

***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

Les opiacés : nos devoirs sont-ils faits ?

France Boulet, Johanne Asselin

Je ne sais pas si vous y étiez, mais je garde toujours en mémoire la conférence d'ouverture du Séminaire administratif de l'A.P.E.S., en septembre 2001, dont le thème était « Les erreurs médicamenteuses ». À ce moment précis, les erreurs médicamenteuses m'étaient soudainement apparues sous la forme d'un visage : celui d'une mère partageant sa douleur d'avoir perdu sa fille de 28 ans à la suite d'un arrêt respiratoire consécutif à l'administration de dépresseurs du système nerveux central. La jeune femme s'était présentée à l'urgence pour une fracture du tibia !

En 2003, un autre incident lié à l'administration parentérale d'un opiacé fait l'objet, dans le cadre d'un rapport de coroner, de recommandations afin de diminuer les risques associés à l'administration de cette classe de médicaments. À cette époque, combien d'entre nous avons retiré les opiacés à fortes concentrations des réserves d'unités de soins ? Combien d'entre nous avons sensibilisé le personnel soignant de notre établissement aux différents facteurs de risques (dose équianalgésique, co-analgésie, autres médicaments dépresseurs du système nerveux central) ?

En 2005, une grave erreur médicamenteuse a encore une fois pris la forme d'un visage, connu du grand public celui-là. Monsieur Paul Buisson décédait à la suite de l'administration d'opiacés par voie parentérale. Avions-nous vraiment besoin d'un autre exemple ? Le coroner Ramsay, lui, pense que cela suffit et rappelle tous les professionnels à l'ordre, dont les pharmaciens d'établissements : **nous avons des devoirs à faire**. Mais cette fois-ci, on prend les grands moyens : on nous donne des échéanciers bien précis. Le ministère de la Santé a donc publié la circulaire 2006-028, qui a incité (obligé en réalité) les établissements de santé à retirer les formes concentrées (morphine > 15 mg/ml et Dilaudid > 2 mg/ml) des réserves de narcotics des unités de soins avant le 15 octobre 2006 puis à élaborer une procédure de surveillance. De plus, en juin 2006, le rapport du groupe de travail sur l'analyse de situations de décès liés à l'utilisation d'analgésiques opiacés ajoute des recommandations très précises, dont l'élaboration et la mise en place d'un protocole d'utilisation des opiacés par voie parentérale : échéancier juin 2007. Ainsi, ce groupe recommande que les éléments suivants soient inclus dans ce protocole devant faire l'objet d'un travail conjoint du CMDP, du CII et de la DSI : (1) l'évaluation initiale de la douleur, (2) les principes de rédaction de l'ordonnance d'opiacés, (3) un protocole de surveillance et (4) un protocole d'administration de la naloxone.

Est-ce fait chez vous ?

Évidemment, lorsque nous pensons aux opiacés, nous pouvons aussi avoir la vision de magnifiques fleurs de pavot nous donnant un suc débordant d'alkaloïdes. Les opiacés, connus depuis l'antiquité grecque pour leurs propriétés antalgiques, ont tranquillement pris une place de plus en plus prépondérante dans l'arsenal thérapeutique. Les formes naturelles, telles la codéine et la morphine, ont donné naissance à des molécules semi-synthétiques, comme l'hydromorphone et l'oxycodone, puis à des molécules complètement synthétiques, telles que la mépéridine et le fentanyl. Les changements moléculaires ont contribué à modifier la puissance et les paramètres pharmacocinétiques de la molécule mère qu'est la morphine. L'hydromorphone (Dilaudid) est de plus en plus populaire, et le manque de connaissances quant à sa toxicité en font un agent redoutable.

Du côté pharmacologique, les opiacés sont des analgésiques puissants, leur valeur en présence de douleurs aiguës en chirurgie ou aux soins intensifs est clairement établie. Ce sont là des substances de choix pour les soins palliatifs. Depuis quelques années, les erreurs liées à leur utilisation font l'actualité. Les cas rapportés font état d'utilisation de doses successives, sans contrôle adéquat des signes vitaux. Il en ressort une constance au niveau de l'enchaînement de failles dans la surveillance et la connaissance inappropriée des effets secondaires. Les opiacés impliqués sont clairement identifiés.

Force est de constater que ce qui se passe avec les opiacés est un exemple parfait de l'importance de connaître et de comprendre l'action du médicament utilisé mais aussi de l'importance de mettre en place des mécanismes de surveillance et de contrôle. Les pharmaciens connaissent ces médicaments et sont les mieux placés pour développer ces outils. C'est vrai pour les opiacés bien sûr, mais aussi pour de nombreux autres produits. Nous n'avons qu'à citer les électrolytes, les insulines et les anti-inflammatoires. D'ailleurs, combien d'entre nous on mis en place des

France Boulet, M.Sc., M.B.A., est chef du Département de pharmacie du CSSS Sud-Ouest-Verdun et membre du conseil d'administration de l'A.P.E.S. représentant la région VI

Johanne Asselin, B. Pharm., est chef du Département de pharmacie du CSSS de Papineau et membre du conseil d'administration de l'A.P.E.S. représentant la région VII

mesures de contrôle quant à l'utilisation de ces molécules ? Faut-il attendre que des erreurs se produisent avant de réagir ? La vague de mises en garde déclenchée dernièrement concernant la gestion des opiacés nous oblige à revoir nos façons de faire et à clairement identifier les risques liés à l'utilisation de ces agents. La communication, tant au personnel soignant qu'aux patients, se doit aussi d'être claire et efficace.

En ce sens, vous serez sans doute d'accord pour dire qu'il ne faut pas attendre des recommandations de coroner pour assurer une utilisation rationnelle de médicaments dont nous connaissons le potentiel élevé de risques.

En tant que pharmaciens, nous avons la responsabilité de veiller à la bonne utilisation des médicaments. La règle des 5B (bon patient, bonne dose, bon produit, bonne indication et bon moment) demeure toujours essentielle. Dans un contexte de pénurie de personnel soignant, de fusion des établissements et de changements importants sur le plan des actes professionnels, le défi est immense et peut paraître irréalisable, mais il demeure incontournable.

La collaboration représente la solution la plus simple et la plus efficace. Le partage d'informations et d'outils de travail peut nous aider à atteindre l'objectif commun visé, soit l'utilisation sécuritaire des médicaments. C'est donc

dans cette perspective que le comité de rédaction du *Pharmactuel* met à la disposition des membres de l'A.P.E.S. (www.apesquebec.org), un article décrivant les démarches à effectuer pour mettre en place les recommandations du coroner ainsi que des exemples d'outils tels que des protocoles pour le suivi des infirmières, de naloxone et d'utilisation des opiacés, pour la date limite de juin 2007 pour l'élaboration de nos protocoles.

Le supplément complet sur la gestion des opiacés sera disponible sur le site du *Pharmactuel* (www.pharmatuel.com) dès le début du mois d'août prochain. En fait, ce léger retard quant à notre échéancier de départ (juin 2007) permettra une mise en commun d'outils qui auront été entérinés par les comités de pharmacologie et C.M.D.P. des divers hôpitaux participant à la rédaction de ce supplément. Nous espérons que ce supplément vous sera utile et saura vous assister dans la mise en place de mécanismes visant à protéger nos patients. La gestion des risques et de la qualité est l'affaire de tous les intervenants de la santé. Nous croyons qu'il faut saisir cette occasion pour faire preuve de leadership dans ce dossier. Les pharmaciens d'établissements se doivent d'être créatifs et de considérer le médicament comme étant « leur affaire ». Ne sommes nous pas les mieux formés dans ce domaine ? Il serait temps de le prouver une fois de plus !

Bonne lecture.

FORMATION CONTINUE

14, 15 et 16 juin 2007 — 16^e Cardiologie interventionnelle Montréal

- Lieu : Théâtre Centaur, Montréal
- Renseignements : www.mhi.interv.org



27 et 28 septembre — Journées de formation — Neurologie/Psychiatrie/Toxicologie

- Lieu : Trois-Rivières
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776



3 au 5 octobre 2007 — Formation intensive pour les chefs actuels et futurs des départements de pharmacie

- Lieu : La Sapinière, Val-David
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776



19 octobre — Journée de formation — Endocrinologie

- Lieu : Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776



15 et 16 novembre 2007 — Séminaire administratif de l'A.P.E.S.

- Lieu : Château Bromont
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776

Facteurs de risque associés au développement de rhabdomyolyse chez les utilisateurs de statines

Marie-Hélène Bouchard

Titre de l'article : Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis.

Auteurs : Stephanie Schech, David Graham, Judy Staffa, Susan E. Andrade, Lois La Grenade, Margaret Burgess, David Blough, Andy Stegachis, K. Arnold Chan, Richard Platt et Deborah Shatin

Commanditaires : U.S. Food and Drug Administration

Cadre de l'étude : L'étude a été faite sur une cohorte de 252 460 patients qui entreprenaient un traitement hypolipémiant (statine ou fibraté) entre le 1er janvier 1998 et le 30 juin 2001. La cohorte a été créée à partir des bases de données électroniques (données démographiques, de soins de santé, d'hospitalisation et de médicaments) provenant de divers groupes chargés de la santé (Managed Care Organization) géographiquement dispersés à travers les États-Unis.

Devis : Étude rétrospective utilisant un devis cas-témoin niché dans une cohorte.

Objectif de l'étude : Identifier et caractériser les facteurs de risque associés à la rhabdomyolyse chez les patients utilisant une statine en monothérapie ou en combinaison avec un fibraté.

Patient : Tous les cas de rhabdomyolyse survenus chez les utilisateurs de statines (monothérapie ou combinaison) ont été sélectionnés (n=21) et ont été appariés à 10 témoins sélectionnés aléatoirement dans la cohorte de départ. Les cas de rhabdomyolyse étaient identifiés au moyen d'une série de codes diagnostiques (ICD-9) et ensuite confirmés par la revue des dossiers médicaux. Tous les cas impliquaient soit l'atorvastatine, soit la simvastatine ou soit la cérvastatine. Treize cas de rhabdomyolyse sont survenus chez les utilisateurs de statine en monothérapie et sept chez les patients utilisant une combinaison. Les témoins étaient sélectionnés parmi les patients n'ayant pas présenté de rhabdomyolyse. L'appariement était fait selon la date d'hospitalisation du patient pour une rhabdomyolyse (date index $\pm$ 45 jours), le régime de soins de santé et la catégorie d'exposition : 1) cérvastatine seule, 2) ator-

vastatine ou simvastatine seule, 3) cérvastatine et fibraté, 4) atorvastatine ou simvastatine et fibraté. Les cas et les témoins devaient être affiliés au groupe de santé au moins un an avant la date index.

Points évalués : La prévalence de certains facteurs de risque de rhabdomyolyse a été évaluée chez les cas et les témoins à la date index. L'âge, le sexe, la dose d'hypolipémiant, la durée d'exposition, les comorbidités (diabète mellitus, hypothyroïdie, maladies rénale ou hépatique) et la comédication (inhibiteurs du CYP3A4 et fluoroquinolones) étaient identifiés à partir du fichier pharmaceutique de la base de données. Les comorbidités étaient identifiées à partir des codes diagnostiques et de la médication, dans l'année précédant la date index. L'exposition aux médicaments pouvant augmenter le risque de rhabdomyolyse était déterminée au moment de la date index. Cette exposition était séparée en deux catégories, les inhibiteurs du CYP 3A4 (cyclosporine, antifongiques azolés, macrolides, inhibiteurs de la protéase, bloqueurs des canaux calciques) et les médicaments ayant une toxicité musculaire (fluoroquinolones). Quant à l'effet de la dose, il était déterminé par le calcul de la dose quotidienne reçue par le patient lors de la dernière prescription. L'exposition était ensuite catégorisée comme étant « élevée » si la dose quotidienne était supérieure ou égale à 0,8 mg de cérvastatine, 80 mg de simvastatine ou d'atorvastatine, 1200 mg de gemfibrozil ou 200 mg de fénofibrate. Dans le cas d'une combinaison, la dose reçue était considérée « élevée » si au moins un des deux agents était prescrit aux doses mentionnées ci-dessus. Finalement, la durée d'exposition était déterminée par le temps écoulé entre la première prescription de statine et la date index.

Résultats : Les statistiques descriptives indiquent que 57,1 % des cas était des femmes, comparativement à

Marie-Hélène Bouchard, B.Pharm, M.Sc., est pharmacienne consultante en recherche et consultation médicale

34,5 %, des témoins. La moyenne de l'âge était de 66,2 ans pour les cas comparativement à 57,9 ans pour les témoins. La majorité des cas et des témoins utilisaient une « faible » dose de médicament. Cependant, une plus grande proportion de cas utilisaient une dose « élevée » de médicament, comparativement aux témoins (14,3 % vs 4 %). Que ce soit dans les analyses univariées ou multivariées, l'âge (variable dichotomique, ≥ 65 ans vs < 65 ans) était le seul facteur statistiquement significatif (OR=4,4 ; IC95 % : 1,5-14,1). La prévalence des comorbidités mesurées dans l'année précédant la date index était légèrement plus élevée chez les cas que chez les témoins (Tableau I). Dans les ana-

lyses multivariées, on a observé une tendance vers une augmentation du risque selon le sexe, la durée d'exposition, la dose utilisée, les comorbidités et la comédication mais ces facteurs n'étaient pas statistiquement significatifs.

Conclusions : Cette étude indique que l'âge augmente significativement le risque d'hospitalisation lié à la rhabdomyolyse chez les utilisateurs de statine. Bien que la différence ne soit pas significative, les femmes et les patients recevant une haute dose d'hypolipémiant ainsi que ceux ayant une maladie rénale semblent courir plus de risque de développer une rhabdomyolyse.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables ?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire ?	NON. Le devis choisi ne permet pas la répartition aléatoire des sujets. L'étude cas-témoin est appropriée dans ce genre de problématique, puisque l'événement étudié est rare.
Les conclusions de l'étude tiennent-elle compte de tous les patients ayant participé à l'étude ?	NON. Le devis cas-témoins niché dans une cohorte limite l'analyse des facteurs d'exposition à un certain nombre de témoins. Les témoins sélectionnés peuvent ne pas être représentatifs de la cohorte initiale en raison de la mortalité et des pertes lors du suivi.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?	NON APPLICABLE.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés ?	NON APPLICABLE. L'utilisation des bases de données électroniques dans les études pharmacoépidémiologiques permettent d'identifier, de façon objective, les facteurs de risque préalablement définis.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?	NON. Dans cette étude, tous les patients sélectionnés utilisaient une statine (monothérapie ou combinaison). Cependant, l'objectif de l'étude étant d'identifier ce qui différenciait les cas et les témoins, il est normal que les groupes n'aient pas été similaires au début de l'étude.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche ?	NON APPLICABLE

Quels sont les résultats ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?	Les patients de plus de 65 ans ont 4 fois plus de risque d'être hospitalisés pour une rhabdomyolyse comparativement aux patients de moins de 65 ans. L'âge était le seul facteur de risque statistiquement significatif dans les analyses.
Quelle est la précision de l'effet évalué ?	Un intervalle de confiance de 95 % a été fixé.

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

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ?	OUI. Les résultats permettent d'identifier certains facteurs de risque (réels ou potentiels), mais il n'y a rien de nouveau à ce qui était connu jusqu'à présent.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ?	NON. Les auteurs n'ont pas évalué l'impact d'une combinaison de traitement sur le risque de rhabdomyolyse comparativement à une monothérapie. De plus, certains facteurs de risque identifiés n'ont pas été mesurés (IMC, groupe ethnique, consommation d'alcool).
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs ?	OUI. Ils indiquent qu'une attention particulière doit être portée aux patients plus âgés, car ils courent plus de risques de contracter une rhabdomyolyse. Même si les covariables n'étaient pas statistiquement significatives, certaines ont été identifiées comme des facteurs de risque potentiels et indiquent qu'une certaine vigilance doit être exercée envers ces patients.

Tableau I : *Rapports de cote et intervalles de confiance obtenus par régression logistique conditionnelle (adapté de la référence 1)*

Variable	Cas (N=21) n (%)	Témoins (N=200) n (%)	OR ajusté†	IC95 %
Âge (= 65 ans vs < 65 ans)	12 (57,1)	53 (26,5)	4,36	1,45 – 14,13
Sexe (femme vs homme)	12 (57,1)	69 (34,5)	2,19	0,78 – 6,35
Durée du traitement (< 6 mois vs ≥ 6 mois)	17 (81)	118 (59)	2,69	0,76 – 12,10
Dose (Élevée* vs faible)	3 (14,3)	8 (4)	5,66	0,62 – 51,71
Diabète (Oui vs Non)	6 (28,6)	41 (20,5)	1,72	0,49 – 5,45
Maladie hépatique (Oui vs Non)	2 (9,5)	9 (4,5)	3,02	0,28 – 18,02
Maladie rénale (Oui vs Non)	2 (9,5)	3 (1,5)	6,11	0,45 – 61,17
Hypothyroïdie (Oui vs Non)	4 (19)	21 (10,5)	2,07	0,45 – 7,85
Tout médicament pouvant interagir	2 (9,5)	4 (2)	3,32	0,29 – 24,35
Inh. du CYP 3A4 (Exposé vs non exposé)	1 (4,8)	3 (1,5)	2,29	0,04 – 30,08
Fluoroquinolones (Exposé vs non exposé)	1 (4,8)	1 (0,5)	6,19	0,07 – 541,94

† Rapports de cote ajustés selon l'âge

* « Élevé » = dose ≥ 0,8 mg de cérivastatine ; ou ≥ 80 mg de simvastatine ou atorvastatine ; ou ≥ 1200 mg de gemfibrozil ; ou ≥ 200 mg de fénofibrate.

Discussion

La rhabdomyolyse a été associée aux médicaments hypolipémiants, incluant les statines et les fibrates. Cet effet secondaire reste toutefois rare, avec un taux d'incidence estimé à 0,44 par 10 000 personnes par année pour une monothérapie avec l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine et à 5,34 par 10 000 personnes par année avec la cérivastatine². Le risque d'effets secondaires augmente lorsque les statines sont utilisées en combinaison avec un taux d'incidence de 5,98 par 10 000 personnes par année pour l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine combinées à un fibrate et de 1 035 par 10 000 personnes par année pour la cérivastatine et un fibrate². La rhabdomyolyse étant un problème sérieux, il convient de pouvoir identifier les patients à risque afin de prévenir son apparition. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés dans la littérature médicale mais n'ont jamais été confirmés par des études cliniques ou épidémiologiques. La présente étude vise à identifier ces facteurs et à quantifier leur impact sur le risque de rhabdomyolyse.

Les auteurs ont effectué une étude observationnelle à partir de bases de données électroniques. Le devis sélectionné était approprié puisque l'effet secondaire étudié est très rare. De plus, le devis cas-témoin niché dans une cohorte possède l'avantage de n'étudier l'exposition que

chez un nombre limité de sujets de la cohorte initiale sans en perdre la puissance statistique. L'un des points forts de l'étude est d'avoir confirmé les diagnostics de rhabdomyolyse chez des patients par une revue de leurs dossiers médicaux. La sensibilité de la détection des cas en est augmentée.

Les bases de données administratives comportent de nombreux avantages lors de recherches épidémiologiques observationnelles. Elles permettent d'obtenir un vaste échantillon à peu de frais. Cependant, les bases de données ne permettent pas d'identifier certains facteurs qui peuvent influencer le développement de la rhabdomyolyse (petite masse corporelle, abus d'alcool, race, hypothyroïdie non diagnostiquée)³. Ces facteurs ont pu influencer les résultats, puisqu'il était impossible d'en contrôler l'effet. Les auteurs n'ont pas discuté de cet élément dans l'article. Tel que nous l'avons mentionné précédemment, les auteurs ont pu avoir accès aux dossiers médicaux des patients ayant développé une rhabdomyolyse (les cas). Il aurait été intéressant de pouvoir faire la même chose avec une fraction des témoins afin de pouvoir y retrouver les variables ignorées.

L'utilisation des hypolipémiants est évaluée à partir du fichier pharmaceutique qui informe sur les médicaments qui ont été fournis aux patients par les pharmaciens.

Cependant, cette base de données ne permet pas de savoir si les patients ont réellement suivi leur thérapie. De plus, il est impossible de savoir si les patients recevaient des échantillons médicaux fournis par leur médecin. Cette limite a été abordée par les auteurs dans la discussion. Cependant, ceux-ci n'ont pas tenu compte de l'observance du traitement dans leurs analyses. Cette variable peut avoir un impact non négligeable sur les résultats et aurait pu être intégrée dans l'analyse. Pour mesurer l'exposition aux hypolipémiants, les auteurs se sont concentrés sur la dernière prescription avant la date index sans tenir compte du délai entre la date du service et la durée du traitement. Ainsi, il est possible que le patient ait renouvelé son ordonnance longtemps avant la date index et qu'il n'était plus exposé aux médicaments hypolipémiants au moment de la date index. Il est aussi probable que les patients ressentant des douleurs musculaires ou ayant eu des résultats de tests anormaux lors d'une visite de suivi aient pu cesser leur traitement.

Avec leurs résultats, les auteurs ont réussi à démontrer que l'âge était un facteur de risque important de rhabdomyolyse. Ils n'ont cependant pas été en mesure de confirmer ou d'infirmer certaines caractéristiques préalablement identifiées dans la littérature scientifique comme étant des facteurs de risque. Ceci est imputable à un manque de puissance statistique. Le nombre de cas et par conséquent le nombre de patients présentant chacun des facteurs de risque était trop faible. La taille de l'échantillon est une limite importante de cette étude, qui ne pouvait être évitée d'aucune manière d'un point de vue méthodologique.

Dans les facteurs intégrés dans les analyses statistiques, les auteurs n'ont pas introduit la variable « monothérapie vs combinaison » dans leur modèle. Il est évident que le petit nombre de cas de rhabdomyolyse survenus chez les patients utilisant une statine en monothérapie (13 cas) et une statine en combinaison avec un fibrate (8 cas) n'aurait pas permis d'atteindre le seuil de signification statistique. Cependant, il aurait été intéressant de voir le rapport de cote associé à cette variable dans l'analyse univariée.

Finalement, les auteurs ont fait certains choix contestables quant à la définition de la variable « dose » pour l'exposition au traitement. La valeur choisie pour dichotomiser la dose de statine ne tenait pas compte des différences de puissance entre les statines. L'atorvastatine est, en effet, deux fois plus puissante que la simvastatine^{4,5}. Il

aurait donc été plus approprié de catégoriser les doses dites « élevées » comme étant celles supérieures à 80 mg pour la simvastatine et celles supérieures à 40 mg pour l'atorvastatine. À la lumière des informations fournies dans l'article, il est impossible de savoir si cette modification aurait pu avoir un impact sur le facteur dans les analyses uni- et multivariées.

Cet article témoigne de la difficulté d'effectuer des études sur des effets secondaires événements rares. Il indique aussi qu'on doit exercer une grande vigilance lors de la planification et de l'analyse des études observationnelles, car elles sont un terrain propice aux biais.

Cette étude était justifiée par la pertinence de la question à laquelle elle essayait de répondre. Malheureusement, hormis l'âge, l'étude n'a pas permis d'identifier de manière certaine les autres variables liées au développement de rhabdomyolyse. Comme on le postulait dans la littérature médicale, l'étude a identifié des sous-groupes de patients courant un risque potentiel de développer une rhabdomyolyse associée aux statines. Les femmes, les patients utilisant de hautes doses d'hypolipémiants (statines ou fibrates) et les patients ayant une maladie rénale semblent être plus sujets à ce risque et devraient, par conséquent, être suivis de près en vue de prévenir la rhabdomyolyse.

Pour toute correspondance :
Marie-Hélène Bouchard
Pharmacienne consultante en recherche
et consultation médicale
394, rue Paul Berthiaume
Gatineau (Québec) J9J 3Y4
Téléphone : 819 682-2492
Courriel : bouchardmh@hotmail.com

Références

1. Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade SE, La Grenade L, Burgess M et coll. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16: 352-58.
2. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L et coll. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-90.
3. Garnier E. Statines, fibrates et rhabdomyolyse : quelles précautions prendre? *Le Médecin du Québec* 2005;40:18-20.
4. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101:207-13.
5. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997;80:106-7.

Changements posologiques engendrés par le monitoring de la cyclosporine deux heures après la prise chez les patients greffés cardiaques

Amélie Lefebvre, Nathalie Châteauvert, Chantale Simard

Résumé

Objectif : Décrire les modifications posologiques engendrées par le monitoring de la cyclosporine au temps, deux heures après la prise par rapport au temps zéro chez les patients ayant subi une transplantation cardiaque.

Méthodologie : Les ajustements réels des doses de cyclosporine ont été réalisés selon la concentration plasmatique obtenue lors du prélèvement sanguin au temps zéro, soit avant la prise matinale. Un ajustement théorique des doses, calculé selon les recommandations figurant dans la littérature scientifique, a été réalisé selon la concentration plasmatique obtenue avec le prélèvement sanguin deux heures après la prise. On a calculé la différence existant entre les doses ajustées selon la concentration plasmatique lors du prélèvement sanguin au temps zéro et celles calculées selon la concentration plasmatique lors du prélèvement sanguin deux heures après la prise.

Résultats : Pour huit patients (47 %), il n'y a eu aucune différence entre la dose ajustée à l'aide de la concentration plasmatique au temps zéro et la dose théorique ajustée à l'aide de la concentration plasmatique deux heures après la prise. Cependant, pour neuf patients (53 %), les résultats plasmatiques obtenus lors du prélèvement sanguin deux heures après la prise excédaient les intervalles visés, ce qui a permis de démontrer que les doses de cyclosporine servies à ces patients auraient pu être diminuées significativement de 27 % en moyenne.

Conclusion : Les résultats laissent entendre que le monitoring de la cyclosporine à l'aide de la concentration plasmatique obtenue deux heures après la prise pourrait permettre de diminuer significativement les doses de cyclosporine.

Mots clés : Transplantation cardiaque, cyclosporine, pharmacocinétique.

Introduction

La transplantation cardiaque demeure le premier choix de chirurgie pour plusieurs patients présentant une maladie cardiovasculaire grave. L'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval) exécute environ dix transplantations cardiaques par an, depuis plus de dix ans. Avec l'amélioration des techniques chirurgicales et de la thérapie immunosuppressive, les

transplantations d'organes solides ont grandement évolué depuis les vingt dernières années. La cyclosporine A (cyA) microémulsion est reconnue comme étant la pierre angulaire de l'immunosuppression depuis près de deux décennies^{1,2}. Il s'agit d'un agent immunosuppresseur puissant qui s'est révélé efficace pour prolonger la survie des patients ayant subi des allogreffes. Par contre, cette molécule possède un index thérapeutique très étroit. Une concentration sanguine trop élevée du médicament amène plusieurs effets indésirables, tels que l'hypertension et la néphrotoxicité, alors qu'une concentration sanguine trop faible mène au rejet du greffon². Dans une analyse américaine comprenant 69 321 patients ayant subi une transplantation d'un organe solide autre que les reins, l'incidence de l'insuffisance rénale chronique (taux de filtration glomérulaire < 29 ml/min) après un délai moyen de cinq ans post-greffe variait de 6,9 % à 21,3 % selon le type de transplantation³. La néphrotoxicité secondaire à la prise de cyA est préoccupante, puisqu'elle peut nécessiter une diminution des doses et même l'arrêt de la cyA, ce qui augmente considérablement les risques de rejets et de décès. De plus, l'apparition d'une insuffisance rénale chronique augmente de 4,5 fois le risque de décès.

Mécanisme d'action

La cyA est un polypeptide cyclique d'origine fongique constitué de onze acides aminés et est un agent de la classe des inhibiteurs de la calcineurine⁴. L'immunosuppression induite par la cyA est le résultat d'une liaison à une protéine cytosolique : la cyclophiline, les deux formant un complexe qui se lie à son tour à la calcineurine. Il s'ensuit un blocage de la transcription du gène des interleukines-2 (IL-2) par les récepteurs des lymphocytes T, empêchant ainsi une réponse à la stimulation antigénique engendrée par le nouvel organe⁵.

