent une prophylaxie conforme. Quatre patients (14,8%) reçoivent une prophylaxie non conforme : dose trop faible (25,0%), oubli médical (25,0%) ou prophylaxie débutée trop tôt (50,0%). En général, les médecins de l'HSFA appliquent les recommandations médicales. Trois facteurs peuvent expliquer cette situation : les recommandations pour la thromboprophylaxie (CHEST septembre 2004), l'étude EXCLAIM présentement en cours à l'HSFA et la conception d'un aide mémoire en octobre 2004 pour la prescription de la thromboprophylaxie. Les résultats seront utiles pour développer un protocole simple et précis pour compléter l'aide mémoire élaboré par les médecins pour prescrire la thromboprophylaxie chez les patients alités recevant des soins médicaux.

Hôpital Saint-François-D'Assise (CHUQ)
Faculté de pharmacie, Université Laval

ÉLABORATION D'UN PROGRAMME D'APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ POUR LES ÉTUDES CLINIQUES À UNE PHARMACIE SATELLITE D'ONCOLOGIE.

Sandy Pellerin, résidente en pharmacie, Hôtel-Dieu de Québec, CHUQ

Les essais cliniques sont primordiaux dans le développement de nouvelles thérapies. Des règles strictes encadrent ces pratiques et protègent les patients. Le pharmacien d'établissement de santé, par le biais du SMEC (service pharmaceutique pour les médicaments en étude clinique), est appelé à intégrer ces règles dans le contrôle de la gestion des médicaments de recherche. Dans le secteur de l'oncologie, la pharmacie satellite s'est vue attribuer certaines responsabilités. Toutefois, on ignore si le travail effectué respecte les exigences actuelles. Cette étude compare la conformité des activités relatives aux médicaments en investigation à la pharmacie satellite d'oncologie de l'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ avant et après l'émission de recommandations. Les dossiers de tous les patients ayant pris part à une étude clinique dont la distribution des médicaments impliquait la pharmacie satellite dans les périodes visées ont été revus. Des lacunes au niveau de la distribution (69% de conformité), de la tenue du dossier patient (32,5% de conformité) et des transferts de médicaments entre le SMEC et la pharmacie satellite (27,3% de conformité) ont été mises en évidence. Après analyse des résultats, des recommandations ont été émises et le personnel de la pharmacie satellite a été rencontré. Une seconde collecte de données indiquera si un enseignement au niveau des normes présentement en vigueur et une modification des outils de travail ont apporté une différence significative dans la qualité des activités réalisées.

PERSPECTIVES SUR LES STAGES EN PHARMACIE OFFERTS À DES ÉTUDIANTS ÉTRANGERS

Jean-François Bussières, pharmacien
Sonia Prot, pharmacienne

Centre hospitalier universitaire mère-enfant Sainte-Justine

Au Québec, il existe peu d changes en pharmacie avec des étudiants étrangers dans les établissements de santé. Dans le cadre d'un projet avec l'Association des pharmaciens en établissements de santé du Québec, nous avons implanté une plate-forme électronique (www.apes-quebec.org/echanges) afin de favoriser les échanges France-Québec. Objectif : Décrire l'organisation de stages-types en pharmacie pour les étudiants étrangers. Méthode: Description des objectifs et des stages, organisation physique, rémunération, évaluation. Résultats: Depuis 1996, le département de pharmacie de Sainte-Justine a accueilli plus de 15 étudiants français. Il est possible d'accueillir des étudiants en pharmacie de 5 me année hospitalo-universitaire pour des stages de 3 mois, des étudiants en pharmacie de l'internat pour des stages de 6 mois à 1 an et des pharmaciens pour des formations post-doctorales. Ces stages peuvent être crédités par les universités françaises. Nous décrirons la contribution de ces étudiants à la vie académique et au rayonnement de l'institution. Conclusion : Le développement de stages avec des étudiants étrangers a un impact favorable sur la pratique pharmaceutique. Il est souhaitable de mener une évaluation à postériori auprès de ces étudiants afin d'améliorer la qualité et la pertinence des stages offerts. Enfin, nous souhaitons développer des opportunités de stages à l'étranger pour des étudiants québécois.

UTILISATION D'UN JOURNAL DE BORD AVEC PLAN D'ACTION INTÉGRÉ PAR DES PATIENTS INSUFFISANTS HÉPATIQUES SÉVÈRES SOUS TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX   DOMICILE

Véronique Bédard ^{1,2}, B. Pharm., Martin Parent ², B. Pharm., M. Sc.
Chantale Simard, B. Pharm., Ph.D.^{1,3}

Problématique : L'insuffisance hépatique sévère (cirrhose) est un problème médical sérieux auquel plusieurs complications sont associées. Il n'existe actuellement pas d'outil pour l'ajustement des médicaments utilisés par le patient suivi en externe à la clinique de gastro-entérologie de l'hôpital de l'Enfant-Jésus.

Hypothèse : L'utilisation d'un journal de bord avec plan d'action intégré aiderait le patient suivi en externe dans l'ajustement de ses médicaments.

Méthodologie : Des patients cirrhotiques recevant au moins un traitement actif de la cirrhose et suivis par les gastro-entérologues de l'hôpital de l'Enfant-Jésus ont été sélectionnés. Un journal de bord avec plan d'action intégré, réalisé spécifiquement pour les fins de cette étude, leur a été distribué. Une description de l'utilisation du journal de bord a été réalisée. De plus, l'acquisition des connaissances par les patients a été évaluée.

Résultats : Six patients ont pu être sélectionnés pour recevoir l'enseignement et les outils utilisés dans cette étude. Quatre ont complété les huit semaines de suivi prévues. Un patient est décédé après quatre semaines de suivi et un autre patient a cessé d'utiliser le plan d'action après quatre semaines d'utilisation.

Conclusion : Malgré le faible nombre de patients sélectionnés dans l'étude, le plan d'action intégré a été bien compris et utilisé par la plupart d'entre eux. Cet outil s'avère utile, utilisé sous étroite supervision, dans le suivi à domicile des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère en ce qui concerne l'ajustement des médicaments.

1. Faculté de Pharmacie, Université Laval

2. Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, Pavillon Enfant- Jésus

3. Centre de recherche, Hôpital Laval

INFLUENCE DU CLOPIDOGREL SUR LES SAIGNEMENTS PER ET POST CHIRURGIE CORONARIENNE

Valérie P pin^{1,2}, B. Pharm., résidente en pharmacie à l'Hôpital Laval
Isabelle Carier², M. Sc., Julie Boisvert², M. Sc.
Dr Pascal Daleau^{1,2} Ph.D.

Introduction :   l'Hôpital Laval, le clopidogrel fait partie de la prémédication des interventions coronariennes percutanées (PCI) puisqu'il prévient les événements de nature ischémique. Parfois, la coronarographie mène à la décision d'une procédure chirurgicale par pontage aortocoronarien (PAC). La prise du clopidogrel augmente cependant les risques d'hémorragie lors de la chirurgie cardiaque.

Objectif général :  valuer l'association entre l'exposition au clopidogrel dans les derniers 7 jours préopératoires et la survenue de saignements per et post-opératoires lors d'un premier PAC isolé à l'Hôpital Laval.

Méthodologie :   partir de la banque de données en chirurgie cardiaque de l'Hôpital Laval, une étude rétrospective d'observation de cohorte non-expérimentale a été réalisée sur les patients ayant subi un premier PAC isolé entre le premier mars 2002 et le premier juillet 2004. Les saignements étaient définis par différents paramètres.

Résultats : Un total de 833 patients dans le groupe exposé au clopidogrel ont été comparés à 2298 patients non exposés. Dans l'analyse univariée, l'exposition au clopidogrel augmente l'exposition aux produits sanguins (66,51% vs 50,39%, $p < 0,0001$), le taux de r exploration (5,40% vs 2,92%, $p = 0,0015$), la perte sanguine per-opératoire (573,50 ml vs 489,32 ml, $p < 0,0001$) et la quantité de sang drainée au retrait du drain (633,69 ml vs 521,13 ml, $p < 0,0001$). Une analyse multivariée tenant compte de plusieurs facteurs confondants sera aussi réalisée.

Discussion et conclusion : Le clopidogrel, dans l'analyse univariée, est associé à une augmentation significative des saignements per et post-opératoires.

1. Faculté de pharmacie, Université Laval

2. Hôpital Laval