Amélie Lefebvre, B.Pharm, M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier régional du Grand-Portage. Au moment de la rédaction du projet, elle était étudiante à la maîtrise en pharmacie d'hôpital à l'Hôpital Laval

Nathalie Châteauvert, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Laval et professeure de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval

Chantale Simard, B.Pharm. Ph.D., est pharmacienne à l'Hôpital Laval et professeure adjointe à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval et au Centre de recherche de l'Hôpital Laval

Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

L'absorption de la cyA par la voie gastro-intestinale est variable et imprévisible surtout dans les quatre premières heures suivant la prise. Ceci confère au médicament une grande variabilité inter et intra-individuelle quant à l'exposition à l'immunosuppression⁴. La cyA est métabolisée par le foie et l'intestin grêle par l'action des enzymes du cytochrome P-450 (CYP3A). Plus de vingt-cinq métabolites ont été identifiés, mais leur effet immunosuppresseur est moindre que le composé d'origine⁶. Plusieurs médicaments métabolisés par le CYP3A affectent les concentrations sanguines de cyA. Ces médicaments modifient la concentration sanguine de la cyA en induisant ou en inhibant son métabolisme ou encore en affectant l'absorption de cette dernière. Puisque les paramètres pharmacocinétiques de la cyA varient largement entre les individus, il importe d'effectuer un monitoring des concentrations sanguines afin d'évaluer l'efficacité du médicament, tout en minimisant sa toxicité⁷.

Des études ont démontré que les effets pharmacodynamiques de la cyA sont maximaux entre 1,5 et 2,5 heures après l'administration. Halloran et ses collègues ont établi que le plus haut degré d'inhibition de la calcineurine et de la production d'interleukines-2 se produisait dans les deux premières heures après la prise de cyA⁸. L'inhibition de l'activation des lymphocytes T était maximale dans ce même délai. Ces données viennent appuyer le concept disant que le monitoring effectué à l'aide de la concentration plasmatique obtenue avec le prélèvement sanguin deux heures après la prise (C2) reflète mieux l'efficacité immunosuppressive de la cyA par rapport au monitoring à l'aide de la concentration plasmatique obtenue lors du prélèvement sanguin au temps zéro (C0).

Évolution du monitoring de la cyA

Depuis plus de vingt-cinq ans déjà, et de nos jours encore, le monitoring thérapeutique de la cyA fait l'objet de discussions et de débats. Aucun consensus n'a encore été établi quant à la méthode de monitoring à privilégier lors des transplantations cardiaques. Le monitoring de la cyA selon le prélèvement sanguin avant la prise matinale a été l'une des premières méthodes de monitoring utilisées avec ce médicament et l'est encore aujourd'hui pour plusieurs cliniciens. Toutefois, la faible corrélation entre la C0 et les événements cliniques a entraîné le besoin d'une meilleure définition des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament, et par le fait même, de son monitoring⁸. L'optimisation de la thérapie avec la cyA par une stratégie pharmacocinétique a été étudiée dès 1988 par Kahan et Grevel⁹. Ils ont dit que, pour un individu donné, il existe un écart thérapeutique très étroit qui produit l'immunosuppression sans produire de toxicité. Dans la pratique clinique, la sélection de la dose appropriée de cyA est compliquée par l'énorme variabilité inter et intra-

individuelle de ses paramètres pharmacocinétiques. Les variations du degré d'absorption du médicament, du volume de distribution et du métabolisme sont tellement marquées que le monitoring avec la C0 ne reflète pas de manière précise ces paramètres pour un individu donné. Kahan a donc proposé une stratégie de dosage fondée sur l'administration de doses standard de cyA, suivie d'une série de prélèvements sanguins qui permettent de calculer les paramètres pharmacocinétiques individuels. Cette stratégie permet d'estimer l'exposition au médicament par l'aire sous la courbe (ASC) de zéro à douze heures (ASC₀₋₁₂)^{8,9}. Cette approche de monitoring de la cyA a été validée par quelques études cliniques qui ont confirmé qu'une faible exposition au médicament était associée à un faible taux de survie postgreffe, ainsi qu'à une incidence de rejet du greffon plus élevée. Par ailleurs, les valeurs plus grandes d'ASC étaient significativement liées à la néphrotoxicité.

Comme le monitoring de l'ASC₀₋₁₂ est irréaliste en pratique, Keown a étudié la pharmacocinétique de la cyA chez des greffés rénaux, en tentant d'obtenir une méthode de monitoring offrant une bonne corrélation avec l'ASC₀₋₁₂¹⁰. Il a trouvé que l'aire sous la courbe de zéro à quatre heures (ASC₀₋₄) offrait une bonne corrélation avec l'exposition globale à l'immunosuppression sur douze heures (ASC₀₋₁₂). En 1998, Cantarovich et ses collègues ont réalisé une étude sur 30 greffés cardiaques stables. Ils ont démontré que la meilleure corrélation avec l'ASC₀₋₄ était la C2 avec un coefficient de corrélation de 0,82, en comparaison avec le prélèvement prédose (C0 ; $r = 0,41$), celui une heure postdose (C1 ; $r = 0,57$) et celui effectué quatre heures postdose (C4 ; $r = 0,35$)¹¹. De plus, une diminution significative des doses de cyA par le monitoring basé sur la C2 a été obtenue, sans preuve de rejet.

Monitoring avec la C2

De nombreuses études ont validé le prélèvement effectué deux heures postdose et ont prouvé les bienfaits cliniques de ce monitoring de la cyA dans les transplantations rénales, hépatiques, pulmonaires et cardiaques¹¹⁻¹⁴. La littérature scientifique démontre que la C2 permet une meilleure précision de l'exposition à l'immunosuppression et une meilleure corrélation avec les événements cliniques. De plus, avec le monitoring deux heures postdose, les doses de cyA peuvent être réduites, ce qui permet une diminution de la néphrotoxicité et des autres effets indésirables sans augmenter le risque de rejet^{13,15}. Le monitoring de la cyA avec la C2 est maintenant une pratique courante lors de greffes hépatiques et rénales ayant des cibles thérapeutiques bien définies^{16,17}. Cependant, pour les greffes cardiaques, les données sont moins nombreuses et aucun consensus d'expert n'appuie le monitoring de la cyA basé sur la C2. Les quelques données disponibles relatives aux greffés cardiaques (>1 an) semblent démontrer que les doses quotidiennes de cyA seraient moins importantes avec un ajustement posologique basé sur la C2, et les avantages de ce monitoring sont semblables à ceux démontrés dans les autres types de greffes^{14,18}. Cantarovich et ses col-

lègues ont étudié l'impact qu'a le monitoring basé sur la C2 sur les doses de cyA et sur les avantages cliniques chez les greffés cardiaques stables (>1 an). Ceux-ci étaient définis par l'absence de rejet, la survie, l'absence de dysfonction ventriculaire et d'insuffisance rénale. Les chercheurs ont observé plus d'avantages lorsque la cyA était monitorée à l'aide de la C2 comparativement à la C0¹⁸.

Trop peu d'études se sont intéressées aux greffés cardiaques de novo et aux valeurs cibles de C2 à atteindre dans cette même population. Les données préliminaires d'une étude, dont l'objectif était de déterminer l'exposition minimale efficace de la cyA en utilisant la C2, ont permis de préciser les C2 cibles dans la population de greffés cardiaques *de novo*¹⁴.

Objectif de l'étude

À l'Hôpital Laval, la surveillance et l'ajustement posologique de la cyA en transplantation cardiaque s'effectuent selon le monitoring basé sur la C0. L'objectif général de cette étude est de décrire les modifications posologiques théoriques engendrées par le monitoring basé sur la C2 par rapport à celui basé sur la C0 chez les patients greffés cardiaques entre décembre 2004 et avril 2005.

Méthodologie

Devis de recherche

Le devis de recherche utilisé est une étude descriptive de population transversale. Ce type d'étude nous a permis d'observer les variations posologiques que permettrait le monitoring de la cyA basé sur la C2 plutôt que sur la C0 chez les greffés cardiaques. Le devis a également permis de bien expliquer les résultats et la méthodologie en vue d'une implantation possible dans le Centre hospitalier.

Population à l'étude

Étaient inclus les patients greffés cardiaques âgés de plus de 18 ans et prenant biquotidiennement de la cyA par voie orale depuis plus de 30 jours. La médication concomitante et la dose de cyA devaient être stables. Il ne devait pas y avoir de nouveaux médicaments ou de changements posologiques depuis les sept derniers jours avant l'inclusion dans l'étude. L'immunosuppression avec d'autres molécules que la cyA était permise et détaillée. Les patients présentant des problèmes gastro-intestinaux pouvant modifier l'absorption de la cyA étaient exclus. De décembre 2004 à avril 2005, dix-sept patients ont accepté de participer à cette étude.

Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins réalisés deux heures postdose devaient être réalisés deux heures $\pm$ 15 minutes après la prise matinale de cyA lors d'une visite de suivi à la clinique de transplantation de façon concomitante avec les examens de routine prévus. L'étude a été approuvée par les

comités de la recherche et d'éthique de l'Hôpital Laval. Chaque participant a donné son consentement libre et éclairé après avoir lu le document d'information au patient.

Ajustement des doses

La dose réelle quotidienne était déterminée par un cardiologue selon le résultat du dosage sanguin obtenu au temps zéro (C0). Ce dosage était à l'aveugle concernant les résultats de la C2. La dose théorique calculée, basée sur la C2, était déterminée conformément aux recommandations retrouvées dans la littérature scientifique selon le délai post-transplantation. La formule suivante a été utilisée pour le calcul de la dose théorique selon la C2 : nouvelle dose (mg/jour) = ancienne dose (mg/jour) $\times$ (C2 désirée / C2 mesurée)^{14,17,19-21}. Les C2 cibles utilisées étaient les suivantes : d'un à trois mois après la greffe : 1100 à 1300 (μ g/l), de trois à six mois après la greffe : 900 à 1100 (μ g/l), de six à douze mois après la greffe : 600 à 800 (μ g/l), de douze à vingt-quatre mois après la greffe : 500 à 700 (μ g/l) et plus de vingt-quatre mois après la greffe : 400 à 600 (μ g/l).

La nouvelle dose théorique de cyA calculée tenait compte des formulations orales disponibles, et la C2 désirée était déterminée selon la valeur médiane de l'intervalle en fonction du délai postgreffe.

Dosage

Les concentrations sanguines de cyA ont été quantifiées avec la technologie de dosage immunologique par polarisation de fluorescence, qui mesure la cyA dans le sang total humain avec un appareil AxSym (Abbott, Montréal, Qc, Canada). Une dilution a été utilisée pour l'analyse des C2, puisque les valeurs pouvaient excéder la valeur limite supérieure de calibration de l'appareil.

Analyse statistique

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du Progiciel SAS version 9,1 (SAS. Institute inc., Cary, NC). Un test de proportion binominal a été effectué sur les patients nécessitant une diminution de dose de cyA. Les résultats sont exprimés selon les moyennes $\pm$ leurs écarts-types. La moyenne des diminutions de doses a été analysée par un test des signes de Wilcoxon. Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Dix-sept patients ont donné leur consentement et ont participé à l'étude. La moyenne d'âge des patients était de 58 ± 16 ans ; la moyenne du délai post-transplantation était de 8 ± 6 ans (entre cinq mois à vingt et un ans) et 94 % étaient des hommes. Au moment de l'étude, six patients (35 %) avaient eu un rejet depuis leur transplantation. Tous les patients prenaient la cyA en deux prises quotidiennes. Aucun patient ne prenait la cyA en monothérapie. La prise de cyA était accompagnée d'azathioprine pour six patients

Tableau I : Caractéristiques des patients

Sujets	Sexe	Âge (années)	Délai post-transplantation (mois)	Immunosuppresseur en plus de la cyA*	Rejets
1	M	29	5	MMF [†] + CORTICO [‡]	0
2	M	30	7	MMF + CORTICO	0
3	M	67	203	AZA §	1
4	M	66	251	AZA	0
5	F	73	121	AZA	2
6	M	58	44	MMF	1
7	M	59	85	MMF	1
8	M	66	133	AZA	0
9	M	71	121	MMF	0
10	M	60	108	SIRO ?	0
11	M	59	41	MMF	0
12	M	66	195	AZA	0
13	M	67	47	MMF	0
14	M	64	18	MMF	0
15	M	55	53	MMF	1
16	M	23	1,4	MMF + CORTICO	0
17	M	74	136	AZA	1
Moyenne		58	92,3		
Écart-type		15,6	75,3		

M = sexe masculin F = sexe féminin

‡ CORTICO = prednisone

* cyA = cyclosporine

§ AZA = azathioprine

† MMF = mofétilmycophénolate

SIRO = sirolimus

(35 %), de mofétilmycophénolate pour sept patients (41 %) ou de sirolimus pour un patient (6 %). De plus, pour trois patients (18 %), la cyA était prise en association avec le mofétilmycophénolate et des corticostéroïdes.

Les patients sous cyA ont eu une augmentation moyenne de leur créatinine sérique de 39 mmol/l (entre 0-249 mmol/l) depuis leur transplantation, ce qui se traduit par une perte moyenne de 14 ml/min (entre 0-40 ml/min) de leur fonction rénale estimée par la formule de Cockcroft et Gault. La néphrotoxicité de la cyA à moyen et long terme est représentée au tableau II.

La C2 était trop élevée selon le délai post-transplantation pour neuf patients (53 %). Pour ce groupe, on a observé une différence moyenne de 57 mg (27 %) entre les doses théoriques calculées et les doses prescrites selon la C0. Pour huit patients (47 %), les C2 mesurées se retrouvaient dans l'intervalle correspondant à leur délai post-transplantation. Pour ces derniers, il n'y avait aucune différence entre la dose quotidienne prescrite selon la C0 et la dose théorique calculée selon la C2. Le nombre de patients pour lesquels un ajustement posologique a été nécessaire (9/17 patients) n'est pas statistiquement significatif (p = 0,6) par rapport au nombre de patients n'ayant pas nécessité d'ajus-

Tableau II : Caractéristiques de la fonction rénale selon le délai postgreffe

Sujets	Délai post-greffe (années)	Créatine prégreffe (µmol/l)	Créatine actuelle (µmol/l)	Augmentation créatinine (µmol/l)	CL _{Cr} * Prégreffe (ml/min)	CL _{Cr} actuelle (ml/min)	Perte de la fonction rénale (ml/min)
1	0,4	88	88	0	97	97	0
2	0,6	88	105	17	97	82	15
3	16,9	95	108	13	74	62	12
4	20,9	69	85	16	108	87	21
5	10,1	92	202	110	45	20	25
6	3,7	158	142	-16	57	58	+1
7	7,1	117	406	289	56	16	40
8	11,1	90	129	39	75	49	26
9	10,1	115	219	104	57	29	28
10	9,0	128	148	20	57	44	13
11	3,4	73	125	52	97	60	37
12	16,3	142	152	10	54	42	12
13	3,9	143	205	62	44	30	14
14	1,5	122	131	9	55	47	8
15	4,4	188	123	-65	47	66	+19
16	0,1	79	89	10	111	103	8
17	11,3	156	141	-15	36	40	+4
Moyenne		7,7		38,5			13,8

*Cl_{Cr} = clairance à la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault

tement posologique (8/17 patients). En tenant compte de tous les patients inclus dans l'étude, la moyenne de la diminution des doses est de 14 % (29 mg), et celle-ci demeure statistiquement significative ($p = 0,002$).

Discussion

Cette étude descriptive de population confirme un des principaux avantages attribués au monitoring avec la C2, soit la possibilité de réduire la dose de cyA pour une grande proportion des patients. En effet, 53 % des patients avaient des valeurs de concentrations sanguines de cyA au temps deux heures postdose au-dessus des limites mentionnées dans la littérature scientifique selon leur délai post-transplantation, ce qui aurait justifié une diminution des doses. Ces résultats concordent avec ceux décrits dans d'autres études post-transplantations rénales, hépatiques et cardiaques. Entre autres, une étude portant sur 110 patients greffés rénaux stables a démontré que 57 % d'entre eux étaient exposés à des surdoses lorsque le monitoring était fait à l'aide de la C0 plutôt que de la C2. La moyenne de diminution des doses avec le monitoring basé sur la C2 était de 22 % en tenant compte de tous les patients²². Par ailleurs, dans cette étude, 20 % des patients avaient des C2 inférieures aux C2 cibles.

Di Paolo et collaborateurs ont évalué l'impact de la conversion du monitoring de la cyA à l'aide de la C2 chez 188 transplantés rénaux depuis plus de douze mois²³. Ils ont démontré que l'ajustement des doses de cyA selon la C2 permettait une diminution des doses chez 49 % des patients avec une C2 cible de $800 \text{ mg/l} \pm 10 \%$. Dans cette étude, une proportion de 20 % des patients a nécessité une augmentation de leur dose de cyA. Dans notre étude, aucun patient n'avait un C2 sous-thérapeutique. Il est possible que le nombre limité de patients ne nous ait pas permis de

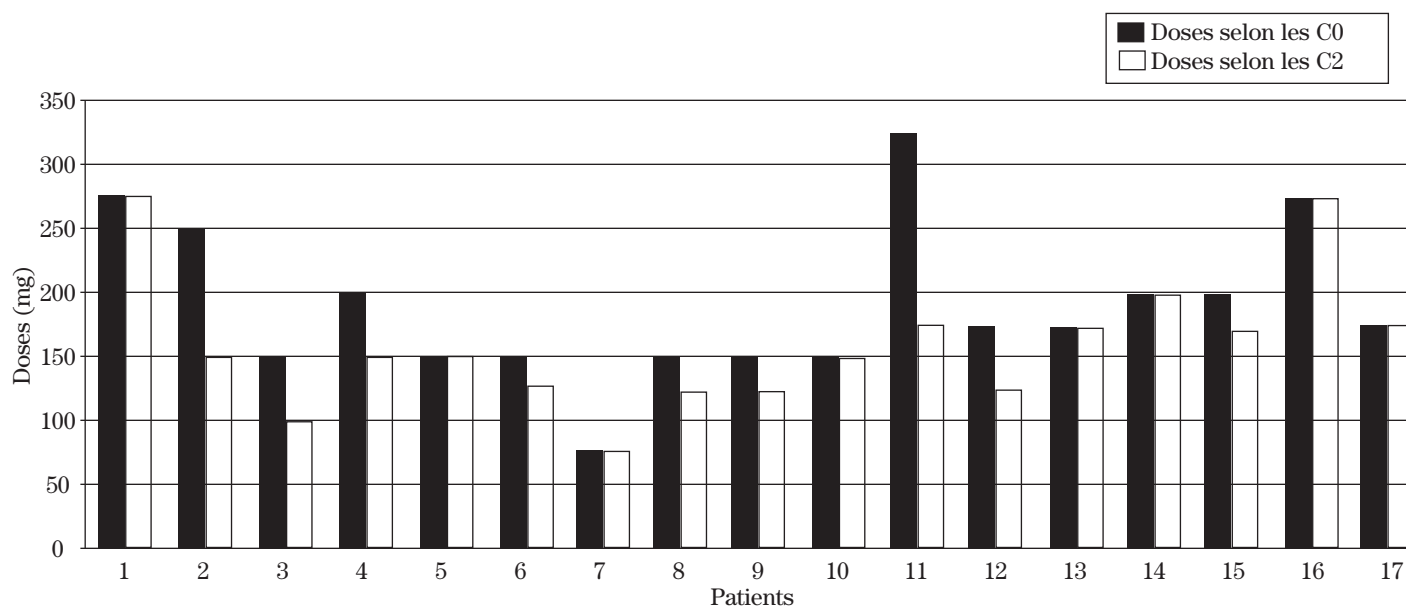
noter ce résultat. Les C2 cibles utilisées dans les études citées correspondent à ce qui est recommandé en greffe rénale selon le délai postgreffe¹⁷. Citterio et collaborateurs ont analysé l'utilité du monitoring de la cyA avec la C2 chez 110 patients, dont la transplantation rénale datait de plus de douze mois (délai moyen de 4,6 années)²². Malgré une diminution moyenne des doses de 22 % observée après un suivi moyen de 3,3 ans, ils n'ont pas observé d'amélioration de la fonction rénale, ce qui indique qu'une fois que le dommage aux reins est présent, la diminution des doses de cyA ne peut améliorer la fonction rénale.

Pour tous les patients de notre étude, le délai de deux heures ± 15 minutes pour la précision des dosages sanguins réalisés deux heures après la prise, de même que le maintien de l'aveugle pour les cardiologues concernant les résultats des concentrations sanguines ont été respectés. Notre population était composée majoritairement d'hommes, ce qui limite l'application de nos résultats aux femmes. Comme il s'agit d'une étude descriptive, on ne peut extrapoler l'impact qu'aurait eu une diminution réelle des doses de cyA de 14 % sur le nombre de rejets et de néphrotoxicité.

Conclusion

Cette étude descriptive a démontré que le monitoring de la cyA à l'aide de la C2 au lieu de la C0 pourrait permettre de diminuer de façon significative les doses de 14 % (29 mg) en moyenne pour les patients greffés cardiaques. Même si la réalisation des C2 est plus difficile au niveau organisationnel que les C0, le projet a permis de tester la faisabilité de cette nouvelle méthode de monitoring dans notre centre hospitalier. Les avantages démontrés dans la littérature scientifique semblent prometteurs pour les patients greffés cardiaques, et l'adoption de ce nouveau type de monitoring pourrait s'avérer très intéressante.

Graphique 1 : Histogramme des différences en mg entre les doses ajustées selon C0 et C2.



D'autres études effectuant des ajustements posologiques réels selon les valeurs de C2 réalisées dans notre centre pourraient permettre d'étudier les avantages cliniques possibles de tels ajustements. Les années à venir devraient nous apporter plus de précisions sur les valeurs cibles idéales en greffe cardiaque selon le délai post-transplantation.

Remerciements

Ce projet a bénéficié d'une subvention de Novartis Pharma, Canada. Les auteurs tiennent à remercier les cardiologues Bernard Cantin, Marie-Hélène Leblanc et Mario Sénéchal de même que les infirmières du programme de transplantation cardiaque de l'Hôpital Laval pour leur collaboration. Les auteurs remercient également M. Serge Simard pour l'analyse statistique des données de ce projet.

Pour toute correspondance :
Chantale Simard
Centre de recherche, Hôpital Laval
2725, Chemin Sainte-Foy
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G5
Téléphone : 418 656-8711, poste 3072
Télécopieur : 418 656-4509
Courriel : chantale.simard@pha.ulaval.ca

Abstract

Purpose: To describe the dose modifications resulting from monitoring cyclosporine levels in time, 2 hours after medication administration with respect to time zero in patients having had a heart transplant.

Methods: The actual dosage adjustments of cyclosporine were done according to plasma concentrations obtained through blood sampling at time zero, before morning drug administration. A theoretical dosage adjustment, calculated using recommendations presented in the scientific literature, was done according to the plasma concentration obtained through blood sampling 2 hours after drug administration. The difference between adjusted doses according to plasma concentrations obtained through blood sampling at time zero and those obtained through blood sampling 2 hours after drug administration was calculated.

Results: There was no difference between the dose adjusted according to plasma concentrations at time zero and the theoretical dose adjusted according to plasma concentrations 2 hours after drug administration for eight patients (47%). However, plasma concentrations obtained 2 hours after drug administration were greater than target values for nine patients (53%), thus showing that cyclosporine doses dispensed to these patients could have been significantly reduced by 27% on average.

Conclusion: The results imply that monitoring cyclosporine plasma concentrations obtained 2 hours after medication administration allows cyclosporine doses to be reduced significantly.

Key Words: Heart transplant, cyclosporine, pharmacokinetics.

Références

- Nashan B, Cole E, Levy G, Thervet E. Clinical validation studies of Neoral C(2) monitoring: a review. *Transplantation* 2002;73(suppl 2):3-11.
- Jorga A, Holt DW, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc* 2004;36(suppl 1):396-403.
- Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW et coll. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40.
- Borel JF. Cyclosporin-A—present experimental status. *Transplant Proc*. 1981;13:344-8.
- Krensky A, Strom T, Bluestone J. Immunomodulators: immunosuppressive agents, tolerogens, and immunostimulants. Dans: Hardman J, Limbird L, rédacteurs. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 30e ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2001. p. 1463-84.
- Faynor SM, Moyer TP, Sterioff S, McDonald MW. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Mayo Clin Proc* 1984;59:571-2.
- Citterio F. Evolution of the therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc* 2004;36(suppl 1):420-5.
- Halloran PF, Helms LM, Kung L, Noujaim J. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo. *Transplantation* 1999;68:1356-61.
- Kahan BD, Grevel J. Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy. *Transplantation* 1988;46:631-44.
- Keown PA. Use of cyclosporine microemulsion (Neoral) in the novo and stable renal transplantation: clinical impact, pharmacokinetic consequences and economic benefits. Canadian and International Neoral Study Groups. *Transplant Proc* 1996;28:2147-50.
- Cantarovich M, Besner JG, Barkun JS, Elstein E, Loertscher R. Two-hour cyclosporine level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. *Clin Transplant* 1998;12:243-9.
- D'Agostino D, Gimenez M, Yamaguchi B, Glancszpigiel R, Vinuesa F, Gamba M et coll. Conversion and pharmacokinetic studies of a microemulsion formulation of cyclosporine in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 1996;62:1068-71.
- Cantarovich M, Barkun JS, Tchervenkov JI, Besner JG, Aspeslet L, Metrakos P. Comparison of neoral dose monitoring with cyclosporine through levels versus 2-hr postdose levels in stable liver transplant patients. *Transplantation* 1998;66:1621-7.
- Mardigyan V, Giannetti N, Cecere R, Besner JG, Cantarovich M. Best single time points to predict the area-under-the-curve in long-term heart transplant patients taking mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine or tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1614-8.
- Citterio F, Scata MC, Borzi MT, Pozzetto U, Castagneto M. C2 single-point sampling to evaluate cyclosporine exposure in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001;33:3133-6.
- Levy GA. C2 monitoring strategy for optimising cyclosporin immunosuppression from the Neoral formulation. *BioDrugs*. 2001;15:279-90.
- Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K. Patient management by Neoral C(2) monitoring: an international consensus statement. *Transplantation*. 2002;73(suppl 2):12-8.
- Cantarovich M, Elstein E, de Varennes B, Barkun JS. Clinical benefit of neoral dose monitoring with cyclosporine 2-hr post-dose levels compared with trough levels in stable heart transplant patients. *Transplantation*. 1999;68:1839-42.
- Cole E, Midtvedt K, Johnston A, Pattison J, O'Grady C. Recommendations for the implementation of Neoral C(2) monitoring in clinical practice. *Transplantation*. 2002;73(suppl 2):19-22.
- Eisen H, Ross H. Optimizing the immunosuppressive regimen in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(suppl 2):207-13.
- Royal Victoria Protocol. Heart Transplant Immunosuppressive Protocol. version 14. 2005. (Pamphlet), 3 pages.
- Citterio F, Scata MC, Romagnoli J, Nanni G, Castagneto M. Results of a three-year prospective study of C2 monitoring in long-term renal transplant recipients receiving cyclosporine microemulsion. *Transplantation* 2005;79:802-06.
- Di Paolo S, Teutonico A, Schena A, Infante B, Stallone G, Grandaliano G, et coll. Conversion to C2 monitoring of cyclosporine A exposure in maintenance kidney transplant recipients: results at 3 years. *Am J Kidney Dis* 2004;44:886-92.

Le traitement du cancer colorectal métastatique - Partie 1

Audrey Bernier, Mélanie Simard

Résumé

Objectif : Revoir brièvement les caractéristiques, les causes et les facteurs de risque du cancer colorectal. Discuter des principales études et des choix de traitement du cancer colorectal métastatique.

Source des données et sélection des études : Nous avons fait une revue de la littérature scientifique en consultant PubMed. Nous avons revu les études cliniques, les revues systématiques, les méta-analyses portant sur le traitement du cancer colorectal métastatique, et nous avons consulté des références tertiaires.

Analyse des données : Le cancer colorectal métastatique est l'un des cancers les plus fréquents et mortels. Divers facteurs de risque ont été identifiés, mais il est difficile d'établir un lien clair de cause à effet pour plusieurs d'entre eux. Au début des années 2000, des études impliquant l'irinotécan et l'oxaliplatine ont révolutionné la thérapie du cancer colorectal métastatique. Ces nouveaux régimes ont permis d'atteindre une efficacité clinique nettement supérieure à celle obtenue avec les traitements à base de 5-fluorouracil et d'acide folinique.

Conclusion : Les régimes combinant l'irinotécan ou l'oxaliplatine au 5-fluorouracil et à l'acide folinique sont devenus les normes de traitement pour le cancer colorectal métastatique. Il semble important d'exposer les patients aux principaux agents de choix en cours de thérapie afin que leur vie soit prolongée. De ce fait, des études récentes ont évalué des régimes combinant irinotécan, oxaliplatine, 5-fluorouracil et acide folinique en première intention de traitement, qui pourraient apporter un réel avantage clinique.

Mots clés : cancer colorectal métastatique, 5-fluorouracil, acide folinique, raltitrexed, irinotécan, oxaliplatine.

Introduction

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

plus efficaces. L'arrivée de l'irinotécan et de l'oxaliplatine au cours des années quatre-vingt-dix est considérée comme une grande étape dans le traitement de cette maladie. La capécitabine apporte également une valeur ajoutée à l'arsenal thérapeutique, puisqu'elle permet le traitement de certains patients à l'extérieur du système hospitalier et le traitement de patients plus frêles. De plus, on est en train d'étudier son efficacité en combinaison avec l'irinotécan et l'oxaliplatine, où elle remplace le 5-FU en perfusion et le LV. Plus récemment encore, des thérapies ciblées ont fait leur apparition dans un effort visant des effets thérapeutiques toujours plus efficaces et moins toxiques. L'apparition de ces thérapies marque non seulement une nouvelle ère dans le domaine de l'oncologie, mais est également à l'origine d'une grande problématique liée à la pharmaco-économie dans un monde où les médicaments sont de plus en plus coûteux et les ressources financières limitées. L'article qui suit est un résumé des principales études portant sur les molécules actuellement utilisées dans le traitement du cancer colorectal métastatique. L'article sera divisé en deux parties. La première partie portera essentiellement sur les notions générales du cancer colorectal et les traitements à base de 5-FU/LV, d'irinotécan et d'oxaliplatine. La deuxième partie traitera particulièrement de la capécitabine et des thérapies ciblées.

Généralités

Au Canada, selon les estimations pour l'année 2006 de l'Institut national du cancer du Canada, le cancer colorectal est le quatrième cancer le plus diagnostiqué et le deuxième plus mortel dans la population en général¹. En fait, en 2006 au Canada, on a estimé qu'il y a eu 20 000 nouveaux cas et 8 500 décès, ce qui représente environ le 13 % de tous les cancers, nouveaux cas et décès confondus¹. Par ailleurs, il vient au troisième rang des causes de décès par cancer chez les femmes (après les cancers du poumon et du sein) et au deuxième rang chez les hommes (après le cancer du poumon)¹. Au Canada, en 2006, on a estimé que la fréquence des cancers colorectaux était similaire chez

Audrey Bernier, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne au Centre de santé et de services sociaux de la Haute-Yamaska

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

les femmes et les hommes, quoiqu'elle ait été un peu plus élevée chez les hommes¹. Une femme sur 16 sera atteinte du cancer colorectal au cours de sa vie et une sur 31 en mourra, tandis qu'un homme sur 14 en sera atteint au cours de sa vie et un homme sur 29 en mourra¹. Les taux de nouveaux cas et de mortalité ont diminué depuis les 30 dernières années, bien que le nombre de cas chez les hommes semble rester stable¹.

Le dépistage du cancer colorectal reste inférieur aux recommandations, selon les normes de l'Institut national du cancer du Canada. Le dépistage de base recommandé consiste en une recherche tous les deux ans de sang occulte dans les selles chez les femmes et les hommes dès l'âge de 50 ans¹. Cette forme de dépistage entraîne moins de risques que la colonoscopie ou la sigmoïdoscopie, qui peuvent entraîner des perforations d'intestin et des hémorragies importantes¹. La recherche de sang occulte dans les selles, si elle est pratiquée régulièrement, peut réduire le taux de mortalité de 15 à 33 %¹. Pour les personnes à risque, on peut recommander un dépistage plus précoce à l'aide de méthodes différentes (ex : colonoscopie).

Le cancer du côlon est plus de 2,4 fois plus fréquent que le cancer du rectum². On constate, avec les années, une augmentation du nombre de cas de cancer du côlon droit ou proximal^{3,4}. L'adénocarcinome est le type de cancer colorectal le plus fréquent (90 à 95 % des cas)².

Environ 25 % des patients présentent une maladie métastatique au moment du diagnostic⁴. Les patients ayant un cancer à un stade peu avancé sont souvent asymptomatiques, d'où le diagnostic tardif de la maladie⁵. Par ailleurs, lorsqu'ils sont présents, les symptômes sont souvent vagues et non spécifiques. Les symptômes cliniques les plus rapportés sont la fatigue, des rectorragies ou un méléna, des douleurs abdominales ou un changement quant aux habitudes intestinales (les symptômes peuvent varier selon le site de la tumeur)^{2,3,5}. Les sites des métastases sont diversifiés (poumons, os, etc.), mais étant donné le drainage veineux du côlon et du premier tiers supérieur du rectum par la circulation portale, le foie est le site privilégié pour la dissémination de la maladie^{2,3}. Les deux derniers tiers du rectum se drainent dans la veine cave inférieure en plus de la circulation portale, ce qui explique le risque de métastases systémiques (aux poumons, par exemple)³. Quelques patients ayant des métastases localisées peuvent subir une résection chirurgicale à visée curative de leurs métastases. Toutefois, pour la plupart des patients métastatiques, la maladie n'est pas opérable, le traitement est palliatif et la chimiothérapie demeure la principale modalité thérapeutique. Dans environ 8 % des cas, la maladie métastatique a un développement qui peut s'étendre sur cinq ans³. Les options de traitement sont les mêmes pour le cancer métastatique du côlon et du rectum^{6,7}. Il y a controverse quant à savoir s'il faut ou non entreprendre d'emblée les traitements chez un patient ayant reçu un diagnostic de cancer colorectal métastatique asymptomatique.

Le cancer colorectal métastatique correspond au stade IV de la classification TNM de l'American Joint Committee for Cancer ou au Dukes D selon l'échelle modifiée d'Astler-Coller⁶.

Causes et facteurs de risque

La cause du cancer colorectal est complexe et n'a pas encore été complètement élucidée. Elle implique probablement l'environnement, le style de vie et la génétique. On décrit ce cancer comme un processus de transformation de la muqueuse intestinale normale en un état précancéreux et ensuite cancéreux, s'étalant sur plusieurs années. De plus, différentes mutations de gènes (ex : APC, p53, RAS) ont été identifiées et seraient impliquées dans le développement du cancer colorectal⁶.

On a également énoncé plusieurs facteurs de risque du cancer colorectal :

Âge et race : La maladie survient majoritairement chez les gens plus âgés, dans 90 % des cas chez les personnes de plus de 50 ans^{1,8}. Elle est aussi plus fréquente chez les personnes de race noire comparativement aux Caucasiens².

Polypes adénomateux : Les polypes adénomateux (excroissances de la muqueuse intestinale) sont précurseurs du cancer du côlon dans 95 % des cas^{2,4,5,8}. Le risque que l'adénome se transforme en carcinome, donc en état cancéreux, dépend de la grosseur du polype et de ses caractéristiques histologiques^{2,4,5,8}. Cette transformation peut prendre des années et survient dans une probabilité de 5 %^{2,4,8}. L'excision de polypes est recommandée et contribue à prévenir le cancer colorectal. Une histoire personnelle de polypes adénomateux accentue le risque de développer la maladie⁹.

La prise d'acide acétylsalicylique, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'inhibiteurs de l'enzyme cyclooxygénase 2 (COX-2) s'est révélée bénéfique pour prévenir le cancer colorectal^{5,9}. La surexpression de la COX-2 a été rapportée dans les adénomes et carcinomes et serait un promoteur de la carcinogenèse^{5,9}. Ces médicaments sont utilisés afin de prévenir ou de réduire les polypes adénomateux, surtout chez les gens atteints de polyposis adénomateux familial (voir ci-dessous)^{5,9}.

Hérédité/génétique : L'hérédité serait en cause dans le développement du cancer colorectal dans plus de 20 % des cas^{5,6,9}. Une histoire familiale positive de cancer colorectal augmente le risque de développer la maladie. Ce risque est deux à trois fois plus grand s'il y a présence d'antécédents familiaux de premier degré de cancer colorectal (aussi augmenté, mais à un plus faible niveau, dans les cas d'antécédents familiaux de deuxième degré)^{4,8}. Ce risque est d'autant plus important si le parent a eu un diagnostic avant l'âge de 45 ans⁸.

Certaines maladies héréditaires rares sont également associées à une importante augmentation de la fréquence du cancer colorectal. Les deux formes les plus communes sont la polypose adénomateuse familiale et le cancer colorectal héréditaire sans polypose (aussi appelé syndrome de Lynch)^{6,9}. La polypose adénomateuse familiale est à l'origine de 1 % de tous les cas de cancer colorectal⁹. Elle est associée à un grand nombre de polypes (100 à 1000 polypes) apparaissant souvent à l'adolescence ou dans les premières années de l'âge adulte⁹. Ces polypes se transforment un jour ou l'autre en cancer colorectal dans 100 %

des cas s'ils ne sont pas réséqués (la colectomie totale est à privilégier)^{2,4,5,6,9}. Le cancer colorectal héréditaire sans polypose compte pour environ 3 % de tous les cancers colorectaux, il est précédé d'une quantité plus faible de polypes (jusqu'à 100 polypes) et peut être associé, selon le type, à d'autres adénocarcinomes (ovaire, endomètre)⁹. Les cancers attribuables à ces deux contextes surviennent généralement plus tôt, soit autour de 40 ans^{2,4,6}.

Environnement/régime alimentaire : Le nombre de cas de cancer colorectal est plus élevé dans les pays indus-

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

Médicaments utilisés et études	n	Régimes	Taux de réponse (%)	Survie médiane sans progression (mois)	Survie totale médiane (mois)
5FU + LV					
Poon et coll. (1991) ³⁰	208	A : 5FU bolus + LV haute dose B : 5FU bolus + LV petite dose (Régime Mayo) C : 5FU bolus	A = 26 B = 43 C = 10 *A vs B = N/D	A = N/D B = N/D C = N/D *A et B vs C = Significatif *A vs B = N/D	A = 12,2 B = 12 C = 7,7 *A vs B = NS
De Gramont et coll. (1997) ¹⁵	433	5FU/LV infusion vs 5FU/LV bolus (Régime Mayo)	32,6 vs 14,5	6,9 vs 5,5	15,5 vs 14,2 p=0,067 (NS)
Irinotécan					
Douillard et coll. (2000) ²⁴	385	CPT-11 + 5FU/LV infusion vs 5FU/LV infusion	49 vs 31	6,7 vs 4,4	17,4 vs 14,1
Saltz et coll. (2000) ²³	683	A : CPT-11 + 5FU/LV bolus B : 5FU/LV bolus (Régime Mayo) C : CPT-11	A = 39 B = 21 C = 18 *B vs C = NS	A = 7 B = 4,3 C = 4,2 *B vs C = NS	A = 14,8 B = 12,6 C = 12 *B vs C = NS
Köhne et coll. (2005) ³⁵	430	CPT-11 + 5FU/LV infusion vs 5FU/LV infusion	62,2 vs 34,4	8,5 vs 6,4	20,1 vs 16,9 p=0,2779 (NS)
Oxaliplatine					
De Gramont et coll. (2000) ²⁷	420	Oxaliplatine + 5FU/LV infusion (FOLFOX-4) vs 5FU/LV infusion (Régime de Gramont)	50,7 vs 22,3	9,0 vs 6,2	16,2 vs 14,7 p=0,12 (NS)
Grothey et coll. (2002) ²⁸	242	Oxaliplatine + 5FU/LV infusion vs 5FU/LV bolus (Régime Mayo)	48,3 vs 22,6	7,9 vs 5,3	20,4 vs 16,1 (NS)
Goldberg et coll. (2004) ²⁹	795	A : Oxaliplatine + 5FU/LV infusion (FOLFOX-4) vs B : CPT-11 + 5FU/LV bolus (Régime Saltz) vs C : CPT-11 + Oxaliplatine (IROX)	A = 45 B = 31 C = 35 *B vs C = p=0,34 (NS)	A = 8,7 B = 6,9 C = 6,5 *B vs C = p>0,50 (NS)	A = 19,5 B = 15,0 C = 17,4 *A vs C = p=0,09 (NS)
Goldberg et coll. (2006) ³⁰	305	Oxaliplatine + 5FU/LV infusion (FOLFOX-4) vs CPT-11 + 5FU/LV bolus (Régime Saltz-Doses réduites)	48 vs 32	9,7 vs 5,5	19,0 vs 16,3

Note : Toutes ces études sont randomisées, sont de phase III et évaluent les régimes en première ligne de traitement. Tous les résultats présentés sont statistiquement significatifs, sauf ceux spécifiés.

Légende : 5FU : 5-fluorouracil ; LV : acide folinique ; CPT-11 : irinotécan ; NS : statistiquement non-significatif ; N/D : non disponible

trialisés, soit en Amérique du Nord, en Europe et en Australie^{2,8}. La fréquence du cancer colorectal est de 30 à 40 fois supérieure dans les régions à plus fort risque que dans celles à plus bas risque⁹. D'ailleurs, les gens de régions à faible risque (Asie, Afrique, Amérique du Sud) immigrant dans des régions à risque élevé voient la probabilité de développer la maladie augmenter, pour rejoindre celle du pays hôte, après une ou deux générations^{6,9}. Cette observation laisse donc entendre qu'une composante environnementale, dont un régime alimentaire différent, serait une cause importante de ce cancer^{2,8}. Les données actuelles sont toutefois controversées ou peu convaincantes, et un lien direct reste difficile à établir. Malgré tout, un régime alimentaire riche en gras (gras saturé animal en particulier), en viande rouge, en apport calorique élevé de même qu'une alimentation faible en fibres seraient des éléments précurseurs à l'apparition ou à un développement du cancer colorectal^{4,5,9}. Certains suppléments auraient des propriétés préventives du cancer colorectal, bien que leurs effets soient aussi controversés. Les vitamines C et E, le β -carotène et le sélénium sont ceux ayant été étudiés^{2,8}. L'acide folique et le calcium auraient également des effets protecteurs possibles^{4,5,8}. L'alcool, à raison de plus d'une à deux consommations par jour, serait associé à un risque augmenté de cancer colorectal, peut-être en raison d'une carence en folates^{2,4,6}.

Maladies inflammatoires de l'intestin : Les personnes souffrant de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn courent davantage le risque de développer un cancer colorectal, et 1 à 2 % des cas seraient attribuables à ces deux maladies⁶. Le risque serait plus grand pour la colite ulcéreuse⁶. Le nombre de cas serait surtout en augmentation chez les gens qui ont une maladie inflammatoire de l'intestin de longue date (plus de 7 à 10 ans) et selon la gravité de leur état physique et la durée des symptômes^{2,8}.

Antécédents personnels de cancer : Le risque d'un deuxième cancer colorectal est supérieur chez les personnes ayant déjà eu un premier cancer dans cette région. Les femmes ayant un antécédent de cancer du sein, de l'ovaire ou de l'endomètre sont également plus à risque de développer un cancer colorectal².

Autres : D'autres facteurs, tels le tabagisme, le manque d'exercice, l'obésité et le diabète (état d'hyperinsulinémie) pourraient favoriser le développement du cancer colorectal^{4,8}. Quelques données laissent entendre une diminution du cancer colorectal chez les femmes utilisant des oestrogènes, soit sous forme de thérapie hormonale de remplacement ou de contraceptifs oraux (particulièrement ceux à fortes doses d'oestrogènes)^{4,5,8}.

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

Protocoles	Régimes posologiques	Fréquence
5FU + LV		
Mayo ⁴⁰	LV 20 mg/m ² IV bolus j 1 à 5 5-FU 425 mg/m ² IV bolus j 1 à 5	Toutes les 4-5 semaines
De Gramont ¹⁵	LV 200 mg/m ² IV en 2 h j 1-2 5-FU 400 mg/m ² IV bolus j 1-2 5-FU 600 mg/m ² PIV en 22 h j 1-2	Toutes les 2 semaines
Irinotécan		
Douillard ²⁴	Irinotécan 180 mg/m ² IV en 1 h 1/2 j 1 LV 200 mg/m ² IV en 2 h j 1-2 5-FU 400 mg/m ² IV bolus j 1-2 5-FU 600 mg/m ² PIV en 22 h j 1-2	Toutes les 2 semaines
Saltz ²³	Irinotécan 125 mg/m ² IV en 1 h 1/2 j 1-8-15-22 LV 20 mg/m ² IV bolus j 1-8-15-22 5-FU 500 mg/m ² IV bolus j 1-8-15-22	Toutes les 6 semaines
FOLFIRI ^{35,41}	Irinotécan 180 mg/m ² IV en 1 h 1/2 j 1 LV 400 mg/m ² IV en 2 h j 1 5-FU 400 mg/m ² IV bolus j 1 5-FU 2,4 g/m ² PIV en 46 h à partir du 1/2 1 (augmenter à 3,0 g/m ² après 2 cycles si bien toléré)	Toutes les 2 semaines
Oxaliplatine		
FOLFOX-4 ²⁷	Oxaliplatine 85 mg/m ² IV en 2 h j 1 LV 200 mg/m ² IV en 2 h j 1-2 5-FU 400 mg/m ² IV bolus j 1-2 5-FU 600 mg/m ² PIV en 22 h j 1-2	Toutes les 2 semaines
FOLFOX-6 ^{35,42}	Oxaliplatine 100 mg/m ² IV en 2 h j 1 LV 400 mg/m ² IV en 2 h j 1 5-FU 400 mg/m ² IV bolus j 1 5-FU 2,4 g/m ² PIV en 46 h à partir du j 1 (augmenter à 3,0 g/m ² après 2 cycles si bien toléré)	Toutes les 2 semaines

Légende : 5FU : 5-fluorouracil ; LV : acide folinique ; PIV : perfusion continue

Traitements

Le tableau I résume les résultats des principales études réalisées pour le traitement du cancer colorectal métastatique et citées dans le présent texte, tandis que le tableau II illustre les principaux protocoles de chimiothérapie utilisés pour traiter cette maladie.

5-Flurouracil/acide folinique

Depuis la fin des années 1950, le 5-FU est la pierre angulaire du traitement du cancer colorectal métastatique. Le 5-FU se transforme en deux métabolites. L'un s'incorpore dans l'acide ribonucléique (ARN) en se substituant à la base uracile, ce qui en altère la fonction et empêche la synthèse des protéines cellulaires^{6,10}. L'autre inhibe la thymidilate synthétase, une enzyme essentielle à la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN), plus précisément à la synthèse de la base thymine de l'ADN^{6,10}. Ce dernier mécanisme serait le plus important pour expliquer l'activité antitumorale du 5-FU.

Un taux de réponse de 10 à 15 % et une survie totale d'environ 10 mois ont été atteints avec l'utilisation du 5-FU seul. Cette médication constituait, à l'origine, une amélioration des soins de soutien qui apportaient une survie d'environ six mois^{6,11}. À la fin des années 1980 jusqu'à récemment, le LV a été combiné au 5-FU pour devenir le traitement privilégié du cancer colorectal métastatique. Le LV stabilise le lien entre le métabolite du 5-FU et la thymidilate synthétase, ce qui intensifie le pouvoir cytotoxique du 5-FU^{6,9}. Une méta-analyse, publiée en 2004 et incorporant une mise à jour de la méta-analyse publiée en 1992 par le même groupe, montre que l'association du 5-FU et du LV double le taux de réponse par rapport à l'utilisation du 5-FU seul, mais procure un faible gain quant à la survie totale¹².

Deux modes d'administration de la combinaison 5-FU/LV ont été utilisés, soit en bolus soit en perfusion continue. L'option d'administrer le 5-FU en perfusion continue vise à augmenter la dose tolérable délivrée au patient et à accroître l'exposition des cellules cancéreuses à cette molécule de courte demi-vie⁶. Les doses cumulatives maximales de 5-FU pouvant être administrées durant une période de 28 jours sont d'environ de 2400 à 2500 mg/m² en bolus et de 4000 à 7400 mg/m² en infusion⁶. De plus, certains effets secondaires diminuent avec l'administration du 5-FU en perfusion continue, telles la myélosuppression et les mucosites. Par contre, le syndrome d'érythème palmoplantaire (aussi appelé érythrodysesthésie palmoplantaire) est plus fréquent avec la perfusion continue.

Une méta-analyse de six études de phase III comprenant plus de 1 200 patients a comparé ces deux modalités de traitement pour le cancer colorectal métastatique¹³. Le taux de réponse a été supérieur dans le groupe ayant été traité avec du 5-FU en perfusion (22 % vs 14 % ; $p=0,0002$), et on a constaté une légère augmentation de la survie totale,

bien que la différence soit inférieure à un mois (12,1 vs 11,3 mois ; $p=0,04$)¹³. Il faut noter qu'en ce qui concerne ce dernier résultat, aucune étude prise isolément n'a montré de différence significative. Le groupe ayant été traité avec du 5-FU en bolus a montré plus de toxicités hématologiques de grades 3 ou 4 (31 vs 4 % ; $p<10^{-16}$), tandis que le syndrome d'érythème palmoplantaire a été plus fréquent dans le groupe 5-FU en perfusion (34 vs 13 % ; $p<10^{-7}$)¹³. Aucune autre différence de toxicité n'a été décelée entre les deux groupes. Des données similaires ont été rapportées dans une étude randomisée de phase III, publiée en 2003, qui a évalué une perfusion hebdomadaire de 5-FU en 24 heures avec ou sans LV par rapport au 5-FU/LV en bolus¹⁴. La survie sans progression a été supérieure pour le groupe traité avec du 5-FU/LV en perfusion par rapport à une administration en bolus (5,6 vs 4 mois ; $p=0,029$), de même que le taux de réponse (17 vs 12 %) et la survie totale (13,7 vs 11,1 mois), bien que pour ces deux derniers paramètres, la différence n'était pas statistiquement significative¹⁴. La diarrhée était plus fréquente dans le groupe ayant reçu des doses de 5-FU/LV administrées en perfusion, mais les mucosites et les toxicités hématologiques de ce groupe étaient inférieures à celles du groupe traité avec du 5-FU/LV en bolus¹⁴.

Les régimes Mayo (5-FU/LV donnés en bolus) et de Gramont (5-FU/LV donnés en perfusion continue) étaient les combinaisons les plus largement employées. Une étude randomisée a d'ailleurs comparé les deux protocoles en première ligne du traitement du cancer colorectal métastatique¹⁵. Elle a démontré un net avantage du taux de réponse des patients soumis au régime de Gramont, de même qu'une survie sans progression plus longue et moins de toxicités de grades 3 et 4 (incluant la neutropénie, la diarrhée et les mucosites ; 11,1 vs 23,9 % ; $p=0,0004$), sans toutefois montrer de différence pour la survie totale¹⁵. Le régime de Gramont est alors devenu le traitement standard en Europe. Toutefois, malgré les résultats supérieurs obtenus par le protocole de Gramont dans cette étude, le régime Mayo est demeuré le traitement privilégié en Amérique du Nord en raison du coût plus élevé et de la plus grande complexité d'administration par pompe portative du 5-FU en perfusion¹⁶.

Certains patients ont une déficience en enzymes dihydropyrimidines déshydrogénases (DPD), ce qui empêche l'inactivation du 5-FU et augmente considérablement les toxicités¹¹. Le raltitrexed (TomudexMD), un inhibiteur sélectif de la thymidilate synthétase n'impliquant pas les DPD, constitue alors une solution de remplacement du 5-FU/LV¹¹. Le raltitrexed a montré une efficacité similaire lorsqu'il a été comparé au 5-FU/LV dans diverses études^{17,18,19,20}.

Irinotécan

L'apparition de l'irinotécan a marqué une percée majeure dans la thérapie du cancer colorectal métastatique. Cet antinéoplasique, lorsqu'il est converti en son métabolite

actif, le SN-38, est un inhibiteur de la topoisomérase I²¹. La topoisomérase I est une enzyme active dans l'ouverture et la fermeture d'un simple brin d'ADN par des cassures et des réparations, ce qui permet le processus normal de la réplication de l'ADN²¹. Le SN-38 stabilise le lien topoisomérase I-ADN et empêche la fermeture ou la réparation de l'ADN, elle inhibe donc la réplication cellulaire^{21,22}.

Études de Douillard et coll. et de Saltz et coll.

Deux études clés, publiées en 2000, ont évalué l'irinotécan associé à la combinaison 5-FU/LV et ont apporté une nouvelle avenue dans le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. La première étude, réalisée par Saltz et coll., a évalué l'irinotécan en combinaison au 5-FU/LV administrés en bolus et l'irinotécan donné seul par rapport au régime Mayo²³. La deuxième étude, effectuée par Douillard et coll., a étudié l'irinotécan ajouté au régime de Gramont par rapport au régime de Gramont seul²⁴. Ces deux études ont montré des différences significatives dans les taux de réponse, la survie sans progression et la survie totale en faveur du groupe traité avec de l'irinotécan par rapport au groupe contrôle traité sans irinotécan^{23,24}. Des différences significatives quant à la survie globale ont été observées malgré le fait que bon nombre de patients du groupe contrôle aient eu droit à un traitement de deuxième intention avec l'irinotécan. En effet, 56 % et 31 % des patients du groupe traité avec la combinaison 5-FU/LV seule dans les études Saltz et coll. et Douillard et coll. respectivement ont reçu de l'irinotécan en deuxième ligne de traitement^{23,24}. Le groupe traité avec de l'irinotécan seul dans l'étude de Saltz et coll. a montré des résultats similaires au régime Mayo²³.

Bien qu'il soit difficile de comparer entre eux les bras irinotécan/5-FU/LV de ces deux études, les toxicités sont présentées ici de façon concomitante en vue d'éviter les répétitions. La fréquence de neutropénies (afébriles et fébriles), de diarrhées et de vomissements de grades 3 et 4 a été plus élevée chez les patients soumis au régime Saltz que chez ceux soumis à celui de Douillard, des résultats inverses ont été notés quant aux mucosites²⁵. Les réductions de doses d'irinotécan et de 5-FU en cours de traitement ont été plus importantes pour les patients ayant suivi le protocole Saltz que pour le régime Douillard. Dans le groupe traité avec une combinaison d'irinotécan/5-FU/LV dans l'étude de Saltz et coll., une diminution des doses a été observée particulièrement aux semaines trois et quatre du premier cycle, pour atteindre un plateau par la suite²⁵. Au cours du premier cycle, 45 % des patients ont nécessité une réduction permanente des doses et 66 % ont présenté une toxicité de grade 2 ou plus élevée (gastrointestinale et/ou hématologique)²⁵. Au début du cycle 2, plus de 50 % des patients avaient des doses diminuées²⁵. Par comparaison, environ 85 % des patients dans l'étude de Douillard et coll. ont reçu une dose complète d'irinotécan et de 5-FU au deuxième cycle et environ 80 % pendant le troisième cycle²⁵. Cependant, les patients pla-

cés sous le régime Saltz avaient en général un moins bon statut de performance au début de l'étude que celui de Douillard, ce qui a pu contribuer à la différence de toxicités entre les deux régimes. En dépit des diminutions de doses apportées, le régime Saltz a tout de même démontré une efficacité significativement supérieure au groupe traité avec le 5-FU/LV. Par ailleurs, le taux d'abandon dû à des effets indésirables de toutes sortes a été similaire dans les deux protocoles, soit 3,1 % et 2,8 % au premier cycle et 7,6 % et 6,2 % pour toute la durée de l'étude pour les régimes Saltz et Douillard respectivement²⁵.

Ainsi, bien qu'aucune étude n'ait mis en parallèle les deux protocoles, il semble que le protocole Douillard engendre un profil de toxicités plus acceptable que le régime Saltz. Le protocole Saltz a d'ailleurs suscité beaucoup de discussions en raison de la forte présence de toxicités de grades 3 et 4 et de décès liés au traitement. Deux autres études portant sur le régime Saltz ont été, pour l'une, suspendue (étude en métastatique : étude N9741 présentée plus loin) et pour l'autre, terminée prématurément (étude en adjuvant) pour cause de mortalité élevée associée au traitement dans le groupe traité avec l'irinotécan²⁵. Bien qu'il ne soit pas statistiquement significatif, le pourcentage de décès, toutes causes confondues, 60 jours après le début des traitements a été plus du double pour le groupe Saltz par rapport aux groupes contrôles dans les deux études²⁵. Les décès étaient, en majeure partie, secondaires à une toxicité gastro-intestinale ou vasculaire²⁵. Ces cas de mortalité élevée n'ont cependant pas été observés dans l'étude originale de Saltz et coll.²⁵.

Étude de Köhne et coll.

Une troisième étude de phase III faite par Köhne et ses collaborateurs, dont les résultats finals ont été publiés en 2005, a également évalué l'irinotécan en traitement de première intention en ajout au 5-FU/LV en perfusion continue²⁶. Les médicaments ont été administrés toutes les semaines (irinotécan 80 mg/m² + LV 500 mg/m² + 5-FU 2,0 à 2,3 g/m² en 24 h vs LV 500 mg/m² + 5-FU 2,6 g/m² en 24 h), contrairement à toutes les deux semaines comme le préconisait le régime Douillard²⁶. Le taux de réponse et la survie sans progression ont été supérieurs au groupe contrôle, mais la survie globale n'a pas montré de différence statistiquement significative²⁶. Cette étude ne peut pas être directement comparée à celle de Saltz et coll. et à celle de Douillard et coll., mais il est intéressant de constater que la survie totale du groupe traité à l'irinotécan (20,1 mois) est supérieure aux groupes dont le traitement comprenait de l'irinotécan dans les études Saltz et Douillard. Ceci peut s'expliquer par le fait que 52 % des patients du groupe prenant de l'irinotécan dans l'étude de Köhne et coll. ont reçu de l'oxaliplatine en deuxième ligne de traitement, ce qui était aussi le cas pour 15,7 % des patients dans l'étude de Douillard et coll. et pour moins de 5 % des patients dans l'étude de Saltz et coll.^{23,24,26}. Le régime de Köhne n'est cependant pas utilisé aujourd'hui dans la pratique médicale.

Protocole FOLFIRI

Sur la base de ces données, le régime Douillard est devenu le protocole standard contenant l'irinotécan. Une version simplifiée est maintenant employée, soit le protocole FOLFIRI, qui permet l'administration de l'irinotécan, du LV et du 5-FU en bolus en une seule journée (au lieu de deux), ce qui réduit le nombre de visites du patient à l'hôpital et allège le traitement.

La diarrhée est un effet secondaire important à surveiller avec la prise d'irinotécan. L'irinotécan peut provoquer une diarrhée aiguë et retardée²¹. La diarrhée aiguë, d'origine cholinergique, survient pendant ou peu après l'administration de l'irinotécan et peut être prévenue par la prise d'atropine²¹. La diarrhée retardée se présente plus de 24 heures après l'administration de l'irinotécan et peut être contrôlée par l'utilisation de hautes doses de loperamide (ImodiumMD), d'octréotide (SandostatineMD) et d'antibiotiques de la classe des quinolones²¹.

Oxaliplatine

Tout comme l'irinotécan, l'oxaliplatine occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique du traitement du cancer colorectal métastatique. L'oxaliplatine est un agent alkylant, dérivé du platine, qui crée des liens anormaux entre les bases adénines et guanines d'un simple brin d'ADN ou entre deux brins d'ADN^{6,22}. Ces liens produisent des torsions qui empêchent alors la séquence normale de synthèse et de réplication de l'ADN^{6,22}. Ce médicament n'est pas commercialisé au Canada, mais peut être obtenu par l'intermédiaire du programme d'accès spécial de Santé Canada (DGPS).

Étude de De Gramont et coll.

Une première étude comparative, publiée en 2000, a évalué l'oxaliplatine combinée au 5-FU/LV en perfusion continue (selon le régime de Gramont) en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique²⁷. Le régime d'oxaliplatine employé dans cette étude est communément appelé FOLFOX-4, et le taux de réponse et la survie sans progression ont été supérieurs par rapport à l'administration de la combinaison 5-FU/LV seule²⁷. La survie totale n'a cependant pas été statistiquement différente²⁷. Une puissance statistique insuffisante de l'étude et l'inégalité des traitements offerts en deuxième intention sont des hypothèses pouvant expliquer le manque de différence quant à la survie. L'irinotécan a été donné en deuxième ligne de traitement à 29,5 % des patients du groupe prenant l'oxaliplatine/5-FU/LV, tandis que 61 % des patients du groupe prenant le 5-FU/LV ont reçu l'oxaliplatine et/ou l'irinotécan²⁷.

Étude de Grothey et coll.

Une seconde étude, plus restreinte, n'a pas non plus établi un prolongement statistiquement significatif de la survie globale pour les patients prenant de l'oxaliplatine combinée au 5-FU/LV en première intention de traitement.

Cette étude, réalisée par Grothey et ses collaborateurs et présentée sous forme de résumé à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2002, a comparé le régime Mayo avec l'administration d'oxaliplatine 50 mg/m² + LV 500 mg/m² + 5-FU 2 g/m² en 24 h, toutes les semaines²⁸. Le taux de réponse et la survie sans progression ont été supérieurs pour le groupe prenant de l'oxaliplatine²⁸. La survie totale a tout de même atteint 20,4 mois dans le groupe traité avec l'oxaliplatine²⁸.

Étude de Goldberg et coll.

Une troisième étude, nommée N9741 du « North Central Cancer Treatment Group » et énoncée un peu plus haut dans le texte, a évalué trois groupes de traitement de première ligne, soit les régimes Saltz, FOLFOX-4 et IROX (oxaliplatine 85 mg/m² + irinotécan 200 mg/m² toutes les trois semaines)²⁹. Étant donné la toxicité liée au régime Saltz discutée précédemment, un amendement a été fait dans cette étude et les doses d'irinotécan et de 5-FU ont été diminuées, ce qui a donné lieu à deux publications, l'une en 2004 et l'autre en 2006^{29,30}. Les résultats d'efficacité, y compris la survie globale, ont tous été statistiquement supérieurs pour le groupe ayant pris le FOLFOX-4 par rapport aux régimes Saltz et IROX²⁹. Les résultats étaient similaires lorsque les doses avaient été réduites ou ne l'avaient pas été dans le régime Saltz, mais avec une meilleure innocuité pour le groupe avec les doses réduites³⁰. Les résultats du groupe IROX dans l'étude ont été intermédiaires²⁹. Dans l'analyse de l'étude du protocole Saltz comportant des doses réduites, le pourcentage de patients ayant reçu une deuxième ligne de traitement a été similaire à celui soumis au régime FOLFOX-4 (deuxième ligne avec l'irinotécan pour le groupe prenant le FOLFOX-4 et avec l'oxaliplatine pour le groupe Saltz)³⁰. À la suite des résultats de l'étude de Goldberg et coll., l'oxaliplatine a obtenu l'approbation en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique par la Food and Drug Administration (FDA). Cette étude est un élément important dans la décision de plusieurs centres d'abandonner complètement le régime Saltz.

Protocole FOLFOX

Au Canada, le régime FOLFOX-4 peut maintenant être utilisé comme première ligne du traitement du cancer colorectal métastatique. Tel que nous l'avons vu avec le protocole Douillard, en pratique, le régime FOLFOX-4 a été remplacé par le FOLFOX-6 afin de faciliter l'administration du traitement en une journée plutôt qu'en deux.

Les neuropathies périphériques sont un effet indésirable important à prendre en considération avec l'usage d'oxaliplatine. Les neuropathies aiguës, qui se résolvent dans les deux semaines suivant l'administration d'oxaliplatine, sont perçues par 56 % des patients³¹. Les neuropathies peuvent toutefois être persistantes et devenir permanentes ; celles-ci sont cumulatives et se développent progressivement chez 48 % des patients, particulièrement après une dose

totale d'oxaliplatine de 780 à 850 mg/m², jusqu'à devenir des doses limitantes dans plusieurs cas^{31,32}. L'étude OPTIMOX-1, de Tournigand et coll. et parue en 2006, a même exploré l'idée d'un régime intermittent d'oxaliplatine (FOLFOX-7) afin de réduire les toxicités, ce qui ne semble pas altérer l'efficacité de la thérapie³³. L'oxaliplatine cause également des réactions allergiques chez 2 à 3 % des patients⁷.

Irinotécan vs Oxaliplatine

Étude de Colucci et coll.

Le protocole FOLFOX-4 s'est montré supérieur à celui de Saltz, tel que nous l'avons présenté ci-dessus. Cette fois, une récente étude de phase III randomisée a comparé les régimes Douillard et FOLFOX-4 appliqués à 360 patients en première ligne du traitement du cancer colorectal métastatique³⁴. Les conclusions quant à l'efficacité ont montré des résultats similaires. En effet, le taux de réponse des deux groupes de traitement n'a pas révélé de différence significative (31 vs 34 % pour le régime Douillard et FOLFOX-4 respectivement ; p=0,60), de même que la survie sans progression (7 mois pour les deux groupes) et la survie totale (14 vs 15 mois ; p=0,28)³⁴. Dans cette étude, le profil des effets indésirables a été en général acceptable dans les deux groupes de traitement. L'alopécie, la diarrhée, les nausées et les vomissements ont été plus fréquents dans le groupe Douillard tandis que la neuropathie et la thrombocytopénie ont été supérieures dans le groupe FOLFOX-4³⁴. Les toxicités de grades 3 et 4 n'ont pas montré de différences significatives, malgré deux décès survenus à la suite d'une neutropénie fébrile dans le groupe Douillard³⁴. Selon les résultats de cette étude, les régimes Douillard et FOLFOX-4 seraient équivalents, et les deux protocoles pourraient être utilisés en première intention de traitement du cancer colorectal métastatique.

Étude de Tournigand et coll.

Une autre étude, réalisée par Tournigand et ses collaborateurs, a évalué la séquence d'administration des régimes FOLFIRI et FOLFOX-6³⁵. Les auteurs ont utilisé un devis de type chassé-croisé, c'est-à-dire que le FOLFIRI a été donné en première ligne de traitement suivi du FOLFOX-6 lorsqu'il y a eu progression ou arrêt de traitement pour des raisons de toxicité (Bras A), et vice-versa (Bras B). L'étude comportait 220 patients, et l'objectif primaire consistait à mesurer l'intervalle de temps entre le moment de la randomisation et la progression à la suite d'une deuxième ligne de traitement, ce qui n'a pas montré de différence significative (14,2 mois (Bras A) vs 10,9 mois (Bras B) ; p=0,64)³⁵. La survie totale n'a également pas été différente entre les deux bras (21,5 mois (Bras A) vs 20,6 mois (Bras B) ; p=0,99)³⁵. Suivant les résultats de cette étude, en terme d'efficacité, il n'y aurait donc pas d'avantages à utiliser l'un ou l'autre des deux régimes en première ligne. L'analyse montre cependant que, lorsqu'il est

utilisé en deuxième ligne de traitement, le régime FOLFIRI engendre un taux de réponse et un temps sans progression inférieurs au régime FOLFOX-6 (4 vs 15 % ; p=0,05 et 2,5 vs 4,2 mois ; p=0,003 respectivement)³⁵. Ce résultat porte à croire que le régime FOLFIRI en deuxième intention de traitement est peu efficace. De plus, davantage de patients ayant reçu le FOLFOX-6 en première ligne ont pu subir subséquemment une résection des métastases (22 vs 9 % ; p=0,02)³⁵. Le degré de toxicité dans les deux bras de l'étude de Tournigand et coll. a été en général similaire, quoique le nombre de cas de toxicité de grades 3-4 ait été supérieure avec le FOLFOX-6 en première ligne de traitement³⁵. Par ailleurs, la survie totale de plus de 20 mois observée dans cette étude s'avère supérieure à la plupart des études qui ont évalué l'irinotécan ou l'oxaliplatine en combinaison avec le 5-FU/LV en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique. Le fait qu'une forte proportion de patients dans l'étude (plus de 60 %) aient reçu les trois agents de choix (5-FU/LV, irinotécan, oxaliplatine) à un moment donné de leur maladie pourrait être une explication de ce bon résultat³⁵.

En ce sens, une méta-analyse de 2004, incluant sept études de phase III, a montré une forte corrélation entre la durée de survie totale et le pourcentage de patients ayant reçu le 5-FU/LV, l'irinotécan et l'oxaliplatine en cours de thérapie (p=0,0008)³⁶. De plus, il a été démontré que les patients traités par une combinaison d'agents en première ligne de traitement avaient un avantage de survie de 3,5 mois par rapport à ceux recevant un agent simple³⁶.

Irinotécan + Oxaliplatine

L'association de l'irinotécan et de l'oxaliplatine en première ligne est donc un traitement intéressant permettant d'exposer le patient aux agents les plus efficaces. L'étude N9741 de Goldberg et coll., discutée précédemment, a montré que le régime IROX n'était pas supérieur aux protocoles Saltz et FOLFOX-4²⁹. Une autre étude, présentée à l'ASCO en 2005, a évalué les régimes irinotécan/oxaliplatine et irinotécan/5-FU/LV en infusion (étude FIRE de Schalhorn et coll.)³⁷. Les résultats ont été similaires dans les deux groupes³⁷.

Récemment, une étude grecque de phase III randomisée a été publiée et a évalué un régime associant l'irinotécan, l'oxaliplatine et le 5-FU/LV en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique (FOLFOXIRI : irinotécan 150 mg/m² J1, oxaliplatine 65 mg/m² J2, LV 200 mg/m² J2+3, 5-FU 400 mg/m² bolus + 600 mg/m² en 22 h J2+3 toutes les deux semaines)³⁸. Ce protocole était comparé au régime Douillard appliqué à 283 patients. Le FOLFOXIRI n'a pu montrer de supériorité quant au taux de réponse (43 % FOLFOXIRI vs 33,6 % Douillard ; p=0,337), la survie sans progression (8,4 vs 6,9 mois ; p=0,17) et la survie totale (21,5 vs 19,5 mois ; p=0,168), et a engendré plus de toxicité que le protocole Douillard³⁸. Dans le groupe Douillard, plus de la moitié des patients ont reçu de l'oxaliplatine en deuxième intention de traite-

ment, ce qui peut expliquer le manque de différence de survie globale entre les deux groupes de l'étude³⁸. Une autre étude de phase III, présentée à l'ASCO en 2006 et réalisée par Falcone et coll., a aussi comparé le régime Douillard au régime FOLFOXIRI (irinotécan 165 mg/m² J1, oxaliplatine 85 mg/m² J1, LV 400 mg/m² J1, 5-FU 3 200 mg/m² en 48 h J1 toutes les deux semaines)³⁹. Les résultats ont été, cette fois-ci, bénéfiques pour le régime FOLFOXIRI avec un taux de réponse (60 vs 34 % ; $p < 0.0001$), une survie sans progression (9,8 vs 6,9 mois ; $p = 0.0006$) et une survie totale (22,6 vs 16,7 mois ; $p = 0.032$) supérieurs et statistiquement significatifs³⁹. Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'une résection des métastases après les traitements était plus élevé dans le groupe FOLFOXIRI (14 vs 6 % ; $p = 0.05$)³⁹. Dans cette étude, les toxicités ont été aussi plus fréquentes dans le groupe FOLFOXIRI que dans le régime Douillard³⁹. Les survies globales atteintes par les groupes FOLFOXIRI dans les deux études ci-dessus ont été de 21,5 et de 22,6 mois, ce qui semble appuyer l'hypothèse d'une survie prolongée chez les patients ayant reçu les trois antinéoplasiques de choix durant le traitement de leur maladie^{38,39}.

Conclusion

À la lumière des résultats de ces études, plusieurs solutions, dont principalement le FOLFIRI et le FOLFOX-6, peuvent être utilisées en première intention dans le traitement du cancer colorectal métastatique. L'étude de Tournigand et coll. a montré qu'environ 30 % des patients traités par une combinaison d'agents en première intention ne pourront pas recevoir une deuxième ligne de traitement, d'où l'importance de bien choisir le premier régime de chimiothérapie offert au patient³⁵. Le profil différent d'effets indésirables avec l'utilisation du FOLFIRI (diarrhée, nausée, vomissement, alopecie, fatigue, neutropénie fébrile) et le FOLFOX-6 (neutropénie, thrombocytopénie, neuropathies périphériques, réaction d'hypersensibilité) doit être pris en considération dans le choix du traitement. La plus grande efficacité des divers protocoles accroît le nombre de traitements donnés au patient, ce qui intensifie les effets secondaires, particulièrement ceux cumulatifs, tels que la neurotoxicité associée à l'oxaliplatine. L'âge, le statut de performance du patient et la possibilité de résection des métastases hépatiques sont des facteurs à prendre en considération lors du choix de la thérapie. Le coût plus élevé de l'oxaliplatine et son accessibilité plus difficile comparativement à l'irinotécan sont d'autres facteurs à prendre en compte. De plus, avec l'approbation et l'utilisation du régime FOLFOX-4 en traitement adjuvant des stades III du cancer du côlon, il sera intéressant d'évaluer l'efficacité d'une réutilisation de l'oxaliplatine lors d'une rechute chez les patients ayant été traités antérieurement avec le FOLFOX-4.

Remerciements pour la révision du texte :
Mireille Poirier, B.Pharm., M.Sc., BCOP, Hôtel-Dieu de Québec du Centre hospitalier universitaire de Québec
Félix Couture, md, hémato-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec du Centre hospitalier universitaire de Québec

Pour toute correspondance :
Audrey Bernier
Département de pharmacie
Centre de santé et de services sociaux
de la Haute-Yamaska
205, boulevard Leclerc Ouest
Granby (Québec) J2G 1T7
Téléphone : 450 375-8000, poste 2047
Télécopieur : 450 375-8035
Courriel : audrey.bernier@rrsss16.gouv.qc.ca

Abstract

Purpose: To briefly review the characteristics, causes and risk factors for colorectal cancer. To discuss the key studies and treatment options in metastatic colorectal cancer.

Data source and study selection: A review of the scientific literature was done by means of PubMed. Clinical studies, systematic reviews and meta-analyses dealing with the treatment of metastatic colorectal cancer were reviewed. Tertiary references were also consulted.

Data Analysis: Metastatic colorectal cancer is one of the more common cancers and is often fatal. Although a variety of risk factors have been identified, it is hard to establish causality for some of these risk factors. In early 2000, the treatment of metastatic colorectal cancer was revolutionized with the results of studies using irinotecan and oxaliplatin. These new treatment regimens demonstrated clinical efficacy superior to that obtained with 5-fluorouracil and folinic acid-based treatments.

Conclusion: Treatment regimens combining the use of irinotecan and oxaliplatin with 5-fluorouracil and folinic acid have become the standard of care for metastatic colorectal cancer. It seems that for prolonged survival, it is important that patients be treated with these agents of choice. Recent studies have evaluated treatment regimens combining irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil and folinic acid in the first line setting, treatment options that may result in an important clinical benefit.

Key Words: metastatic colorectal cancer, 5-fluorouracil, folinic acid, raltitrexed, irinotecan, oxaliplatin.

Références

- Société canadienne du cancer / Institut national du cancer du Canada. (page consultée le 21 septembre 2006). Statistiques canadiennes sur le cancer 2006. [En ligne]. Adresse URL : <http://www.cancer.ca>
- Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD. Colorectal and anal cancers. Dans: Ellenhorn, DJ, Cullinane CA, Coia LR, Alberts SR, rédacteurs. Healthcare Media Cancer management: a multidisciplinary approach: medical, surgical and radiation oncology. 8e éd. New York: CMP Healthcare Media; 2004. p.323-55.
- Lawrence SP, Ahnen DJ. (Page consultée le 19 septembre 2006). Clinical manifestations, diagnosis, and staging of colorectal cancer. [En ligne]. Adresse URL : www.uptodate.com
- Rodriguez-Bigas MA, Lin EH, Crane CH. Adenocarcinoma of the colon and rectum. Dans: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, Frei III E, rédacteurs. Holland-Frei Cancer Medicine. 6e éd. Hamilton: BC Decker; 2003. p.1635-66.
- Dillon C. Preventing colorectal, educate patients on potential steps to reduce their risk. Pharmacy Practice 2003;19(2):38-41.
- Medina PJ, Davis LE. Colorectal cancer. Dans: Dipiro JT, rédacteurs. Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach. 6e éd. New York : McGraw-Hill; 2005. p.2383-2419.
- Saad ED, Hoff PM. Chemotherapy of metastatic colorectal cancer. Curr Treat Options Gastroenterol 2005;8:239-47.
- Bresalier RS. Diseases of the colon & rectum: Malignant & premalignant lesions of the colon. Dans: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, rédacteurs. Current diagnosis & treatment in gastroenterology. 2e éd. New York : McGraw-Hill Companies; 2003. p.407-35.
- Libutti SK, Saltz LB, Rustgi AK, Tepper JE. Cancers of the gastrointestinal tract : Cancer of the colon. Dans: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, rédacteurs. Cancer : principles & practice of oncology. 7e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1061-1109.
- Kumar S, Noronha V, Chu E. Pharmacology of cancer chemotherapy: Antimetabolites. Dans: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, rédacteurs. Cancer : principles & practice of oncology. 7e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.358-74.
- Clark JW. (Page consultée le 1er août 2006). Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer. [En ligne]. Adresse URL : www.uptodate.com
- The Meta-analysis group in cancer. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer:an updated meta-analysis. J Clin Oncol 2004;22:3766-75.
- Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998;16:301-8.
- Köhne CH, Wils J, Lorenzt M, Schöffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C et coll. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer:European organization of research and treatment of cancer gastrointestinal group study 40952. J Clin Oncol 2003;21:3721-8.
- De Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et coll. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer : A French Intergroup Study. J Clin Oncol 1997;15:808-15.
- Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. The Oncologist 2005;10:250-61.
- Cunningham D, Zalcberg JR, Rath U, Oliver I, Van Cutsem E, Svensson C et coll. Final results of a randomised trial comparing Tomudex (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. Ann Oncol 1996;7:961-5.
- Pazdur R, Vincent M. Raltitrexed (Tomudex) versus 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU + LV) in patients with advanced colorectal cancer (ACC):results of a randomized, multicenter, North American trial (Meeting abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16:801.
- Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, Francois E, Gustavsson B, Van Hazel G et coll. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998;16:2943-52.
- Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT et coll. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer:a multicentre randomised trial. Lancet 2002;359:1555-63.
- Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2006. Monographie du CamptosarMD (irinotécan) : p. 409-19.
- Johnson SW, O'Dwyer, PJ. Pharmacology of cancer chemotherapy: Cisplatin and its analogues. Dans: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, rédacteurs. Cancer : principles & practice of oncology. 7e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 344-58.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et coll. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 43:905-14.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et coll. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2000;355:1041-7.
- Chico IM. (Page consultée le 12 septembre 2006). Camptosar + 5-FU/LV for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a post-marketing reevaluation of safety. [En ligne]. Adresse URL : http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3815b2_03_SaltzReptfinal.pdf
- Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, et coll. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. J Clin Oncol 2005;23:4856-65.
- De Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homérin M, Hmissi A, Cassidy J, et coll. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18:2938-47.
- Grothey A, Deschler B, Kroening H, Ridwelski K, Reichardt P, Kretzschmar A et coll. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (Abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:129a.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et coll. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004;22:23-30.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et coll. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: A North American Intergroup Trial. J Clin Oncol 2006;24:3347-53.
- Monographie Oxaliplatine (EloxatinMD), 2002. Sanofi-Synthelabo.
- Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures. Semin Oncol 2002;29(suppl.15):21-33.
- Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M et coll. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. J Clin Oncol 2006;24:394-400.
- Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N et coll. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer:a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol 2005;23:4866-75.
- Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesch M, Mery-Mignard D, et coll. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004;22:229-37.
- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol 2004;22:1209-14.
- Schalhorn A, Ludwig FW, Quietzsch D, Maubach PA, Schlimok G, Lambertz H et coll. Phase III trial of irinotecan plus oxaliplatin (IROX) versus irinotecan plus 5-FU/folinic acid (FOLFIRI) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (CRC): The FIRE-Trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2005;23:250s.
- Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A et coll. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic oncology research group (HORG). Br J Cancer 2006;94:798-805.
- Falcone A, Masi G, Brunetti I, Benedetti G, Bertetto O, Picone V et coll. The triplet combination of irinotecan, oxaliplatin and 5FU/LV (FOLFOXIRI) vs the doublet of irinotecan and 5FU/LV (FOLFIRI) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR): results of a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (G.O.N.O). Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24:3513.
- Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK et coll. Biochemical modulation of fluorouracil : evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1989;7:1407-17.
- André T, Louvet C, Maindault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz J.P et coll. CPT-11 (Irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 1999;35:1343-7.
- Maindault-Goebel F, Louvet C, André T, Carola E, Lotz J.P, Molitor J.L et coll. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX-6). Eur J Cancer 1999; 35:1338-42.

Cas de méthémoglobinémie associée à la dapsoné en oncologie pédiatrique

Thanh Thao Ngo, Jessika Truong

Résumé

Objectif : Présenter une discussion de la physiopathologie, du diagnostic et du traitement de la méthémoglobinémie provoquée par la dapsoné chez les enfants atteints d'un cancer.

Résumé des cas : Il s'agit de deux patients traités pour un cancer, recevant de la dapsoné quotidiennement en prévention de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*.

Les patients ont présenté des épisodes de désaturation, de cyanose et des valeurs de méthémoglobinémie anormalement élevées. Le diagnostic retenu est celui d'une méthémoglobinémie secondaire à l'utilisation de la dapsoné.

Discussion : La méthémoglobinémie est soit d'origine congénitale soit d'origine toxique. Parmi les causes toxiques, on retient la dapsoné comme étant à l'origine de la méthémoglobinémie chez nos patients. Le mécanisme par lequel la dapsoné provoque une méthémoglobinémie n'est pas encore élucidé. Quelques cas sont rapportés dans la littérature scientifique.

Conclusion : À la suite de l'arrêt de la dapsoné, la méthémoglobinémie s'est résolue peu après chez nos deux patients, sans intervention complémentaire.

Mots clés : Dapsoné, prophylaxie *Pneumocystis jiroveci*, oncologie pédiatrique

Introduction

L'infection à l'origine de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PPC), anciennement à *pneumocystis carinii*, représente une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients immunosupprimés¹. Alors que le triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) est le traitement prophylactique de première ligne, la dapsoné est une solution de remplacement peu coûteuse et efficace^{1,2}. La méthémoglobinémie est un effet secondaire connu de la dapsoné, mais elle est surtout rapportée dans des cas d'intoxication aiguë^{2,3}. Nous présentons ici des cas de méthémoglobinémie associée à une dose quotidienne prophylactique de dapsoné chez des enfants atteints de cancer.

Présentation des cas

Cas 1

Un garçon de deux ans et demi traité avec la chimiothérapie pour une leucémie lymphoblastique aigüe (LAL)

se présente à la clinique d'hémo-oncologie avec les signes et symptômes suivants : toux depuis deux semaines avec exacerbation durant les derniers jours, fièvre avec une température axillaire de 38,2 °C et tachypnée. À la suite de l'évaluation médicale et des résultats de tests sanguins qui démontrent une neutropénie grave (décompte absolu de neutrophiles : $0,18 \times 10^9/l$) et une anémie (valeur d'hémoglobine = 79 g/l), le patient est hospitalisé. On commence immédiatement à lui donner des antibiotiques intraveineux selon le protocole de neutropénie fébrile de l'institution : tobramycine et piperacilline/tazobactam. Les résultats de la radiographie pulmonaire démontrent un infiltrat du poumon gauche. Outre les antibiotiques intraveineux, on prescrit l'azithromycine orale, le fluticasone et le salbutamol en inhalation. Le patient n'a aucune allergie médicamenteuse. On poursuit l'administration de la dapsoné que le patient prenait comme mesure de prophylaxie contre le PPC et la codéine que le patient prenait à la maison pour soulager la toux. Quant à la chimiothérapie orale, on décide de l'interrompre temporairement en raison de la gravité de la neutropénie. La saturation en oxygène de l'air ambiant du patient est de 87 %, on commence à lui donner de l'oxygène à raison de 0,5 litre par minute ; avec cette intervention, on note une amélioration de l'ordre de 5 %.

À la suite d'une consultation avec les experts des départements de maladies respiratoires et de maladies infectieuses, on suspecte une infection au *Bordetella pertussis*. On ajoute le montélukast à l'arsenal thérapeutique, par contre on cesse l'administration du fluticasone et du salbutamol. Trois jours après son admission, le patient est afébrile, et son état général semble s'améliorer, son rythme respiratoire est normal, et la toux a diminué. Toutefois il requiert encore de 0,5 à 0,75 litre d'oxygène par minute et désature occasionnellement. Le patient continue à recevoir de l'oxygène au moyen de lunettes nasales afin de maintenir la saturation en oxygène à plus de 92 %. On note que la pression partielle d'oxygène est normale (PaO_2). Quelques jours plus tard, les analyses de biochimie ne

Thanh-Thao Ngo, B. Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital de Montréal pour enfants du Centre universitaire de santé McGill

Jessika Truong, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital de Montréal pour enfants du Centre universitaire de santé McGill

Tableau I : Profil des cas

Diagnostic		Raison de l'arrêt -TMP-SMX	Durée de traitement avec dapsons (dose)	Valeurs de labo (metHb)		Signes et Symptômes
				Date	MetHb	
Cas 1	LAL	Effet secondaire : intolérance gastrique	1,5 mg/kg depuis 4 mois	26/01	7,4 %	- Tachypné
				27/1	2,8 %	- Cyanose
				28/1	1,4 %	- Désaturation - Coloration bleutée des muqueuses
Cas 2	Tumeur cérébrale	Contre-indiqué dans le protocole lorsque septra est utilisé en concomitance avec la radiothérapie	1 mg/kg depuis 3 mois	18/2	19,2 %	- Cyanose
				19/2	11,5 %	- Désaturation
				20/2	6,4 %	- Coloration bleutée des muqueuses
				21/2	4,1 %	
				22/2	2,9 %	

MetHb : Méthémoglobinémie

démontrent aucune particularité, et les résultats de cultures microbiologiques et virologiques redeviennent négatifs. Par contre, le patient est toujours pancytopénique et sa saturation d'oxygène à l'air ambiant est de 88 %. Il requiert toujours une oxygénothérapie nasale. Devant l'amélioration clinique et la radiographie pulmonaire normale, comment expliquer le besoin en oxygène du patient ? On pratique une gazométrie sanguine afin de détecter une méthémoglobinémie. Le gaz sanguin révèle une valeur de méthémoglobine de 7,4 % (valeur normale < 2 %). Après une analyse pharmacothérapeutique, on cesse l'administration de dapsons. À la suite de l'arrêt du dapsons, la méthémoglobine revient à la normale deux jours plus tard, et le patient sature à 94-95 % à l'air libre. La valeur anormale de méthémoglobine secondaire à la prise de dapsons expliquerait alors la faible saturation en oxygène malgré une radiographie pulmonaire normale. Le patient retourne à la maison après treize jours d'hospitalisation avec, comme traitement prophylactique du PPC, du triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Cas 2

Un garçon de 11 ans, dont le diagnostic est un glioblastome de la corde dorsale, a été traité récemment au moyen de la radiothérapie et de la chimiothérapie orale (lomustine et temozolamide). Il est admis à l'hôpital pour une fièvre, une pancytopénie, et on suspecte une sinusite. Un CT-scan confirme la sinusite. Les cultures microbiologiques redeviennent positives quant au *Staphylococcus aureus* dans le sang. On entame un traitement aux antibiotiques à large spectre (piperacilline, cloxacilline et tobramycine) ainsi qu'au filgrastim pour la neutropénie grave. On poursuit à l'hôpital l'administration de dapsons et de dexaméthasone que le patient prenait à la maison. Ce dernier ne présente aucune allergie aux médicaments. Trois jours après son admission, on remarque chez notre patient une cyanose des lèvres ainsi qu'une coloration bleutée des muqueuses. La saturation pulsée à l'air libre est à 91-92 %, on ne note aucune détresse respiratoire, et la mesure de PaO₂ artérielle est normale. Un niveau de MetHb est demandé lorsque surviennent des épisodes de désatura-

tion à l'air ambiant. Le patient reçoit alors une ventilation assistée sous FiO₂ = 0,50. Avec cette intervention, l'oxymétrie indique une saturation d'oxygène à 90 %. Le patient est afebrile après 48 heures et est cliniquement stable à l'exception de son besoin en oxygène. On cesse l'administration de dapsons, et la méthémoglobinémie passe de 19,2 % à 11,5 % en moins de 24 heures. L'enfant est sevré de la ventilation assistée. Les valeurs de méthémoglobine provenant de la gazométrie artérielle se normalisent quatre jours après l'arrêt de la dapsons, et la saturation est normale sans oxygène. Le diagnostic retenu des épisodes de désaturation persistante, malgré une pression d'oxygène partielle normale, est celui d'une méthémoglobinémie due à l'utilisation de dapsons. Lors de son congé de l'hôpital, le patient reçoit du triméthoprim-sulfaméthoxazole comme traitement prophylactique du PPC, étant donné qu'il a terminé ses traitements de radiothérapie.

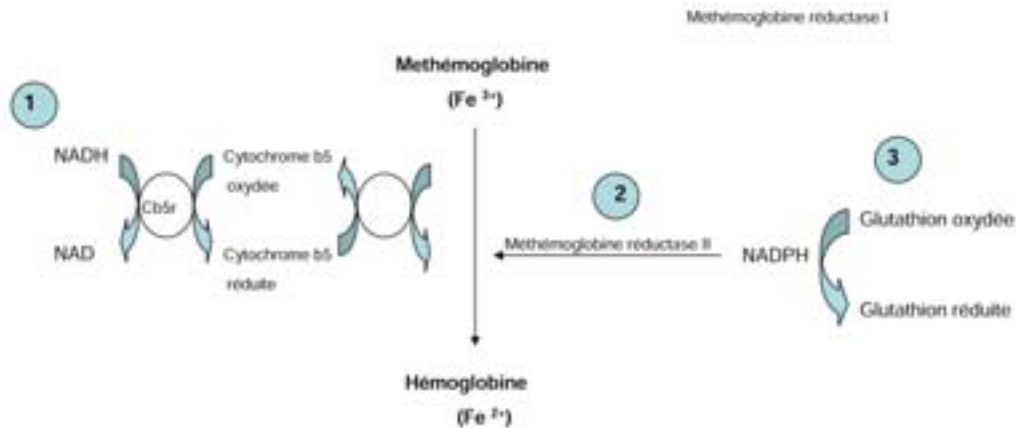
Analyse

Chez l'individu en bonne santé, la méthémoglobine ne constitue que 1 % de l'hémoglobine totale. La méthémoglobine est obtenue par l'oxydation de l'atome de fer ferreux (ion Fe²⁺) de l'hémoglobine en fer ferrique (Fe³⁺) par différents agents, comme les nitrates. Le fer à l'état trivalent est alors incapable de lier l'oxygène. La réaction inverse est catalysée par deux enzymes, la cytochrome b5 réductase (qui est dépendante la NADH) et la NADPH méthémoglobine réductase^{4,5,6,7}.

Tableau II : Médicaments pouvant induire une méthémoglobinémie^{3,6,7}

Acétaminophène	Bleu de méthylène
Acide aminosalicylique	Métoclopramide
Benzocaïne	Nitrate et nitrite
Celecoxib	Nitrofurantoïne
Chloroquine	Nitroglycérine
Cocaïne	Nitroprusside
Dapsons	Phenazopyridine
Fentanyl	Phenelzine
Hydralazine	Prilocaine
Isosorbide Dinitrate	Primaquine
Isosorbide mononitrate	Rasburicase
Lidocaïne	Sulfonamides

Figure 1 : Voies de réduction de la méthémoglobine



NADH : nicotinamide adenine dinucléotide
 NADPH : nicotinamide adenine dinucléotide phosphate
 Cb5r : Cytochrome b5 réductase

La voie 1 représente plus de 95 % de la conversion de méthémoglobine en hémoglobine. La voie 2 n'en représente qu'environ 5 %. Dans la voie 3, des agents oxydants, comme la dapson, interfèrent, empêchant la transformation de la méthémoglobine en hémoglobine.

Les symptômes de méthémoglobinémie résultent généralement de l'hypoxie, la méthémoglobine étant incapable de fixer l'oxygène, contrairement à l'hémoglobine. Lorsque la fraction de méthémoglobine se situe au-dessus de 10 %, on peut observer une légère décoloration de la peau (pâle, bleu gris). Entre 15 et 25 % de méthémoglobine, le patient peut être encore relativement asymptomatique, mais la cyanose est souvent présente. Par la suite, à des concentrations de 25 à 50 %, le patient peut souffrir de maux de tête, de dyspnée, d'étourdissements, de faiblesse, de tachycardie et de confusion. De l'acidose, des arythmies cardiaques, des convulsions et le coma peuvent survenir à des concentrations de méthémoglobine au-delà de 50 %. Une fraction de méthémoglobine au-delà de 70 % peut être fatale^{4,8}. Dans les cas présentés, les patients étaient symptomatiques, malgré des valeurs de méthémoglobinémie inférieures à 20 %. Ceci peut s'expliquer par l'anémie que présentaient les patients lors de leur admission à l'hôpital.

Le mécanisme d'action de méthémoglobinémie causé par la dapson n'est pas encore élucidé. La corrélation entre la dose de dapson et la fréquence d'administration n'a pas été établie. Williams et coll. ont récemment suggéré qu'il pouvait y avoir une corrélation entre les niveaux de l'enzyme cytochrome b5 reductase (Cb5R) et le risque de méthémoglobinémie lorsqu'il y a prise de dapson. Cette enzyme est un élément important responsable de la transformation de la méthémoglobine en hémoglobine

(voir figure 1). Les chercheurs ont suivi les concentrations de méthémoglobine chez quinze patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique sous traitement avec la dapson à raison de 5 à 10 mg/kg/semaine (maximum 100 mg par dose) divisés en trois doses administrées le lundi, le mercredi et le vendredi. Trois des quinze patients (20 %) ont souffert d'une méthémoglobinémie symptomatique avec une concentration de méthémoglobine moyenne de 11,67 %. Les chercheurs ont ensuite mesuré les niveaux de Cb5R chez dix des quinze patients étudiés, dont les trois qui avaient souffert de méthémoglobinémie. Le groupe de patients symptomatiques avait un niveau de Cb5R plus faible et les sept autres patients avaient un niveau de Cb5R normal et n'ont pas développé de méthémoglobinémie. Les auteurs ont donc conclu qu'un niveau plus faible de Cb5R et/ou un état hétérozygote de cet enzyme pouvaient prédisposer les enfants atteints d'une LAL à développer une méthémoglobinémie s'ils étaient traités avec de la dapson.

On a également pensé que la méthémoglobinémie pourrait être causée par le métabolite actif de la dapson, soit la dapson hydroxylamine, obtenue à la suite de son métabolisme par l'intermédiaire du cytochrome P450. Puisque la demi-vie d'élimination de la dapson et de ses métabolites semble plus longue chez les enfants âgés de quatre à douze mois, l'accumulation de ce métabolite pourrait expliquer le développement de méthémoglobinémie chez ces patients^{5,8}. Finalement, puisque la dapson est un agent

Tableau III : Niveaux de méthémoglobine et symptômes associés^{4,8}.

Méthémoglobine %	Symptômes	Notes
< 15 %	Asymptomatique	Symptomatique si tableau d'anémie présent
20-30 %	Fatigue, mal de tête, cyanose, altération de l'état mental	Des conditions telles que : anémie, maladies cardio-vasculaire, sepsis etc. peuvent amplifier les conséquences de l'hypoxémie causée par la méthémoglobinémie
30-50 %	Mal de tête, dyspnée	
50-70 %	Léthargie, convulsion, coma	
> 70 %	Mort	

oxydant, elle peut interférer dans la réduction du glutathion, qui affecte la conversion d'hémoglobine en méthémoglobine^{6,7} (figure 1). Par contre, aucune corrélation entre la dose ou la fréquence d'administration n'a pu être établie⁵.

Discussion

La pneumonie à PCP est une infection potentiellement sérieuse chez les patients immunosupprimés¹. À l'Hôpital de Montréal pour Enfants, nous utilisons le trimethoprim-sulfamethoxazole comme agent de première ligne, à raison de 5 mg/kg/jour, divisés en deux doses journalières (maximum 160 mg par dose), trois jours consécutifs par semaine chez nos patients traités pour un cancer. Lorsque ce médicament n'est pas bien toléré (effets secondaires gastro-intestinaux, réaction allergique, neutropénie, résistance microbienne) ou s'il n'est pas permis dans le protocole de recherche dans lequel le patient est admis, la dapsone (1-2 mg/kg/jour, maximum 100 mg par jour) constitue notre deuxième ligne de traitement. Nous évaluons qu'environ 30 % de nos patients reçoivent de la dapsone comme méthode prophylactique contre le PCP. Nous avons retrouvé quelques rapports de cas de méthémoglobinémie associée à la dapsone lorsqu'elle était utilisée à des doses prophylactiques. Mandrell et coll. ont rapporté quatre exemples similaires aux nôtres, soit trois enfants ayant un diagnostic de LAL et un enfant atteint d'une leucémie aiguë promyélocytique⁶. Ces patients recevaient la dapsone en raison d'antécédents d'allergie au TMP-SMX. Les auteurs n'ont pas mentionné la dose de dapsone que recevaient ces patients, mais dans chacun des cas, la dapsone a été interrompue, et les symptômes (pâleur, basse saturation en oxygène) ont été résolus deux à quatre jours suivant l'arrêt du médicament.

Une étude cas-témoin a été menée afin d'évaluer la toxicité et l'efficacité de la dapsone chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse comme moyen prophylactique contre le PPC. Sur un total de 155 patients recevant de la dapsone, les chercheurs ont rapporté quatorze cas d'hémolyse, dont cinq associés à de la méthémoglobinémie. On a cessé l'administration de dapsone à onze de ces patients, et on a constaté une amélioration ou une résolution de leur état. Finalement, un cas de méthémoglobinémie a été rapporté chez un enfant de onze ans atteint de purpura thrombocytopénique auto-immun chronique, qui recevait un traitement de rituximab, prednisone et dapsone, entamé sept jours auparavant⁹. On a remarqué une coloration bleutée de ses lèvres moins de 24 heures après le début de l'administration de la dapsone. L'enfant présentait de la cyanose péri-orale, sa saturation à l'oxygène était de 89 %, sa fraction de méthémoglobine était élevée. On a cessé l'administration de la dapsone, et l'état physique du patient s'est amélioré trois jours plus tard.

En nous basant sur la chronologie des événements, nous pensons que la prise de la dapsone par nos deux patients a

probablement précipité les épisodes de méthémoglobinémie. L'utilisation de l'échelle de probabilité des effets indésirables aux médicaments de Naranjo¹⁰ a permis d'obtenir un lien probable entre les manifestations cliniques de méthémoglobinémie et l'utilisation de la dapsone chez nos patients, puisque le score se situait entre 6 et 7.

Il n'existe pas d'algorithme pour le traitement de la méthémoglobinémie induite par la dapsone prise à des doses prophylactiques. Selon les cas rapportés ainsi que notre propre expérience, l'arrêt de la dapsone permet la résolution de la méthémoglobinémie en moins de quatre jours et sans aucun autre traitement spécifique. En l'absence d'un déficit en G6DP, l'administration intraveineuse de bleu de méthylène, un donneur d'électrons permettant une conversion plus rapide de la méthémoglobine en hémoglobine, constitue le traitement de première ligne pour les patients qui ont des signes et symptômes potentiellement mortels, des symptômes persistants ou encore chez qui la fraction de méthémoglobine demeure élevée malgré l'arrêt de la dapsone. La dose est de 1 à 2 mg/kg de solution de bleu de méthylène 1 % par voie intraveineuse en cinq minutes. Cette dose peut être répétée deux à quatre heures plus tard au besoin, jusqu'à une dose maximale de 7 mg/kg^{5,9,11}. Il est intéressant de noter que le bleu de méthylène peut lui aussi induire une méthémoglobinémie³.

Williams et coll. ont proposé un intéressant algorithme de suivi des patients recevant de la dapsone en prévention de la PCP⁵. Ils recommandent d'évaluer initialement la présence de signes et symptômes de cyanose (saturation en oxygène, formule sanguine complète, fatigue, maux de têtes, étourdissements) toutes les semaines, puis une diminution de la fréquence du suivi après quatre à six semaines de traitement. Dans le cas de nos deux patients, aucun antidote n'a été administré. La gravité des signes et symptômes d'une méthémoglobinémie dépend du niveau de méthémoglobine. Il n'était donc pas indiqué de traiter les patients de manière plus agressive. Seul le retrait de la dapsone a amélioré les signes et symptômes, et la méthémoglobinémie s'est progressivement normalisée dans les jours suivants. Évidemment, nous n'avons pas essayé de renouveler l'expérience.

Conclusion

Notre population de patients immunosupprimés étant à la hausse, l'utilisation de la dapsone pourrait s'avérer plus fréquente. Il est donc important de se rappeler que la méthémoglobinémie est un effet secondaire possible de la dapsone, même lorsque cette dernière est administrée à des doses prophylactiques, et que les manifestations de cette condition peuvent survenir rapidement après l'administration de cet agent. Cette présomption est plus sérieuse encore s'il existe une discordance importante entre la cyanose et la mesure de la pression partielle d'oxygène, qui est normale dans le cas d'une méthémoglobinémie. Un suivi des signes et symptômes liés à la méthémoglobinémie

mie ainsi que l'arrêt de la dapsonne en cas de méthémoglobinémie constituent des interventions importantes du pharmacien.

Pour toute correspondance :

Jessika Truong

Département de pharmacie

Centre universitaire de santé McGill

Hôpital de Montréal pour enfants

2300, rue Tupper

Montréal (Québec) H3H 1P3

Téléphone : 514 934-1934, poste 22215

Télécopieur : 514 412-4361

Courriel : jessika.truong@muhc.mcgill.ca

Abstract

Purpose: To discuss the pathophysiology, diagnosis and treatment of methemoglobinemia caused by dapsonne in children with cancer.

Case Summary: Two patients treated for cancer and also taking daily dapsonne for prophylaxis of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia had episodes of desaturation, cyanosis and abnormally elevated methemoglobinemia levels. The diagnosis of methemoglobinemia secondary to dapsonne use was made.

Discussion: Methemoglobinemia either can be of congenital or toxic etiology. Among the toxic causes, dapsonne was found to be one of the causes of methemoglobinemia in our patients. The mechanism by which dapsonne induces methemoglobinemia has not yet been elucidated. A few cases have been reported in the scientific literature.

Conclusion: Following the discontinuation of dapsonne and without any additional intervention, there was resolution of methemoglobinemia soon after in our two patients.

Key Words: Dapsonne, *Pneumocystis jiroveci* prophylaxis, pediatric

Références

1. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM. An Official ATS Workshop Summary: Recent Advances and Future Directions in *Pneumocystis* Pneumonia (PCP). *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:655-64.
2. Hugues WT. Use of dapsonne in the prevention and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia: a review. *Clin Infect Dis* 1998;27:191-204.
3. Micromedex Healthcare Series [En ligne]. New Jersey: Thomson Healthcare 2002-2007. <http://www.thomsonhc.com> (page consultée le 20 mars 2007).
4. Osterhoudt KC. Methemoglobinemia. Dans : Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T, rédacteurs. *Clinical toxicology*, 1e éd. Philadelphia: S.B. Saunders Company; 2001. p. 202-17.
5. Williams S, MacDonald P, Hoyer JD, Barr RD, Harish Athale U. Methemoglobinemia in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) receiving dapsonne for *Pneumocystis Carinii* Pneumonia (PCP) prophylaxis: a correlation with cytochrome b5 reductase (Cb5R) enzyme levels. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:55-62.
6. Mandrell BN, McCormick JN. Dapsonne -induced methemoglobinemia in pediatric oncology patients: case examples. *J Pediatr Oncol Nurs* 2001;18:224-8.
7. Ward KE, McCarthy MW. Dapsonne-induced methemoglobin. *Ann Pharmacother* 1998;32:549-53.
8. Camp NE. Methemoglobinemia. *J Emerg Nurs* 2007;33:172-4.
9. Schiff DE, Roberts WD, Sue YJ. Methemoglobinemia associated with dapsonne therapy in a child with pneumonia and chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:395-8.
10. University of Texas Health Science center. Clinical resources – Alert. [En ligne] www.clinical.uthscsa.edu/adr.shtml. (Page consultée le 20 mars 2007).
11. Taketomo CK, Hodding JH., Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*. 13e éd. Lexi-Comp Inc. 2006-2007:1810.

L'engagement du pharmacien dans le développement et l'implantation d'un suivi systématique de la clientèle MPOC en établissements de santé.

Marie-France Beauchesne, Bernadette Tardivel

Résumé

Objectif : Cet article décrit l'expérience du pharmacien dans le cadre du développement et de l'implantation d'un suivi systématique pour la clientèle ayant une maladie pulmonaire obstructive chronique à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Mise en contexte : Le développement d'un plan de gestion de l'épisode de soins pour la clientèle ayant une maladie pulmonaire obstructive chronique a débuté en octobre 2004 à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Un an plus tard, le suivi systématique de la maladie pulmonaire obstructive chronique a été implanté. Le pharmacien fait partie de l'équipe de soins qui est appelée dans tous les cas pour effectuer de l'enseignement, évaluer la pharmacothérapie et proposer des ajustements à la médication des patients participant à ce suivi. Jusqu'ici, l'évaluation de l'impact de ce projet semble démontrer une diminution de la durée moyenne de séjour des patients ayant une maladie pulmonaire obstructive chronique dans notre établissement.

Conclusion : Le pharmacien est un acteur clé dans le suivi systématique de la maladie pulmonaire obstructive chronique en établissements de santé.

Introduction

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) diagnostiquée touche environ 3,9 % de la population canadienne âgée de plus de 35 ans¹. Cette maladie chronique est la seule dont les taux de mortalité et de morbidité continuent de croître¹. Dans les années 2000 et 2001, la MPOC était la septième cause d'hospitalisation chez l'homme, et le risque de réhospitalisation était d'environ 40 %¹.

Afin de diminuer la morbidité associée à la MPOC, on a développé et implanté un plan de gestion d'épisodes de soins pour les patients atteints de la MPOC à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM). Cet article décrit l'expérience du pharmacien en établissements de santé dans le développement et l'implantation de ce plan de gestion, communément appelé suivi systématique pour les patients MPOC (SS MPOC) hospitalisés à l'HSCM. Le SS MPOC est un modèle d'intervention destiné à l'équipe interdisciplinaire, qui a été établi afin de répondre aux problèmes présentés par le patient. Il est élaboré pour des patients définis, doit être basé sur des pratiques reconnues et vise à obtenir des résultats vérifiables. Le SS doit être défini dans des limites de temps et doit permettre l'évaluation de la

qualité des soins et de l'utilisation des ressources². Les objectifs du SS MPOC de l'HSCM sont multiples, soit la diminution de la durée moyenne de séjour, qui était de 9,7 jours en moyenne dans les années 2003-2004 (donnée interne), la prévention de la réhospitalisation par l'auto-gestion de la MPOC par le patient et l'amélioration de la qualité de vie ainsi que de la satisfaction des patients.

Méthodologie

À l'automne 2004, la direction générale de l'HSCM a ciblé la clientèle MPOC pour l'implantation d'un suivi systématique. Ce projet est également appuyé par d'autres instances, dont le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)³ et l'Agence de la santé et des services sociaux de Montréal⁴. En octobre 2004, un sous-comité de travail a été formé afin d'élaborer une stratégie de développement et d'implantation de ce projet. Ce comité était alors composé d'un pneumologue responsable du SS MPOC, d'un inhalothérapeute, de l'infirmière pivot du réseau en MPOC, de l'infirmière gestionnaire de l'épisode de soins, de l'assistante-infirmière chef de l'unité de pneumologie, du chef de service de pneumologie et de la conseillère à la direction des soins infirmiers. Cette dernière était responsable de piloter le projet. On devait utiliser un outil de travail commun destiné à différents types de patients (ex : pour les patients ayant eu un accident cérébro-vasculaire), remis par la direction générale de l'HSCM, pour réaliser la grille de cheminement des interventions multidisciplinaires. L'étape suivante consistait en la définition des critères d'inclusion et d'exclusion des patients ciblés. En effet, toute personne étant admise à l'HSCM pour une MPOC exacerbée ne peut automatiquement être admise au programme de SS MPOC, puisque d'autres facteurs doivent être pris en considération, comme l'état clinique du patient (un patient instable qui risque d'être admis aux soins intensifs n'est pas accepté au SS MPOC à son admission à l'HSCM). Par la suite, on a élaboré les priorités de soins et de traitements. Par exemple, l'une des priorités de

Marie-France Beauchesne, Pharm.D., est pharmacienne à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et professeure agrégée de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, chaire pharmaceutique AstraZeneca en santé respiratoire

Bernadette Tardivel, Inf., B.Sc, est infirmière pivot, réseau MPOC, au Département de pharmacie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

soins est l'observance du traitement médicamenteux. Ensuite, chaque priorité de soins et de traitement a été associée à un résultat visé au moment du congé soit, par exemple, que le patient « comprenne sa médication ».

Les intervenants clés ont alors été ciblés en fonction des priorités de soins et des résultats visés. Ainsi, un comité opérationnel a été formé des membres mentionnés ci-dessus (comité de travail) en plus d'une ergothérapeute, d'une physiothérapeute, de l'infirmière chef de l'Unité de soins de pneumologie, d'une nutritionniste, d'une orthophoniste, d'une pharmacienne et d'une travailleuse sociale. C'est alors que chaque professionnel concerné a défini lui-même ses propres interventions à effectuer auprès des patients MPOC hospitalisés afin de répondre aux priorités de soins et de traitements pour atteindre les résultats visés dans le cadre du SS MPOC (ceux et celles notés dans la grille de cheminement). Les intervenants concernés ont tous collaboré à améliorer l'outil de travail, à définir les tâches et à adopter la grille de cheminement qui est utilisée aujourd'hui.

Avant d'implanter le SS MPOC, l'équipe a dû obtenir l'appui des pneumologues. De plus, les professionnels de la santé assignés aux mêmes tâches se sont rencontrés pour uniformiser les actions et l'enseignement prévus au sein du SS MPOC. Par exemple, l'inhalothérapeute, la pharmacienne et l'infirmière pivot en MPOC sont appelés à enseigner le rôle de la médication respiratoire. Le premier soignant à rencontrer le patient entreprend l'enseignement, tandis que les deux autres effectuent le renforcement de l'enseignement commencé. Il était ainsi primordial de s'entendre sur l'information véhiculée auprès du patient MPOC.

Avant d'implanter le SS MPOC, l'infirmière pivot du réseau MPOC a offert une formation à tous les membres de l'équipe soignante engagée dans le cadre du SS MPOC. Le contenu de la formation était adapté au rôle de chacun et comprenait, par exemple, des informations sur l'oxygénothérapie et la mesure de la saturation, les techniques de respiration, etc.

On a prévu un processus d'évaluation de l'impact de ce plan de gestion, comportant notamment le nombre de patients inclus dans le programme, l'âge moyen des patients, la durée moyenne de séjour et les écarts de soins (vs ce qui est prévu dans la grille de cheminement). De plus, on a rempli un questionnaire de satisfaction des patients lors d'un entretien téléphonique avec eux, un mois après leur congé de l'hôpital. On a envisagé en outre d'autres mesures de l'impact, dont l'évaluation de la qualité de vie des patients et de leur connaissances, ainsi que le taux de réadmission. Finalement, nous avons envisagé la tenue de séances de consultation (de type focus-group) des intervenants concernés et des patients inclus dans le SS MPOC.

Résultats

L'outil de travail final comporte tout d'abord les priorités de soins et de traitements établis, comme la dyspnée, par exemple. Ensuite, à chacune des priorités de soins correspond un résultat visé. Pour la dyspnée, il s'agit du retour progressif à la dyspnée de base. Les résultats visés ne sont pas de niveau élevé, puisque le plan de gestion prévoit une période d'intervention de sept jours, qui est la durée moyenne de séjour provinciale (donnée interne). Les critères d'inclusion et d'exclusion sont décrits par la suite, un exemple de critère d'inclusion étant la capacité du patient à comprendre les instructions. Au sein de la grille de cheminement, les interventions interdisciplinaires sont décrites pour chacune des étapes de soins qui sont exécutées sur une période de deux jours (ex : étape 1, jour 0-1). À chaque étape, nous retrouvons différentes sections, dont la l'éducation à la santé, la transition et la continuité, les consultations et l'évaluation.

Lorsqu'un patient MPOC se présente à l'urgence pour une exacerbation de sa MPOC, il est évalué par l'infirmière pivot du réseau en MPOC, qui vérifie si les critères d'inclusion et d'exclusion prévus par le plan de gestion sont respectés. Si le patient répond à ces critères, le pneumologue du patient est avisé, et ce dernier prescrit ou non le SS MPOC. À la suite de la prescription, les membres de l'équipe soignante sont automatiquement avisés de l'instauration du plan de gestion (téléavertisseur central), soit la personne responsable de l'admission, l'assistante infirmière chef de l'Unité de soins de pneumologie, l'infirmière pivot du réseau en MPOC, l'infirmière gestionnaire de l'épisode de soins (autrefois appelée infirmière de liaison), l'inhalothérapeute et le pharmacien. Les autres professionnels de l'équipe sont consultés seulement si on identifie des problèmes plus spécifiques associés à leur champ de pratique, en fonction d'une liste de problèmes qu'ils ont eux-mêmes établie. Par exemple, on consulte la nutritionniste si l'albumine du patient est basse, la physiothérapeute, pour un problème de mobilité, l'orthophoniste, pour un problème de déglutition, la travailleuse sociale, s'il y a un problème d'aide à la maison, etc. À chaque étape de deux jours, des interventions interdisciplinaires sont prévues afin d'atteindre les résultats visés. Les interventions initiales prévues pour le pharmacien sont illustrées dans l'encadré (Tableau I)

Tableau I : Interventions initiales du pharmacien

Étape 1 ; Jour 0-1
Compléter l'histoire médicamenteuse ;
Évaluer la gestion des médicaments à domicile ;
Valider l'ordonnance médicale ;
Suggérer au besoin des ajustements à la médication ;
Élaborer un plan de suivi pharmaceutique.

De plus, au premier jour de suivi, le pharmacien peut entreprendre l'enseignement au regard des médicaments respiratoires et de leurs actions. Cet enseignement peut également être entrepris par l'infirmière pivot ou l'inhalothérapeute, qui ont reçu la formation requise pour effectuer les interventions éducatives auprès des patients MPOC.

Dans les jours qui suivent, le pharmacien et les autres membres de l'équipe (infirmière pivot du réseau MPOC, inhalothérapeute) doivent renforcer l'enseignement au regard des médicaments respiratoires et de leurs actions, des techniques liées aux dispositifs d'inhalation (enseignement commencé par l'inhalothérapeute) et des effets du tabagisme sur la santé. À la dernière journée, le membre de l'équipe soignante qui a commencé l'enseignement fait une évaluation des connaissances du patient (ex : le pharmacien évalue les connaissances sur la médication).

Finalement, au moment du congé du patient, le pharmacien doit évaluer la médication prescrite et suggérer des ajustements au besoin. Ensuite, il doit remettre au patient les conseils et l'horaire d'administration de la médication prescrite au moment du congé de l'hôpital. De plus, lorsqu'il le juge nécessaire, il élabore un plan de soins pharmaceutiques écrit (plan de transfert) et le transmet au pharmacien communautaire et parfois au médecin de famille du patient.

Statistiques préliminaires

Le plan de gestion a été implanté le 31 octobre 2005. Le nombre patients suivis entre le 1^{er} novembre 2005 et le 31 octobre 2006 était de 58 (sept patients ont été exclus, un pour manque de collaboration et six en raison de leur

état de santé), l'âge moyen de ces derniers était de 75 ans, et leur durée moyenne de séjour était de 8,9 jours. Si nous comparons ces données avec un échantillon de patients MPOC ayant été admis à l'HSCM à la même période de l'année précédente, nous constatons que, pour 197 patients hospitalisés, la moyenne d'âge était de 72,1 ans et la durée moyenne de séjour était de 10,5 jours. (Données internes) Les écarts observés jusqu'à présent dans les soins sont présentés aux tableaux II et III.

Discussion et conclusion

Depuis l'implantation du SS MPOC, l'équipe a constaté certains succès. Par exemple, les membres de l'équipe soignante apprécient que les problèmes pharmaceutiques soient identifiés dès l'admission des patients à l'urgence. De plus, les professionnels de la santé sont mieux outillés pour faire face à la dyspnée de ces patients (ex : techniques de respiration connues de tous). Ensuite, le patient bénéficie d'instructions uniformisées sur les techniques d'inhalation, peu importe le professionnel qui fait l'enseignement, diminuant ainsi les difficultés d'apprentissage. Les membres de l'équipe ont toutefois dû surmonter des difficultés, par exemple, le nombre de soignants concernés est élevé, et le personnel est parfois instable. Parmi les éléments gagnants identifiés par les membres de l'équipe soignante ayant participé à l'implantation de ce projet, citons, en particulier, la définition des interventions que chaque membre de l'équipe a inscrite personnellement dans la grille de cheminement et la participation intéressée de chacun d'eux, ce qui a grandement facilité le développement du SS MPOC.

Tableau II : Écarts de soins (N=58 patients MPOC) – répartition par type

Écart	Résultat : N (%)	Commentaire
Signification de l'expérience	31 (10,8)	Exemple de cette section : l'infirmière soignante doit avoir rempli le profil de santé avec la personne/famille
Activités	47 (16,4)	Ex : S'assurer que le patient s'assied au fauteuil deux fois par jour
Soins et traitements	19 (6,6)	Ex : S'assurer de la disponibilité d'un accès veineux
Éducation à la santé	57 (19,9)	Ex : Réviser la technique d'inhalation
Transition/continuité	15 (5,2)	Ex : Recommander le client au centre d'enseignement sur la MPOC
Examens diagnostiques	17 (5,9)	Ex : Faire un VEMS au jour 2
Consultations	14 (4,9)	Ex : Consultation en orthophonie non effectuée lors d'un problème de dysphagie
Évaluation	72 (25,2)	Ex : Le pharmacien n'a pas versé son plan de suivi pharmaceutique au dossier du patient
Aucun écart n'a été relevé	14 (4,8)	

Tableau III: Écarts de soins (N=58 patients MPOC) – répartition par catégories

Intervenant/professionnel	171 (59,8)	Ex : Professionnel demandé au jour 1 et a rencontré le patient au jour 3
Personne/famille	58 (20,3)	Ex : Patient ne s'intéresse pas à l'enseignement qu'on lui prodigue
Établissement/administration	35 (12,2)	Ex : Patient n'a pu, de l'urgence, être admis à l'Unité de soins de pneumologie
Environnement/communauté	7 (2,4)	Ex : Patient en attente de convalescence (délai de disponibilité de lit)

Ce plan de gestion d'épisodes de soins pour les patients ayant une MPOC est une approche innovatrice qui vise l'amélioration de la qualité des soins et la réduction de la morbidité associée à cette maladie chronique. Le pharmacien est un acteur clé qui est consulté d'emblée lors de l'admission de chaque patient MPOC. Le pharmacien a un rôle d'évaluation et d'enseignement dans le cadre de ce plan de gestion.

Le pharmacien a jusqu'ici été en mesure d'assurer le suivi dans un délai raisonnable de la majorité des patients inclus dans le SS MPOC. Un pharmacien est libéré à temps complet à l'HSCM pour assurer le suivi des patients admis à l'Unité de soins de pneumologie de l'HSCM. Ainsi, le SS MPOC fait maintenant partie des soins pharmaceutiques prodigués par le pharmacien assigné à l'Unité de soins de pneumologie. Les autres membres de l'équipe soignante et les patients inclus dans le projet sont en général très réceptifs aux interventions du pharmacien. Toutes les interventions du pharmacien sont expliquées par écrit sur une feuille de consultation (destinée aux services professionnels), au même titre que les autres professionnels de la santé concernés, dans la section « consultation » du dossier médical du patient. Les interventions pharmaceutiques destinées à modifier la pharmacothérapie, et qui s'adressent plus spécifiquement au médecin, sont inscrites au dossier du patient, dans les notes sur l'évolution médicale. La charge de travail associée aux activités d'un pharmacien engagé dans un SS MPOC est estimée à environ trois à quatre heures par patient pour une période de suivi de sept jours. Nous avons observé 58 patients au cours d'une année, mais le nombre de candidats potentiels varie sans doute d'un établissement de santé à un autre.

Les données préliminaires indiquent que le projet a un impact positif sur la durée moyenne de séjour de la clientèle MPOC, malgré un âge moyen plus élevé des patients. Toutefois, l'évaluation est biaisée par le fait que le plan de gestion prévoit l'inclusion de patients qui ont une MPOC probablement moins grave. Ainsi, il sera difficile de déterminer l'impact réel d'un tel plan de gestion d'épisodes de soins. Toutefois, si les résultats démontrent une diminution significative de la durée de séjour (sans augmentation du taux de réadmission), ainsi qu'un niveau de satisfaction élevé de la part des patients, son implantation à long terme et dans d'autres établissements serait souhaitable.

Remerciements : Les auteurs désirent remercier les pharmaciens suivants pour leur engagement dans le SS MPOC de l'HSCM : Anne Fillion, Sophie Lecompte, Cécile Lecours, Laura Nenciu, Julie Patenaude, Michel Tassé.

Pour toute correspondance :
Marie-France Beauchesne
Département de pharmacie
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
5400, boul Gouin Ouest
Montréal (Québec) H4A 1C5
Téléphone : 514 338-2222, poste 2666
Télécopieur : 514 338-3200
Courriel : marie-france.beauchesne@umontreal.ca

Abstract

Purpose: This article describes a pharmacist's experience with the development and implementation of a systematic follow-up program for patients with chronic obstructive pulmonary disease at the Hôpital du Sacré-Cœur, Montreal.

Context: The development of a care plan for the episodic management of patients with chronic obstructive pulmonary disease began in October 2004 at the Hôpital du Sacré-Cœur of Montreal. A year later, the systematic follow-up of chronic obstructive pulmonary disease was implemented. The pharmacist was part of the healthcare team that delivered education, evaluation of pharmacotherapy, and proposed dosage modifications for the medications used by this patient population. Up to now, results seem to show a decrease in the average number of days of hospitalization in our establishment for patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Conclusion: The pharmacist is a key player in the systematic follow-up of patients with chronic obstructive pulmonary disease in the hospital setting.

Références

1. O'Donnell DE, Hernandez P, Aaron S, Bourbeau J, Marciniuk D, Hodder R, et coll. Recommandations de la Société canadienne de thoracologie relativement au traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique – 2003. *Can Respir J* 2003;37A-65A.
2. King ML et al. Handbook for Development of a Caremap. The Toronto Hospital, March 2001. Note de l'auteur, svp modifier cette référence pour la suivante: Lefebvre H, Bouchard L, Pelchat D. Le suivi systématique de la personne/famille. *L'infirmière du Québec* 1999;6 :22-28.
3. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Les documents ministériels en appui aux projets cliniques, Projet clinique Santé physique, Volet : maladies chroniques, document de travail version 1.0, Mai 2006.
4. Agence de la santé et des services sociaux de Montréal. Vers un réseau de services intégrés destinés aux personnes atteintes de MPOC, mai 2002 (révision novembre 2006).

Évaluation de la conformité à la politique de double vérification sur la feuille d'administration des médicaments en établissements de santé

Jean-François Bussières, Karine Touzin, Bénédicte Coureau, Sylvie Legault, Ginette Quesnel

Résumé

Objectif : L'objectif de cet article est de présenter une évaluation pré-post de la conformité à la politique de double vérification sur la feuille d'administration des médicaments en établissements de santé.

Mise en contexte : La double vérification est définie comme le fait de confier à une personne la vérification d'une tâche effectuée par une autre personne. Il peut s'agir de deux personnes ayant un même titre d'emploi (p.ex. deux infirmières) ou ayant des titres d'emploi différents (p.ex. un assistant-technique en pharmacie et un pharmacien). On reconnaît que la double vérification favorise une prestation sécuritaire de soins afin de réduire les risques d'incidents ou d'accidents. Après la mise à jour de la politique de la double vérification et sa diffusion auprès du personnel soignant, on note que la conformité globale est passée de 79 % en pré à 69 % en post. On observe une augmentation du nombre moyen de doubles vérifications par patient, qui est passé de 1,0 en pré à 1,4 en post.

Conclusion : Cette étude observationnelle pré-post indique une réduction non significative de la conformité globale à la politique de double vérification dans un centre hospitalier tertiaire au Québec, après la mise à jour des médicaments ciblés.

Mots clés : double vérification, feuille d'administration des médicaments, conformité

Introduction

La double vérification est définie comme le fait de confier à une personne la vérification d'une tâche effectuée par une autre personne. Il peut s'agir de deux personnes ayant le même titre d'emploi (p.ex. deux infirmières) ou ayant des titres d'emploi différents (p.ex. un assistant-technique en pharmacie et un pharmacien). On reconnaît que la double vérification favorise la prestation sécuritaire de soins afin de réduire les risques d'incidents ou d'accidents¹⁻³. On reconnaît que la vérification en double est particulièrement utile pour les médicaments à

haut risque d'erreurs et en pédiatrie⁴⁻⁶. Toutefois, certains auteurs prétendent qu'elle est peu utile et qu'elle requiert davantage de ressources⁷. Dans un communiqué de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec en décembre 2004, on rappelle les obligations déontologiques en ce qui concerne l'administration des médicaments⁸. Toutefois, l'Ordre ne fait aucune mention spécifique en ce qui concerne la double vérification de médicaments par l'infirmière avant leur administration au patient. En pharmacie, la plupart des activités comportent une double vérification (p.ex. saisie d'une ordonnance dans un système informatique par un assistant-technique en pharmacie et vérification de la saisie à l'écran par un pharmacien). Toutefois, l'Ordre des pharmaciens du Québec a précisé les modalités de la double vérification, qui s'appliquent dans le cadre d'activités confiées à des non-pharmaciens⁹.

Aux États-Unis comme au Canada, on note une progression constante de l'implantation de distribution unitaire quotidienne avec les doses ensachées ainsi que de centrales d'addition aux solutés à la pharmacie, de sorte que les infirmières ont de moins en moins de préparations à effectuer à l'étage¹⁰. Toutefois, le nombre d'erreurs liées à l'administration de médicaments demeure important, et

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

Karine Touzin, B. Sc., M. Sc., est interne en pharmacie à l'Université de Marseille et assistante de recherche au CHU Sainte-Justine

Bénédicte Coureau, B. Sc., est interne en pharmacie à l'Université de Marseille et assistante de recherche au CHU Sainte-Justine

Sylvie Legault, B. Pharm., M.Sc., est adjointe aux Services pharmaceutiques au CHU Sainte-Justine

Ginette Quesnel, B. Sc. Inf., est conseillère à la Direction des soins infirmiers au CHU Sainte-Justine



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.

chaque établissement doit identifier des stratégies afin d'encadrer l'administration des médicaments¹¹. L'objectif de cet article consiste à présenter une évaluation pré-post de la conformité à la politique de double vérification sur la feuille d'administration des médicaments en établissements de santé.

Description de la problématique

Le CHU Sainte-Justine est un établissement mère-enfant de 500 lits, dont 400 en pédiatrie. Le Département de pharmacie est ouvert 104 heures par semaine et offre un système de distribution unitaire quotidien. Toutes les ordonnances des patients hospitalisés sont télécopiées au Département de pharmacie et saisies par un assistant-technique en pharmacie dans le dossier pharmacologique informatisé. Toutes les ordonnances sont par la suite vérifiées par un pharmacien. Une feuille d'administration des médicaments (FADM) est imprimée à partir du dossier pharmacologique informatisé toutes les 24 heures, à l'exception de la psychiatrie et de la réadaptation, où l'impression se fait tous les sept jours. Avant l'envoi des médicaments à l'étage, le pharmacien vérifie de la même façon tous les médicaments préparés par un assistant-technique (p.ex. médicaments choisis pour chaque tiroir de patient pour 24 heures, seringues orales ou injectables préparées à partir de solutions concentrées).

L'établissement possède une politique et procédure encadrant la double vérification et les paraphes de la FADM par le personnel soignant. En vertu de cette politique, toutes les entrées de médicaments (c.-à-d. un générique peut avoir une ou plusieurs entrées) peuvent comporter une mention de double vérification dans la banque de données, c'est-à-dire que l'infirmière requiert une double vérification. Cette mention apparaît sur la FADM pour chaque médicament ciblé. Cette politique est en place depuis quelques décennies, mais elle a été formellement appliquée depuis l'ajout de cette mention à la FADM en novembre 1999.

En vertu de la politique, on définit la double vérification comme une vérification faite par une autre infirmière du travail de préparation et d'identification d'un médicament spécifique pour un certain patient d'une infirmière. Dans le cas de doses préparées par une infirmière auxiliaire ou une candidate à l'exercice de la profession d'infirmière, la double vérification doit être faite par une infirmière. L'infirmière qui exécute une ordonnance individuelle ou collective doit relever les ordonnances et noter les doses administrées sur la FADM en vigueur, qu'il s'agisse d'une FADM vierge au moment de l'admission d'un patient ou d'une réimpression fournie par le Département de pharmacie. Il faut noter que toute première dose administrée par l'infirmière, qui n'est pas imprimée sur la FADM par la pharmacie, doit être inscrite manuellement par l'infirmière et que l'annotation doit contenir tous les éléments requis selon la règle d'émission des ordonnances. La FADM est

utilisée pour l'enregistrement de toutes les doses de médicaments, peu importe que le médicament soit disponible dans la réserve d'étage ou servi au nom du patient. Ainsi, l'infirmière qui vérifie une autre infirmière doit inscrire son paraphe (initiales) sur la FADM à côté du paraphe de la première infirmière et chacune doit apposer sa signature complète au bas de la FADM. La double vérification de doses préparées et étiquetées par la pharmacie est plus rapide que celle applicable aux doses préparées et étiquetées par l'infirmière. Le tableau I précise les attentes de l'infirmière en matière de double vérification.

Tableau I : Critères de double vérification

1. Vérification contenant-contenu par rapport à la FADM (c.-à-d. vérifier que le médicament fourni par la pharmacie ou pris dans la réserve d'étage corresponde à l'ordonnance inscrite sur la FADM ; ex : on utilisera une ampoule de morphine 1 mg/ml – 2 ml pour administrer une dose de morphine 2 mg, sous-cutané) ;
2. Vérification du volume à administrer par rapport à la FADM (c.-à-d. calculer la quantité du bon médicament (c.-à-d. nom, teneur, voie) à prélever par l'infirmière si la manipulation se fait à l'étage OU vérifier la quantité prélevée par la pharmacie si la préparation se fait à la pharmacie, si c'est applicable). Le calcul peut requérir une ou plusieurs règles de trois (ex : mg en mcg, en ml, etc) ;
3. Vérification de l'étiquetage du médicament préparé par l'infirmière par rapport à la FADM (c.-à-d. vérifier que tous les éléments soient présents sur l'étiquette c.-à-d. no de chambre, nom complet du patient, nom du médicament, voie, dose, volume, heure prévue) ; dans le cas où la posologie varie dans le temps (p.ex. débit initial suivi d'augmentation du débit), la double vérification consiste à vérifier tous ces paramètres une seule fois au départ à partir d'une étiquette conforme ;
4. Vérification de la programmation de la pompe par rapport à la FADM pour les antinéoplasiques et d'autres médicaments ciblés en oncologie (c.-à-d. vérifier que le débit et le volume à perfuser programmés soient adéquats en tout temps) ;
5. Vérification de la programmation de la pompe par rapport à la FADM pour l'amorce d'une nouvelle perfusion et confirmer la programmation du débit/dose dans les cas applicables ; dans le cas des soins intensifs, il n'est pas requis de procéder à une double vérification de la pompe, car le débit-dose confirme le débit de perfusion en ml/h.

Le comité conjoint de pharmacie et de soins infirmiers a procédé à une mise à jour de la politique et procédure en 2006. On a notamment revu les critères d'attribution de la mention double vérification soit (1) médicaments à index thérapeutique étroit (c.-à-d. pouvant avoir un effet sur l'état respiratoire et hémodynamique à court terme), (2) tous les stupéfiants et drogues contrôlés par voie parentérale et certains par voie orale, (3) tous les médicaments antinéoplasiques et certains médicaments utilisés en oncologie, (4) tous les médicaments préparés à l'étage et comportant un risque accru d'incidents/accidents médicamenteux, (5) tout médicament sur protocole de recherche, (6) tout médicament où le jugement pharmaceutique/soins infirmiers ou l'historique d'erreurs médicamenteuses nécessitent une mention de double vérification. Une section de l'intranet a été développée afin de regrouper les outils pertinents. La nouvelle politique et procédure a été

diffusée par un envoi interne par courriel aux médecins et gestionnaires en soins infirmiers de l'établissement le 19 février 2007 (implantation le 21 février 2007), accompagnée d'une formation dispensée par le personnel infirmier de la Direction des soins infirmiers. Aux fins d'évaluer l'impact de ce changement, on a mené une étude pré-post de conformité à la politique et procédure de double vérification.

Résolution de la problématique

Il s'agit d'une étude observationnelle pré-post sur tous les patients hospitalisés le 5 février 2007 (pré) et le 7 mars 2007 (post). Cette étude évalue la conformité globale pour les mentions double vérification applicables, c.-à-d. si la dose a effectivement été administrée au patient. Une mention double vérification est conforme s'il y a respect des quatre critères de conformité (c.-à-d. présence d'une mention double vérification à la FADM marquée avec paraphe no 1 et no 2 des infirmières et signature complète référant à ces paragraphes. On a consulté les FADM de tous les patients hospitalisés aux jours sélectionnés (5 février 2007 et 7 mars 2007) afin de vérifier et de colliger le niveau de conformité des mentions DV applicables par unité de soins sur une grille de collecte des données. Les renseignements recueillis ont ensuite été colligés dans un fichier Excel (Microsoft, Seattle, WA) pour être analysés. Le taux de conformité avant et après la révision de la liste des doubles vérifications a été comparé avec le test de T de Student. Une valeur de $P < 0,05$ est considérée comme significative. Le tableau II présente le profil des résultats de conformité globale par unité de soins.

On note que la conformité globale est passée de 79 % en pré à 69 % en post. La réduction de la conformité globale est notamment liée au report de l'activité de formation en néonatalogie (4^e 2) ou pédiatrie (5^e 2). On observe une augmentation du nombre moyen de doubles vérifications par patient, qui passe de 1,0 en pré à 1,4 en post. Pourtant, le nombre d'entrées de médicaments comportant une mention double vérification dans la base de données des médicaments a augmenté, passant de 502 en pré à 899 en post. Le tableau III présente un profil des médicaments non conformes. On note que ce profil est différent en pré et post, compte tenu de l'application des nouveaux critères.

Il existe peu de données publiées au Canada sur le recours à la double vérification systématique de médicaments par les infirmières dans le cadre de l'administration de médicaments en établissements de santé. Bien qu'il soit difficile d'évaluer l'impact de cette mesure de précaution sur le taux d'incidents et d'accidents médicamenteux pour une période donnée, nous pensons que chaque établissement de santé doit se doter d'une politique de double vérification pour l'administration des médicaments. Cette évaluation de la conformité s'inscrit dans le cadre de la mise à niveau du circuit du médicament en établissements de santé.

Conclusion

Cette étude observationnelle pré-post indique une réduction non significative de la conformité globale à la politique

Tableau II : Résultats de conformité globale de la double vérification par unité de soins

Blocs	Unités de soins	Évaluation des DV en février 2007 (pré)			Évaluation des DV en mars 2007 (post)		
		DV totales (n)	DV applicables (n)	Conformité (%)	DV totales (n)	DV applicables (n)	Conformité (%)
1 ^e 7	Psychiatrie	0	0	N/A	3	0	N/A
1 ^e 8	Psychiatrie	0	0	N/A	12	8	0
3 ^e 1	Chirurgie d'un jour	19	18	83	14	13	46
3 ^e 2	Soins intensifs pédiatriques	50	42	86	106	85	86
3 ^e 5	Obstétrique-gynécologie	14	11	36	2	0	N/A
4 ^e 1	Obstétrique	17	15	53	9	9	100
4 ^e 2	Néonatalogie	2	2	50	8	7	57
4 ^e 3	Obstétrique	10	1	0	6	4	0
4 ^e 5	Obstétrique	6	0	N/A	2	0	N/A
5 ^e 1	Pédiatrie	23	20	95	13	11	82
5 ^e 2	Pédiatrie	11	6	100	20	13	38
5 ^e 3	Chirurgie	31	23	96	24	15	67
5 ^e 5	Chirurgie	23	16	75	36	9	67
6 ^e 3	Pédiatrie	0	0	N/A	1	0	N/A
6 ^e 4	Hémo-oncologie	32	13	85	56	38	82
6 ^e 5	Pédiatrie	2	1	100	2	1	100
6 ^e 6	Néonatalogie	14	11	100	23	15	93
7 ^e 3	Pédiatrie	6	4	0	4	3	0
7 ^e 5	Pédiatrie	6	5	100	9	8	25
7 ^e 6	Hémo-oncologie	30	15	60	31	23	48
	Total	296	203	79	383	262	69

Tableau III : Entrées de médicaments non conformes à la politique de double vérification

Évaluation des DV le 5 février 2007 (pré)

Nom du médicament (n=29)	Proportion d'articles non conformes (%)
digoxine solution orale	14
acétaminophène + codéine comprimés	10
héparine injectable	10
insuline injectable	10
morphine (sulfate de) injectable	10
amlodipine solution orale	7
cycloSPORINE injectable	7
hydromorphone comprimés	7
captopril solution orale	3
énoxaparine injectable	3
fentanyl injectable	3
gentamicine injectable	3
lorazepam injectable	3
mépéridine comprimés	3
octréotide injectable	3

Évaluation des DV le 7 mars 2007 (post)

Nom du médicament (n=54)	Proportion d'articles non conformes (%)
morphine injectable	13
clonidine solution orale	11
hydromorphone comprimés	9
insuline humaine injectable	7
digoxine solution orale	6
fentanyl+ bupivacaine injectable	6
sodium (bicarbonate) injectable	6
codéine solution orale	4
énoxaparine injectable	4
lorazepam injectable	4
magnésium (sulfate de) injectable	4
naloxone injectable	4
busulfan injectable	2
DOBUtamine injectable	2
DOPamine injectable	2
ibuprofène solution orale	2
isosorbide comprimés	2
lidocaine tube crème	2
milrinone injectable	2
potassium (phosphates) injectable	2
propranolol solution orale	2
ribavirin injectable	2
rituximab injectable	2
tobramycine injectable	2
vancomycine injectable	2

de double vérification dans un centre hospitalier tertiaire au Québec, après la mise à jour des médicaments ciblés.

On peut consulter en ligne, à la section « membre » du site de l'A.P.E.S., un tableau découlant de cet article, qui présente une copie des politiques et procédures de double vérification du CHU Sainte-Justine.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières

Unité de recherche en pratique pharmaceutique

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H8S 4L6

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4820

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

Abstract

Purpose: The purpose of this article is to present an evaluation of the conformity to a double verification policy for the medication administration sheet used in healthcare establishments before and after the implementation of this policy.

Context: Double verification can be defined as entrusting to someone else the act of verifying a task performed by another person. It can involve two people having the same job title (for example, two nurses) or different job titles (for example, a pharmacy technician assistant and a pharmacist). Double verification favors safer delivery of care by reducing the risk of incidents and accidents. After the update of the double verification policy and its diffusion to healthcare staff, it was seen that global conformity to the policy went from 79% to 69%. An increase in the average number of double verifications per patient was observed (from 1.0 to 1.4)

Conclusion: This observational study revealed a non-significant reduction in global conformity with respect to a double verification policy in a Quebec tertiary care hospital, after the update of targeted substances.

Key Words: double verification, medication administration sheet, conformity

Références

- Henneman EA, Blank FS, Gawlinski A, Henneman PL. Strategies used by nurses to recover medical errors in an academic emergency department setting. *Appl Nurs Res* 2006;19:70-7.
- The virtues of independent double check - they really are worth your time! Medication Safety Alert - Acute Care Edition 2003 [cite le 6 mars 2003]; <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20030306.asp> site visité le 17 mars 2007.
- Campbell GM, Facchinetti N. Using process control charts to monitor dispensing and checking errors. *Am J Health-Syst Pharm* 2000;55:946-52.
- Anonyme. Médicaments de niveau d'alerte élevé et pompe à perfusion: Des précautions supplémentaires sont requises. *Bulletin ISMP Canada* 2004;4:1-2.
- Anonyme. Réduire le risque d'incidents ou d'accidents liés à la médication: les doubles vérifications effectuées de façon indépendante. *Bulletin ISMP Canada* 2005;5:1-3.
- Englebright JD, Franklin M. Managing a new medication administration process. *J Nurs Adm* 2005;35:410-3.
- Jarman H, Jacobs E, Zielinski V. Medication study supports registered nurses' competence for single checking. *Int J Nurs Pract* 2002;8:330-5.
- Ordre des infirmiers et infirmières du Québec - L'administration des médicaments : rappel des obligations déontologiques - Le journal [cité le 30-12-2004]; <http://www.oiiq.org/uploads/periodiques/journal/vol2no2/ss02.htm> site visité le 18 mars 2007.
- Ordre des pharmaciens du Québec - Norme 90.01 - Actes visés à l'article 17 de la Loi de pharmacie pouvant être délégués à des classes de personnes autres que des pharmaciens - numéro 154 - novembre 2005.
- Craig A. Pedersen, Philip J. Schneider, and Douglas J. Scheckelhoff ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing administration—2005. *Am J Health-Syst Pharm* 2006;63:327-345.
- Cohen M. Medication errors. Jones and Bartlett Publishers. 2000. ISBN 076371271X.

Quelles sont les recommandations concernant l'acidose lactique associée à la metformine ?

Mikaël Dumoulin

On a rapporté plusieurs décès liés à la prise de buphormine et de phenformine, introduits en 1957 aux États-Unis et retirés du marché vers 1970¹. Il faudra attendre vingt ans pour que la metformine soit commercialisée avec une sérieuse mise en garde concernant le risque d'acidose lactique².

La phenformine était associée à un effet d'hyperlactatémie. La metformine, quant à elle, est caractérisée par une faible augmentation des lactates, principalement après les repas³. Les biguanides présentent une affinité pour la membrane mitochondriale, causant une altération dans le transport des électrons, diminuant l'oxydation des lactates et augmentant leur libération par le muscle squelettique. L'acidose lactique est associée à un trou anionique et à un taux de lactates plasmatiques égal à 5 mmol/l, entraînant une diminution du pH intracellulaire hépatique, limitant la capacité du foie à les retirer de la circulation et contribuant à l'intensification de l'acidose^{3,4}. Comparativement à ses prédécesseurs, la metformine est moins lipophile, se lie faiblement aux membranes mitochondriales et présente une demie-vie plus courte^{1,3}. Le nombre de cas d'acidose lactique en présence de metformine est faible ; 0,03 cas par 1000 patients par année, avec un facteur de mortalité de 0,015 cas par 1000 patients par année, soit dix fois moins qu'avec la phenformine^{2,4,5}. Malgré ce faible risque, les conséquences sont fatales dans près de 50 % des cas^{3,6}.

Le tableau I présente certaines conditions susceptibles de prédisposer à l'acidose certains patients traités avec la metformine : elles figurent parmi les contre-indications fournies par le manufacturier.

Tableau I. Conditions médicales prédisposant à l'acidose lactique^{2-4,6-10}

- Insuffisance rénale
- Insuffisance cardiaque ou respiratoire (hypoxie)
- Insuffisance hépatique grave
- Alcoolisme chronique
- Antécédent d'acidose lactique
- Instabilité hémodynamique
- Agent de contraste iodé (IV)
- Infection grave, trauma aigu, chirurgie majeure

Des études ont exploré les facteurs prédisposant à l'acidose lactique : l'insuffisance rénale serait le plus important^{4,5,7,9}. Étant donné la diminution de la fonction rénale liée au vieillissement, les monographies américaine et canadienne du produit ont ajouté une mise en garde concernant les personnes de plus de 80 ans⁵. Jones et coll.¹⁰ ont suggéré certaines mesures pour guider l'utilisation de la metformine :

- Cesser son utilisation si la créatinine sérique est supérieure à 150 mmol/l chez l'homme et 140 chez la femme^{5,10} ;
- Interrompre son emploi durant les périodes où on suspecte une hypoxie tissulaire¹⁰ ;
- Cesser la metformine pendant trois jours suivant une procédure impliquant un agent de contraste à base d'iode et la reprendre lorsque la fonction rénale est normale¹⁰ ;
- Cesser la metformine deux jours précédant une anesthésie générale et la reprendre lorsque la fonction rénale est stable¹⁰.

Certains médicaments peuvent prédisposer à un état d'acidose, particulièrement lorsqu'ils sont combinés avec la metformine. Le tableau II met en évidence certains d'entre eux.

Tableau II. Médicaments prédisposant à une acidose lactique lorsqu'ils sont combinés avec la metformine⁴⁻⁶

- | | |
|---------------------|----------------------|
| • Clozapine | • Norépinéphrine |
| • Épinéphrine | • Fructose |
| • Éthanol | • Zidovudine |
| • Lamivudine | • Nitropussiate |
| • Acide nalidixique | • Tétracycline |
| • Nitroglycérine | • AINS |
| • Papavérine | • Agent de contraste |
| • Diazépam | • Corticostéroïdes |
| • Furosémide | • Digoxine |
| • Nifédipine | • Morphine |
| • Ranitidine | • Quinine |
| • Amiloride | • Quinidine |
| • Triamtérène | • Vancomycine |
| • Triméthoprim | |

Plusieurs études et méta-analyses ont conduit à des résultats intéressants concernant le risque d'acidose lactique associé à la metformine. Une étude rétrospective de

Mikaël Dumoulin, B. Pharm., est étudiant à la maîtrise en pratique pharmaceutique, option établissement de santé, au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Calabrese, en 2002, évoquait le fait que la metformine aurait été prescrite à des patients dont l'état de santé les prédisposait à un risque plus élevé de développer une acidose lactique ; 126 des 204 patients (62 %) présentaient une contre-indication absolue ou un facteur de risque⁵. D'après les résultats d'une publication française, la mortalité des patients recevant la metformine semblerait davantage liée à une cause sous-jacente qu'à une accumulation du médicament³. Les auteurs ont d'ailleurs soulevé le fait qu'on n'avait rapporté aucun cas de mortalité avec l'utilisation de la metformine seule³. Cette conclusion a été reprise en 2006 par une étude allemande indiquant que le pronostic était déterminé davantage par l'hypoxie causée par une maladie sous-jacente que par les concentrations sériques de metformine et de lactates^{1,3}. Les auteurs de cette étude ont même été jusqu'à ne plus considérer un âge avancé, l'insuffisance rénale modérée et une insuffisance cardiaque stable comme des contre-indications à son utilisation³. Selon des données de la FDA, parmi le premier million de patients ayant reçu la metformine aux États-unis, on a rapporté 47 cas d'acidose lactique². De ces cas, 43 présentaient une insuffisance rénale ou un facteur de risque prédisposant à l'acidose lactique².

L'évaluation, par plusieurs études, du taux de lactates n'a pas permis d'établir une corrélation avec les niveaux sériques de metformine chez les patients présentant une acidose lactique¹.

Une revue de la littérature scientifique basée sur 176 études, où des patients recevaient 1 à 3 g de metformine pendant une période d'au moins un mois, a conclu qu'aucune preuve ne permettait d'affirmer qu'il existerait un risque plus élevé d'acidose lactique en présence de metformine. Une analyse statistique a fixé la limite supérieure du nombre de cas d'acidose lactique réellement liés à la metformine à 8,4 cas par 100 000 patients par année alors qu'elle se chiffrait à 9 cas par 100 000 patients par année chez ceux qui ne l'utilisaient pas⁵.

Le fabricant a comparé un an de traitement avec la metformine aux soins usuels au moyen d'autres agents antidiabétiques chez des patients ne présentant pas de contre-indications à son utilisation (étude COSMIC) : on n'a observé aucune différence significative dans les résultats d'innocuité entre les 7 227 patients qui recevaient la metformine et les 1 505 patients recevant d'autres agents².

D'après les données actuellement disponibles, la metformine serait rarement liée au développement d'acidose lactique. Lorsqu'elle y est associée, des facteurs de risque sont présents. Son utilisation chez les patients ayant une clairance à la créatinine stable ne devrait pas être une raison de s'alarmer. Cependant, on conseille parfois de cesser son emploi avant un examen utilisant un agent de contraste ou lorsque la clairance est 30 ml/min. Il serait surtout prudent d'éviter son utilisation chez les patients dont la clairance diminue rapidement ou, du moins, d'en diminuer

les doses chez ceux qui présentent plusieurs facteurs de risque et de suivre étroitement l'évolution de l'état du patient. Les preuves sont claires, mais réussissons-nous à changer notre pratique ?

Pour toute correspondance :

Mikaël Dumoulin

Département de pharmacie

Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

1058, rue St-Denis

Montréal (Québec) H2X 3J4

Téléphone : 514 890-8000

Télécopieur : 514 412-7286

Courriel : mikael.dumoulin@umontreal.ca

Références

1. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health—is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005;48:2454-9.
2. Misbin RI, The Phantom of Lactic Acidosis due to metformin in Patients With Diabetes. *CMAJ* 2005;173:502-4.
3. Lalau JD, Race JM. Lactic Acidosis in Metformin Therapy. *Drugs* 1999;58: (suppl.1):55-60.
4. DePalo VA, Mailer K, Yoburn D, Crausman RS. Lactic acidosis associated with metformin use in traitement of type 2 diabetes mellitus. *Geriatrics* 2005;60:26,29-41.
5. Luer J, Patterson LE, éditeurs: metformin (Évaluation de médicament). Dans: Klasco RK, rédacteur. *DRUGDEX* © System. Thomson MICROMEDEX Healthcare Series Greenwood Village, Colorado 129 (édition expirant 09/2006).
6. Krans HMJ. Biguanides. Dans : Aronson JK, rédacteur. *Meyler's side effect of drugs* 14e éd. Oslo: Elsevier; 2000. p.1512-3.
7. Schure PJ, de Gooijer A, van Zanten AR. Unexpected survival from severe metformin-associated lactic acidosis. *Neth J Med* 2003;61:331-3.
8. Brasso R, Elkmann T, Hempel M, Gravholt CH. Fulminant lactic acidosis in two patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med* 2005;22:1451-3.
9. Alivannis P, Giannikouris I, Paliouras C, Arvanitis A, Volanaki M, Zervos A. Metformin-associated lactic acidosis treated with continuous renal replacement therapy. *Clin Ther* 2006;28:396-400.
10. Jones GC, Macklin JP, Alexander WD. Contraindications to the use of metformin. *BMJ* 2003;326:4-5.

IDENTIFICATION DE DÉTERMINANTS DE LA CONCENTRATION À L'ÉTAT D'ÉQUILIBRE (C_{eq}) DU BUSULFAN LORS D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE PRÉPARATOIRE À UNE GREFFE DE MOELLE OSSEUSE

Annie Meunier^{1,2}, Dominique Goulet², Dominic Duquette²,
Marie-Odile Benoit-Biancamano¹, Robert Delage²,
Chantal Guillemette¹

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

Le busulfan est un agent antinéoplasique utilisé en préparation à une greffe de moelle osseuse allogénique. Il est difficile d'estimer la dose initiale de busulfan à administrer pour obtenir une C_{eq} dans l'intervalle thérapeutique visé. L'objectif était de déterminer l'influence des caractéristiques du patient sur la C_{eq} du busulfan. Les dossiers de 50 patients ayant subi une greffe de moelle osseuse allogénique et ayant eu un dosage de busulfan (04/2002-02/2007) ont été analysés. Parmi ceux-ci, 32 patients ont donné leur consentement pour les analyses génétiques de la voie d'élimination du busulfan médiée par l'enzyme glutathione-S-transférase (GSTA1). Nos données démontrent que les diagnostics de leucémie myéloïde chronique et de syndrome myélodysplasique sont associés à une augmentation et à une diminution respectives de la C_{eq} (p≤0.05). De plus, l'utilisation du logiciel de Sandström et coll. 2001 permet de mieux estimer la dose de départ de busulfan per os pour le régime de préparation à la greffe Bu-Cy comparativement au Flu-Bu-ATG. Nos résultats suggèrent également une influence de variants génétiques du gène *GSTA1* sur le métabolisme du busulfan (p=0.063). La prise de phénytoïne et d'itraconazole semble aussi influencer la C_{eq}. Aucune des complications expérimentées par les patients n'est associée de façon significative à la C_{eq}. Notre étude démontre qu'en plus du poids, le diagnostic, la prise de certains médicaments et les facteurs génétiques influencent la dose initiale de busulfan.

ÉVALUATION DE LA CONFORMITÉ DES PRATIQUES EN HÉMATO-ONCOLOGIE AU CHU SAINTE-JUSTINE

Delisle JF¹, Bussières JF¹, Larocque D.

¹ Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP),
Département de pharmacie, CHU Sainte Justine
Montréal, Québec, Canada / Faculté de Pharmacie,
Université de Montréal

Objectif :  valuer la conformité des pratiques en hémato-oncologie au CHU Sainte-Justine à partir d'une version préliminaire du Guide sur les médicaments dangereux de l'Association pour la santé et la sécurité au travail – secteur des affaires sociales.

Méthodologie :   partir d'un comité pharmacie soins-infirmiers avec la participation active d'un pharmacien résident, complétion d'une grille d'auto-évaluation comportant 189 critères de conformité pour 11 domaines.   partir des éléments non conforme, rédaction d'un plan d'action incluant un échéancier en tenant compte d'un nouvel aménagement physique à partir de juin 2007.

Résultats : On a tenu 4 réunions de travail afin de compléter l'outil et de valider les informations recueillies. Au terme de l'exercice, on obtient le profil de conformité suivant : 30 % des critères sont conformes, 37 % sont partiellement conformes, 30 % sont non conformes et 3 % ne sont pas applicables. Les principaux secteurs de non conformité sont liés aux domaines suivants en ordre décroissant: déballage et entreposage (52 %), aménagement de la pharmacie d'oncologie (42 %), administration des médicaments (21 %). Un plan d'action par domaine a été déterminé incluant un échéancier.

Conclusion : Une auto-évaluation de la conformité aux pratiques en hémato-oncologie à partir du guide de l'ASSTSAS est une démarche pratique et applicable qui peut mener à un plan d'action concret.

Mots clés : médicaments dangereux, santé et sécurité au travail, évaluation de la conformité

CENTENAIRE DU CHU SAINTE-JUSTINE : PERSPECTIVE DE LA SANTÉ DES MÈRES ET DES ENFANTS, DE L'ÉVOLUTION DU MÉDICAMENT ET DE LA PRATIQUE PHARMACEUTIQUE.

Bussières JF¹, Elliot A¹, Marando N¹, Touzin K¹.

¹ Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de
pharmacie, CHU Sainte Justine, Montréal, Québec, Canada /
Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Objectif : Présenter un profil des événements ayant marqué le centenaire du CHU Sainte-Justine dans une perspective pharmaceutique.

Méthodologie :   partir des archives documentaires de l'établissement et du département de pharmacie, de revues de presse, de recherches bibliographiques et de témoignages, nous avons identifié des événements clés ayant marqué le centenaire (1907-2007) . Nous avons développé une section de l'intranet du département de pharmacie afin d'y afficher de façon permanente et pertinente, les événements et les documents recensés. Les documents recueillis ont été archivés de façon numérique (i.e. .pdf, .jpg, .avi)

Résultats : Les événements clés retenus ont été présentés selon le principe de fil du temps. Nous avons superposé trois fils, le fil de la santé des mères et des enfants, le fil de l'évolution du médicament et le fil de l'évolution de la pratique pharmaceutique. Au total, plus d'une soixantaine d'événements clés ont été sélectionnés pour cette présentation sous format de texte et d'illustrations. Une exposition plus détaillée sera présentée dans le hall d'entrée du CHU Sainte-Justine et de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal à l'automne 2007. De plus, deux ouvrages seront publiés afin de raconter l'histoire de l'institution.

Conclusion : Cette affiche illustre l'évolution de la santé des mères et des enfants, du médicament et de la pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine de 1907 à 2007.

Mots clés : centenaire, histoire pharmaceutique, médicament

DIX ANS DE SOINS ET DE SERVICES PHARMACEUTIQUES EN P RINATOLOGIE

Ferreira E^{1,2}, Martin B¹, Morin C¹, Brochet M-S¹, Roblin I¹,
Pr court A¹, Malo J¹, Bussières J-F^{1,2}

¹D partement de pharmacie, CHU Sainte-Justine
²Facult  de pharmacie, Université de Montréal

Inaugurée il y a dix ans, la Chaire Pharmaceutique Famille Louis-Boivin est issue d'un partenariat entre le département de pharmacie du CHU Sainte-Justine et la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Elle comprend le volet « information » (centre IMAGE : Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), le volet « soins pharmaceutiques » et le volet « recherche ». Cette communication présente un bilan des activités des deux premiers volets. Le **centre IMAGE** offre un service d'information aux professionnels de la santé du Québec sur la sécurité et les risques reliés à la prise de médicaments durant la grossesse et l'allaitement. Le centre IMAGE a traité près de 10 000 demandes en 2005-2006, un nombre en constante augmentation. Les questions proviennent surtout de pharmaciens (56 %) et de médecins (24 %). Les antidépresseurs (14 %), les médicaments du système gastro-intestinal (5 %) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (4 %) sont les médicaments les plus fréquemment cités dans les demandes. Le **volet « soins pharmaceutiques »** a débuté en 1998 avec l'implication de pharmaciennes auprès de l'équipe traitante des unités d'obstétrique-gynécologie et de néonatalogie du CHU Sainte-Justine. Des soins pharmaceutiques sont à présent offerts aux patientes hospitalisées (environ 100 lits mère-enfant), aux patientes des cliniques externes et aux nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie (environ 55 berceaux). En plus des activités cliniques, l'implication des pharmaciennes dans ces secteurs a mené au développement d'outils et de protocoles spécifiques pour ces clientèles (hyperémèse gravidique, VIH, arrêt tabagique, dépistage et traitement de l'ostéopénie chez les enfants prématurés, protocoles de vaccination des nouveau-nés, etc.). Ces deux volets apportent leur contribution à l'**enseignement** au centre hospitalier (stages cliniques), à l'université (cours présentiels, notamment cours Soins pharmaceutiques mère-enfant) et à l'extérieur (conférences et articles de formation continue). Les réalisations de la dernière décennie illustrent le succès de ces deux volets de la première chaire pharmaceutique au Québec.

DESCRIPTION DE LA VARIATION DE POIDS CHEZ LES PATIENTS DE PÉDOPSYCHIATRIE DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE QUÉBEC (CHUQ) QUI UTILISENT DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES.

Dominique Cronier, B.Pharm., résidente en pharmacie ⁽¹⁾⁽²⁾,
Marie-Christine Boulanger, B. Pharm, M.Sc. ⁽¹⁾⁽²⁾,
Louise Beaulac-Baillargeon, B. Pharm, M.Sc., Ph.D. ⁽¹⁾
Faculté de pharmacie, Université Laval ⁽¹⁾

Centre hospitalier universitaire de l'Université Laval (CHUL) ⁽²⁾

Plusieurs études démontrent le lien entre l'utilisation des APA et le gain pondéral chez l'adulte. Cependant, peu d'études concluantes ont été effectuées sur ce sujet en pédiatrie malgré une utilisation croissante des APA chez cette population. Afin de décrire la variation du poids corporel des patients du centre de pédopsychiatrie du CHUQ suite à l'utilisation d'un APA, les dossiers médicaux des patients de 2 à 18 ans traités avec de la clozapine, de l'olanzapine, de la rispéridone ou de la quétiapine pendant un minimum de 4 semaines consécutives entre le 1 janvier 2003 et le 31 janvier 2007 au centre de pédopsychiatrie du CHUQ 2007 ont été analysés. Un gain de poids était conclu si l'indice de masse corporel ($IMC = \text{poids} / \text{taille}^2$) du patient augmentait de percentile selon les courbes de croissance d'IMC de *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) pendant le traitement avec un APA. Pour un suivi moyen de 467 jours, un gain de poids a été observé chez 92 % des patients ($n = 24/26$) traités avec l'olanzapine, 77 % ($n = 27/35$) avec la rispéridone et 50% ($n = 16/32$) avec la quétiapine. Un gain de poids a aussi été observé chez le seul patient qui prenait de la clozapine. Cependant, la majorité des patients sont demeurés avec un poids santé (percentile d'IMC $\geq 5^{\text{ème}}$ et $\leq 84^{\text{ème}}$). La prise d'APA, plus particulièrement d'olanzapine, semble donc entraîner un gain pondéral chez les enfants et les adolescents.

ÉVALUATION DU TRAITEMENT DE L'OTITE MOYENNE AIGUE À L'URGENCE DU CHUL

Valérie Clément^{1,2}, B. Pharm., résidente en pharmacie
Responsables : Luc Bergeron^{1,2}, M. Sc., Martin Boulé^{1,2}, M. Sc.,
Julianna Juhász¹, Ph. D.

(1) Faculté de pharmacie de l'Université Laval (2) CHUL du CHUQ

Introduction : L'otite moyenne aiguë (OMA) est l'infection bactérienne la plus commune chez les enfants de moins de 15 ans. L'OMA est l'indication la plus courante d'utilisation d'antibiotique chez les enfants.

Objectif : Évaluer la conformité du traitement de l'OMA prescrit aux enfants consultant à l'urgence mineure du CHUL avec les recommandations québécoises de janvier 2005 en ce qui a trait à la décision d'initier ou non un traitement antibiotique ainsi qu'au choix de l'antibiotique, à la dose prescrite et à la durée de traitement lorsqu'un traitement antibiotique est instauré.

Méthodologie : Révision des dossiers des enfants ayant consultés à l'urgence mineure du CHUL et ayant reçu un diagnostic d'OMA répondant aux critères d'inclusion.

Critères d'inclusion : diagnostic définitif ou probable d'OMA et prescription (observation ou antibiothérapie) faite pour un enfant < 6 ans

Critères d'exclusion : hospitalisation ou prescription d'antibiotique topique ou parentéral. Évaluation de la conformité du traitement en fonction des recommandations québécoises sur le traitement de l'OMA. La dose est conforme si l'écart ne dépasse pas 10 % de la dose recommandée.

Résultats : 20.3% des prescriptions d'antibiotique sont conformes aux recommandations, 73.3 % ne sont pas conformes et 6,4 % dont la conformité est inconnue.

Conclusion : La majorité des ordonnances faites à l'urgence mineure du CHUL pour le traitement de l'OMA chez les enfants de moins de 6 ans possèdent un élément de non conformité par rapport aux recommandations du Conseil du Médicament.

UTILISATION DE LA DALTÉPARINE COMME TRANSITION LORS DE L'ARRÊT DE LA WARFARINE EN VUE D'UNE CHIRURGIE CARDIAQUE : ÉVALUATION DE L'IMPACT D'UNE ORDONNANCE COLLECTIVE

David de Maupéou, B. Pharm., résident en pharmacie à l'Hôpital Laval,
Nathalie Châteauvert, M. Sc., professeur de clinique à l'Hôpital Laval,
Pascal Daleau, Ph. D., chercheur, Institut de cardiologie de Québec,
Centre de recherche de l'Hôpital Laval

Objectif : Comparer si l'application d'une nouvelle ordonnance collective utilisant la daltéparine comme anticoagulation de transition lors de l'arrêt précoce de la warfarine présente des avantages au niveau de l'incidence des événements hémorragiques et des événements thromboemboliques face à une désanticoagulation tardive sans utilisation de la daltéparine chez les patients à haut risque d'événements thromboemboliques devant subir une chirurgie cardiaque à l'Hôpital Laval.

Méthodologie : Une revue systématique des dossiers de tous les patients anticoagulés avec la warfarine ayant subi une chirurgie cardiaque du 1^{er} janvier 2005 au 16 février 2007 a été effectuée. 91 patients ont été inclus dans l'étude, soit 20 patients dans le groupe sous arrêt précoce de la warfarine ± l'utilisation de la daltéparine et 71 patients dans le groupe sous arrêt tardif de la warfarine sans utilisation de la daltéparine (âge moyen = 66 ans, homme=46 %). La survenue d'événements hémorragiques et/ou thromboemboliques était colligée afin de comparer l'efficacité et la sécurité des deux procédures de désanticoagulation comparées.

Résultats : L'incidence des patients présentant un ou des événements hémorragiques dans le groupe sous arrêt tardif de la warfarine sans daltéparine était de 10 patients (14 %) contre aucun cas rapporté dans le groupe sous arrêt précoce de la warfarine ± daltéparine ($p=0,1099$). Pour l'incidence d'événements thromboemboliques, 4 patients (6 %) ont présenté un événement dans le groupe sous arrêt tardif de la warfarine sans daltéparine contre aucun cas rapporté dans le groupe sous arrêt précoce de la warfarine ± daltéparine ($p=0,5723$). En raison du faible nombre de patients inclus dans le groupe sous arrêt précoce de la warfarine ± daltéparine (seulement 20 patients contre 71 patients dans le second groupe), une différence significative n'a pu être obtenue en raison du manque de puissance statistique de cette étude.

Conclusion : L'implantation de la nouvelle ordonnance collective de désanticoagulation utilisant la daltéparine en transition lors de l'arrêt précoce de la warfarine chez les patients à haut risque d'événement thromboembolique est au moins aussi sécuritaire en préparation pour une chirurgie cardiaque que l'arrêt tardif de la warfarine sans anticoagulation de transition.

ÉVALUATION DE LA CONFORMITÉ À LA POLITIQUE DE DOUBLE-VÉRIFICATION DANS UN CENTRE HOSPITALIER MÈRE-ENFANT

Bussièrès JF¹, Touzin K¹, Coureau B¹, Legault S¹, Quesnel G².
¹Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP), ² Direction des soins infirmiers, Département de pharmacie, CHU Sainte Justine, Montréal, Québec, Canada / Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Objectif : Évaluer la conformité globale à la politique de double vérification avant ainsi que suite à la révision de la liste des DV.

Méthodologie : Étude observationnelle pré-post sur tous les patients hospitalisés le 5 février 2007 (pré) et le 7 mars 2007 (post). Consultation des FADM de chaque patient et vérification de la présence/absence de paragraphe #1 et de la paragraphe #2 des infirmiers et de la signature au long correspondante à ces deux paragraphes.

Résultats : On a évalué la conformité globale de 203 DV en pré (février 2007) et 262 DV en post (mars 2007) à partir des FADM consultées. La conformité globale est de 79 % en pré et de 69% en post ($p=0,11$). On observe une augmentation du nombre moyen de DV/patient (de 1,0 en pré à 1,4 en post). Le profil des DV non conformes est différent entre le pré et le post.

Conclusion : Cette étude observationnelle pré-post indique une réduction non significative de la conformité globale à la politique de double-vérification dans un centre hospitalier tertiaire au Québec, après mise à jour des médicaments ciblés.

Mots clés : double-vérification, conformité, paragraphes, politiques

DESCRIPTION DES ARTHRALGIES ET MYALGIES SECONDAIRES AUX TAXANES ET LA PLACE DU GABAPENTIN DANS LE TRAITEMENT DE CES EFFETS INDÉSIRABLES

Francis Lachance, résident en pharmacie,
Hôpital du Saint-Sacrement du CHA
Marie-Christine Desbiens, B.pharm., M.Sc.,
Hôpital du Saint-Sacrement du CHA
Chantal Gagnon, B.pharm., M.Sc.,
Hôpital du Saint-Sacrement du CHA
Anne Dionne, B.pharm., M.Sc., BCOP,
Faculté de pharmacie, Université Laval

Les taxanes (paclitaxel et docétaxel) sont maintenant largement utilisés dans le traitement du cancer du sein de stade précoce et avancé. Les arthralgies et myalgies sont des effets indésirables très fréquents des taxanes et peuvent nuire aux activités quotidiennes des patientes. Les objectifs spécifiques de cette étude sont de mesurer l'incidence d'arthralgies et myalgies chez les patientes recevant une taxane pour un cancer du sein de stade précoce ou avancé et de décrire la réponse au gabapentin dans le traitement de ces effets indésirables. Suite à l'ajout d'une section sur les arthralgies et myalgies à la fiche d'évaluation des effets indésirables, les patientes ont pu évaluer leur niveau d'arthralgies et myalgies dans les jours suivant leur chimiothérapie. Une analyse a été faite, à partir de ces fiches, pour évaluer l'incidence des arthralgies et myalgies et la réponse au gabapentin. Au total, 47 patientes ont complété la fiche d'évaluation et 109 cycles de chimiothérapie ont pu être analysés. L'incidence totale des arthralgies et myalgies a été de 80,7 % (83,6 % en stade précoce et 75,0 % en stade avancé). Le gabapentin a apporté une amélioration satisfaisante dans 80 % des cycles où il a été utilisé. Il semble réduire de façon importante le niveau de sévérité des arthralgies et myalgies ainsi que leur durée. De la somnolence a souvent été rapportée en début de traitement mais aucun traitement n'a dû être cessé pour cause d'effet indésirable. Donc, les arthralgies et myalgies sont des effets indésirables très fréquents des taxanes qui nécessitent un suivi systématique étroit. Le gabapentin semble une option de traitement efficace et bien tolérée en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication à l'acétaminophène et aux AINS.

INTERVENTION SUR LA MÉDICATION DE PERSONNES ÂGÉES QUI CHUTENT (Programme *IMPAC*)

Michel Tassé, CSSS de Bordeaux-Cartier Saint-Laurent et
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Louise Mallet, Centre Universitaire de Santé McGill et
faculté de Pharmacie, Université de Montréal
Annie Roberge, CLSC Haute-Ville du CSSS de la Vieille-Capitale

Objectif : Présenter une démarche systématique et intégrée pour évaluer et intervenir sur la médication de personnes âgées qui ont chuté.

Résumé : Les médicaments représentent un facteur de risque modifiable en prévention des chutes chez la personne âgée. Ils constituent l'un des trois facteurs essentiels ciblés pour l'intervention par le cadre de référence ministériel : « *La prévention des chutes dans un continuum de services pour les aînés vivant à domicile* ». Le processus est régulé par les CSSS; ce qui ouvre la voie à la participation des pharmaciens à ce continuum de soins. Dans ce contexte, un programme de formation a été développé et présenté à l'automne 2006 à 300 pharmaciens d'établissements de santé dans 17 villes du Québec. Cette formation a été supportée par le Comité paritaire de formation et développement A.P.E.S.-MSSS.

Le programme *IMPAC* comporte 4 volets. D'abord, le développement d'une démarche systématique pour évaluer la médication des chuteurs, ainsi qu'une manière standardisée pour présenter les résultats aux partenaires (médecins traitants, pharmaciens de la communauté et gestionnaire de cas du CSSS). Cette approche favorise une meilleure intégration des services pharmaceutiques au sein d'équipes multidisciplinaires, pour une action concertée en prévention des chutes, en lien avec le cadre de référence ministériel. Le deuxième volet vise le développement des compétences par des soirées de formation continue offertes aux pharmaciens d'établissements de santé. Un support à cette pratique pharmaceutique constitue le troisième volet : 12 pharmaciens(nes) ont participé aux formations à titre de co-animateurs, et demeurent des personnes-ressources dans leurs régions respectives. Cette formule devrait favoriser l'évaluation de l'implantation du modèle qui constitue le quatrième volet du Programme *IMPAC*.

ÉVALUATION DE LA CONFORMITÉ DE LA CHAÎNE THERMIQUE EN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ

McMahon J¹, Bussièrès JF¹

¹ Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte Justine, Montréal, Québec, Canada / Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Objectif : Cet article vise à présenter une évaluation de la conformité de la gestion des réfrigérateurs dans un centre hospitalier québécois ainsi qu'un plan d'action.

Méthodologie : Santé Canada a publié des lignes directrices sur le contrôle de la température des médicaments pendant leur entreposage et leur transport, à l'intention des fabricants, des distributeurs et des pharmaciens. À partir de cette politique en vigueur, nous avons établi douze critères de conformité.

Résultats : On a procédé à une évaluation de la pratique par le biais d'une tournée de tous les réfrigérateurs de l'établissement pouvant contenir des médicaments en appliquant les critères de conformité. La conformité varie de 21 % à 96 % et 7 des douze critères sont égaux ou inférieurs à 50 % de conformité.

Conclusion : Il existe peu de données publiées sur l'état de conformité de la chaîne thermique en établissement de santé. Cette évaluation illustre une démarche pratique de mise à jour et démontre la nécessité de diffuser l'information et de former davantage le personnel clinique et celui des unités de soins sur tout ce qui concerne la conservation des médicaments au réfrigérateur dans un centre hospitalier québécois.

Mots clés : chaîne thermique, froid, réfrigérateurs

COMPARAISON DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS AUX ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS HISTAMINES₂ AU NIVEAU DES SAIGNEMENTS GASTRO-INTESTINAUX DANS L'UTILISATION DE LA PROPHYLAXIE DE L'ULCÈRE DE STRESS À L'UNITÉ DES SOINS INTENSIFS DE L'HÔPITAL DE L'ENFANT-JÉSUS

Tousignant M, B.Pharm^{1,2}, résidente en pharmacie d'hôpital, Pouliot R, Ph.D², Samson M, B.Pharm, M.Sc¹, Turcotte V, B.Pharm, M.Sc¹. ¹ – Hôpital de l'Enfant-Jésus ; ² – Faculté de pharmacie, Université Laval.

Objectif : Comparer l'incidence de saignements gastro-intestinaux (SGI) reliés à la prophylaxie de l'ulcère de stress avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les antagonistes des récepteurs histamines₂ (anti-H₂).

Méthodologie : Une étude descriptive fut effectuée auprès des patients admis à l'unité des soins intensifs (USI) de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus entre le 1er janvier et le 31 mars 2005. Les patients devaient y avoir été hospitalisés au moins 48 heures, ne pas recevoir un des médicaments à l'étude avant d'être admis à l'USI et ne pas être admis pour un diagnostic d'hémorragie digestive. Les résultats sont analysés avec les tests t de student et du chi-carré.

Résultats : Les SGI sont statistiquement comparables entre les deux groupes (12,50 % pour les anti-H₂ par rapport à 11,11 % pour les IPP, p=1,0), de même que chez les patients à haut risque (16,67 % pour les anti-H₂ par rapport à 33,33 % pour les IPP, p=0,4639). Aucune différence statistique n'a été décelée au niveau des pneumonies nosocomiales (22,92 % pour les anti-H₂ par rapport à 11,1 % pour les IPP, p=0,6667), avec une moyenne de 3,09 et 1,0 pathogènes retrouvés, respectivement (p=0,3566). Aucun cas de diarrhées à C. difficile n'a été trouvé dans les deux groupes. Le coût par hospitalisation est inférieur avec les anti-H₂ (17,36 \$) par rapport aux IPP (33,81 \$) (p=0,0424).

Conclusion : La prophylaxie de l'ulcère de stress semble statistiquement aussi efficace avec les IPP qu'avec les anti-H₂, mais avec une tendance en faveur des anti-H₂. Les complications reliées à cette prophylaxie sont aussi semblables. Le coût de la médication par hospitalisation est inférieur dans le groupe anti-H₂.

SURVEILLANCE PHARMACOCINÉTIQUE DE LA GENTAMICINE ET DE LA TOBRAMYCINE EN ADMINISTRATION UNIQUOTIDIENNE EN PÉDIATRIE AU CHUL

Marie-Christine Jacques, B. Pharm., résidente en pharmacie⁽¹⁾⁽²⁾,
Geneviève Laflamme, B. Pharm., M. Sc.⁽¹⁾, Christian Héroux, B.
Pharm., M. Sc.⁽¹⁾, Benoît Drolet, B. Pharm., Ph. D.⁽²⁾

⁽¹⁾ Centre Hospitalier de l'Université Laval du CHUQ ⁽²⁾ Faculté de pharmacie, Université Laval

Problématique : Le monitoring à effectuer lors de l'administration univoltidienne de la gentamicine et de la tobramycine en pédiatrie ne fait l'objet d'aucun consensus.

Hypothèse : Comme les paramètres pharmacocinétiques (PK) des aminosides en administration multivoltidienne, ceux évalués en univoltidien sont représentatifs et peuvent guider la pratique clinique.

Méthodologie : Étude descriptive et rétrospective de population longitudinale, ne nécessitant pas de groupe de comparaison, décrivant les paramètres PK des enfants recevant un aminoside en dose univoltidienne, selon que l'indication soit la fibrose kystique (FK) ou une autre pathologie.

Résultats : 35 patients ont été inclus dans l'étude (9 FK et 26 autres pathologies). Aucune différence significative de temps de demi-vie ($T_{1/2}$) ou de volume de distribution (Vd) n'a été observée entre le groupe FK et le groupe autres pathologies. Seulement 15,4% des patients du groupe autres pathologies avaient une concentration 8 heures post-dose se trouvant dans l'intervalle thérapeutique visé chez l'adulte. Très peu de traitements (11,4%) ont été modifiés (dose et/ou intervalle posologique) suite à l'analyse pharmacocinétique.

Conclusion : Cette étude confirme qu'un prélèvement 8 heures post-dose analysé selon les données disponibles chez l'adulte n'est pas adéquat chez l'enfant. De plus, la détermination de la concentration au pic apporte peu d'informations. Ces résultats remettent en question le dosage des concentrations sériques d'un aminoside en administration univoltidienne chez l'enfant. La surveillance de la fonction rénale par un suivi adéquat de la créatinine sérique pourrait être suffisant comme monitoring des aminosides en univoltidien en pédiatrie.

ÉVALUATION DE LA FRÉQUENCE DES HOSPITALISATIONS CHEZ LES PATIENTS INSUFFISANTS CARDIAQUES DE L'HÔPITAL DE L'ENFANT-JÉSUS EN FONCTION DE LEUR NIVEAU D'HÉMOGLOBINE

Marie-Ève Bélanger^{1,2}, Maude Blanchet², Chantale Simard^{1,3}

¹Faculté de pharmacie, Université Laval,

²Hôpital de l'Enfant-Jésus (CHA), ³Hôpital Laval

Introduction : L'insuffisance cardiaque est une cause importante de morbidité et de mortalité et demeure un diagnostic répandu. La décompensation de l'insuffisance cardiaque est une cause importante d'hospitalisation. L'anémie, une co-morbidité présente chez 10 à 50 % des insuffisants cardiaques, peut avoir un impact négatif sur l'évolution de la maladie.

Objectif : Évaluer si les patients insuffisants cardiaques ayant un niveau d'hémoglobine bas ont été plus souvent hospitalisés pour décompensation de leur insuffisance cardiaque que les patients non anémiques.

Méthode : Les informations ont été recueillies rétrospectivement dans les dossiers médicaux. Chaque patient a été suivi et analysé sur une période de quatre ans ou jusqu'au décès.

Résultats : La prévalence d'anémie est importante dans la population insuffisante cardiaque (51,5 %) et semble sous-diagnostiquée. La fréquence moyenne des hospitalisations pour l'IC est de $1,73 \pm 1,02$ fois chez les anémiques et de $1,60 \pm 1,12$ fois chez les non anémiques ($p=0,5335$). Seulement 76,7 % des patients recevaient au départ au moins un médicament pour l'IC et 59,2 % des patients anémiques ne recevaient aucun traitement de l'anémie au départ. Le nombre de décès est significativement plus élevé chez les insuffisants cardiaques anémiques que chez les non anémiques. ($p=0,0036$).

Conclusion : L'anémie semble sous diagnostiquée et inadéquatement traitée chez les insuffisants cardiaques. Une prise en charge optimale pourrait sans doute diminuer l'incidence de décès chez la population anémique.

EFFET DE LA DOSE PROPHYLACTIQUE DE DALTÉPARINE SUR L'ACTIVITÉ ANTI-XA CHEZ DES OBÈSES MORBIDES EN POST-OPÉRATOIRE DE CHIRURGIE BARIATRIQUE À L'HÔPITAL LAVAL

Marie-David Simoneau^{1,2}, B. Pharm., résidente en pharmacie, Audrey Vachon^{1,2}, M. Sc., pharmacienne, Frédéric Picard¹, Ph. D.

(1) Faculté de pharmacie, Université Laval (2) Hôpital Laval

Objectif : Décrire l'effet d'une dose de daltéparine 7500 unités (U) sous-cutanée (SC) une fois par jour (ID) sur l'activité anti-Xa obtenue chez des patients obèses morbides en prophylaxie d'événements thrombo-emboliques en période post-opératoire de chirurgie bariatrique à l'Hôpital Laval.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective longitudinale. Les critères d'inclusion étaient : un âge 18 ans ou plus, un post-opératoire de chirurgie bariatrique et une ordonnance active de daltéparine 7500U SC ID. Les critères d'exclusion étaient : l'état de choc, le sepsis, l'insuffisance rénale sévère ($Cl_{Créat} < 30$ ml/min), l'hémodialyse ou l'hémofiltration.

Résultats : Seulement 55 % des patients avaient un anti-Xa dans l'intervalle visé (0,2 à 0,5 UI/ml). Un résultat d'anti-Xa sous-thérapeutique est en corrélation directe avec un poids réel élevé ($p=0,0168$). Les patients présentant un anti-Xa sous-thérapeutique ont tendance à avoir un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé ($p=0,1323$). Le résultat d'anti-Xa ne semble pas avoir de lien avec le poids réel ($p=0,5011$) ou l'IMC ($p=0,2147$). Les événements hémorragiques documentés ne sont pas associés à un résultat d'anti-Xa élevé, par contre les patients affectés avaient un IMC inférieur à la moyenne.

Conclusion : Les résultats suggèrent que la dose de daltéparine 7500U SC ID est appropriée pour la majorité de la population obèse à l'étude. Sachant que les événements hémorragiques documentés à l'Hôpital Laval ne sont pas associés à un anti-Xa sus-thérapeutique, il serait intéressant de vérifier si une dose majorée de daltéparine permettrait à un plus grand nombre de patient d'avoir un anti-Xa thérapeutique sans augmenter le risque de saignement. Comme la majorité des patients en post-opératoire de chirurgie bariatrique reçoivent une thromboprophylaxie d'HPPM pour une durée de 21 jours, il serait intéressant d'étudier le risque d'événements hémorragiques et thrombo-emboliques pendant cette période.

DESCRIPTION DE L'UTILISATION DU SUFENTANIL DANS LE SOULAGEMENT DE LA DOULEUR ÉPISODIQUE À LA MAISON MICHEL-SARRAZIN

Marie-Hélène Bergeron Boies, B. Pharm., résidente en pharmacie⁽¹⁾⁽²⁾,
Pierre Gagnon, M.D., FRCPC⁽¹⁾⁽²⁾, Michèle Plante, B. Pharm., M.Sc.⁽¹⁾⁽²⁾

(1) Faculté de Pharmacie, Université Laval

(2) L'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ

Objectif : Décrire l'utilisation du sufentanil dans le soulagement de la douleur épisodique chez les patients en phase terminale du cancer de la Maison Michel-Sarrazin (MMS), et cela en terme d'indications, de voie d'administration, de dose, d'efficacité et d'effets indésirables.

Méthodologie : Étude descriptive et rétrospective de population transversale. Les dossiers de 36 patients ayant reçu du sufentanil pour au moins une dose entre le 11 août 2002 et le 31 décembre 2006 ont été répertoriés et 443 épisodes d'administration de sufentanil ont été analysés. Lorsque le sufentanil était utilisé en prévention de la douleur avant un soin ou une procédure, l'efficacité était définie par l'absence d'entredose de l'opioïde régulier dans l'heure qui suit et la prévention de la douleur confirmée au dossier. Lorsque le sufentanil était utilisé en entredose, l'efficacité était définie par une diminution de 33 % sur l'échelle numérique de douleur ou le soulagement complet de la douleur confirmé au dossier. Des statistiques descriptives usuelles (proportion, moyenne, écart-type) ont été utilisées.

Résultats : 282 épisodes ont été administrés en prévention de la douleur et 161 en entredose. Administré avant une mobilisation ou une procédure, le sufentanil prévient la douleur dans 69,4 % des épisodes et administré en entredose, soulage la douleur dans 76,6 % des épisodes, et ce à une dose moyenne de 25,16 µg par voie sublinguale. 17 des 36 patients (47,2 %) ont présenté un ou des effets indésirables.

Conclusion : Le sufentanil est une option intéressante et sécuritaire pour le soulagement des douleurs épisodiques chez les patients en phase terminale de cancer à la MMS.

ÉTUDE EPIDERM Évaluation d'un Plan d'Intervention par les pharmaciens d'oncologie

pour le traitement des effets indésirables Dermatologiques induits par les inhibiteurs de l'EGFR : une étude quasi-expérimentale

Marie-Hélène Mailhot, B.Pharm., Marie-Hélène Pilon, B.Pharm. et Alexandre Comtois, B.Pharm. Candidats à la maîtrise en pratique pharmaceutique (option établissement de santé), Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Directrices cliniques : Lysanne Besse, B.Pharm., M.Sc., Nathalie Letarte, B.Pharm., M.Sc. et Denis Soulières, M.D., Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Directrice facultaire : Yola Moride, Ph.D., Université de Montréal, département de pharmacie

Introduction : Une nouvelle classe d'agents anticancéreux enrichit l'arsenal thérapeutique depuis les dernières années : les inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermique (iEGFR). Cette classe de médicaments est fréquemment associée à des effets indésirables cutanés de type rash acnéiforme ou desquamatique.

Objectif : Le traitement optimal de ce rash est à ce jour inconnu et peu étudié. L'étude EPIDERM propose une évaluation de l'impact d'un plan d'intervention pharmaceutique dans le traitement de ces effets indésirables cutanés chez les patients traités par un iEGFR.

Méthodologie : L'étude est bâtie sous un devis quasi-expérimental pré-post sans groupe témoin équivalent. Les deux groupes comparés, pré et post intervention, seront composés d'environ 50 patients chacun. Les soins pharmaceutiques implantés dans le cadre de l'étude, constitués d'un plan d'intervention et d'un algorithme de traitement, ont été appliqués à partir de novembre 2006. Ils seront comparés aux soins usuels, définis par la pratique courante précédant l'étude EPIDERM.

Résultats : À ce jour, 12 patients ont été intégrés dans le groupe post-intervention. Tous les patients ayant débuté un iEGFR ont développé un rash d'intensité variée accompagné de prurit et xérose. Des améliorations et résolutions de rash ont été observés suite au traitement de ceux-ci. Le rash le plus fréquemment rapporté est de type papulo-pustulaire au niveau du visage ainsi qu'au dos et tronc dans la majorité des cas.

Conclusion : En plus d'étudier les avenues de diagnostic et de traitements standardisés, l'étude EPIDERM permettra de démontrer l'importance de l'implication du pharmacien en tant qu'intervenant-clé, au sein de l'équipe multidisciplinaire, dans la prise en charge des patients présentant ce type de réaction cutanée.

NOUVELLE MÉTHODE DE REVUE D'UTILISATION DES MÉDICAMENTS : EXEMPLE PRATIQUE DU PANTOPRAZOLE INTRAVEINEUX EN RÉANIMATION PÉDIATRIQUE

Bussièrès JF¹, Lebel D¹, Litalien C², Prot-Labarthé S¹, Bouche V¹, Nguyen B¹

¹ Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de Pharmacie

² Service de soins intensifs pédiatriques, Département de Pédiatrie
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, 3175
chemin de la côte Sainte-Catherine, Montréal H3T 1C5, Canada.

Objectif : L'objectif de cette étude est de présenter la première RUM rapide au sein de notre établissement. Elle concerne le pantoprazole intraveineux administré en réanimation pédiatrique. Le pantoprazole est le seul inhibiteur de la pompe à proton (IPP) disponible pour administration intraveineuse au Canada.

Méthodologie : La méthode de RUM rapide est une démarche qui permet une évaluation structurée dans un temps limité. Elle comporte 15 étapes qui doivent être réalisées en 30 jours sur un maximum de 30 patients incluent consécutivement à rebours à partir d'une date donnée sur une période ne dépassant pas 12 mois. La méthode détaillée et les résultats de la RUM rapide portant sur le pantoprazole par voie injectable sont présentés.

Résultats : L'étude a été réalisée au CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada. Il s'agit d'un centre hospitalier universitaire mère-enfant québécois de 400 lits de pédiatrie dont 24 lits de réanimation pédiatrique. La RUM rapide s'est réalisée sur une période de 40 jours au lieu des 30 jours prévus. Un total de 30 patients (14M; 16F) consécutifs ont été inclus du 1er février 2004 au 30 septembre 2005, ce qui représente une période d'étude de 21 mois. En prophylaxie de l'ulcère de stress, l'utilisation du pantoprazole était conforme aux critères de prescription dans 17 % des cas. La non-conformité s'explique principalement par la non-conformité au critère 2 (i.e. utilisation en première intention de ranitidine à raison de 6 mg/kg/jour). Pour le traitement d'un saignement digestif haut actif, la conformité était de 100 %. Une endoscopie a été réalisée dans 28 % des cas avant l'instauration du pantoprazole.

Conclusion : Cette étude illustre une première démarche de revue d'utilisation de médicaments rapide en établissement de santé. L'utilisation du pantoprazole est peu conforme en prophylaxie de l'ulcère de stress mais conforme en traitement de saignement digestif haut actif.

Mots clés : résumés, évaluation de la qualité, publication

PROJET ORANGE : ORIGINES ET RAISONS DE L'ABSENCE DE NOTIFICATION GÉNÉRALISÉE DES EIM

Bussièrès JF¹, Delisle JF, Nichols V, Thériault-Dubé I,
Touzin J, Bailey B², Collin J³.

¹Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP),
Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec,
Canada / Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

²Département de pédiatrie, CHU Sainte-Justine

³Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Objectif : Explorer les dynamiques en jeu dans la déclaration des EIM par les médecins et pharmaciens d'un CHU mère-enfant de soins tertiaires afin d'identifier les facteurs influençant la notification ainsi que des pistes d'amélioration du système de déclaration des EIM.

Méthodologie : Devis qualitatif. Entrevues semi-directives individuelles avec des médecins pratiquant au CHU Sainte-Justine en oncologie, néonatalogie, gynécologie-obstétrique et pédiatrie de septembre 2006 à la fin mars 2007 et focus groups avec des pharmaciens pratiquant au CHU Sainte-Justine.

Résultats : Les entretiens ont été effectués de décembre 2006 à février 2007. Seize médecins ont participé aux entretiens individuels et 20 pharmaciens aux trois focus group. Les verbatims de ces entrevues ont été codés sous 20 concepts (perception du milieu, prise de risque par les médecins, connaissances du système etc.). Par la suite, les variables stratégiques (département, champs d'expertise, sexe) seront mises en contexte afin de voir les divergences et convergences d'opinion selon les concepts étudiés. Les résultats seront ensuite analysés en fonction des connaissances actuelles. Lorsque pertinent, des recommandations seront émises. Certains résultats préliminaires seront présentés sur place.

Conclusion : L'analyse selon les variables stratégiques est prévue fin mars 2007, la rédaction pour fin avril 2007 et la révision du projet en mai-juin 2007.

Mots clés : effet indésirables, médicaments, déclarations, pharmaciens, médecins

ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES RÉSUMÉS PUBLIÉS DANS LE PHARMACTUEL DE 1993 À 2006

Coureau B¹, Bussièrès JF¹, Prot-Labarthé S¹, Lebel D¹

¹ Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada / Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Objectif : Réaliser une évaluation de la qualité des résumés publiés dans le Pharmactuel. L'objectif secondaire est de décrire les résumés publiés.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude descriptive et rétrospective des résumés publiés dans le Pharmactuel du 1er janvier 1993 au 31 décembre 2006. Un résumé sur deux a été sélectionné de façon aléatoire parmi ceux recensés durant cette période de publication du Pharmactuel. Le résumé a été évalué selon une échelle de cotation publiée dans la documentation et composée de 33 critères de qualité regroupés en 8 sections. Deux scores de qualité ont été calculés : conformité globale et conformité si critère applicable.

Résultats : Des 416 résumés publiés dans le Pharmactuel de 1993 à 2006, 209 ont été inclus. Une proportion significativement plus élevée de résumés proviennent des centres hospitaliers affiliés à l'Université Laval (i.e. 66 %) que de l'Université de Montréal (34 %). Plus de 90 % des résumés sont issus de projets de maîtrise en pharmacie. Pour l'ensemble des résumés évalués, le score moyen de conformité est de 67,9 % en prenant les critères applicables à chaque résumé et de 53,4 % en prenant l'ensemble des critères (n=33).

Conclusion : Il s'agit de la première étude évaluant la qualité des résumés publiés dans le Pharmactuel. Pour l'ensemble des résumés évalués, on observe un bon score moyen de conformité. L'activité de publication par les pharmaciens en poste doit être mieux encouragée, ainsi que la finalisation des projets présentés par les résidents (pourcentage de résumés ayant mené à une publication faible : 6,7 %).

Mots clés : résumés, évaluation de la qualité, publication

INTÉGRATION DE LA PHARMACOVIGILANCE À LA PRATIQUE CLINIQUE

Bussièrès JF¹, Blond M¹, Lebel D¹, Martin B¹, Barret P¹, Touzin K¹.

¹ Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte Justine, Montréal, Québec, Canada / Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Objectif : Présenter une démarche active permettant l'intégration de la pharmacovigilance à la pratique clinique dans un centre hospitalier universitaire.

Méthodologie : À partir d'une revue de la documentation, on a comparé les systèmes et les formulaires de déclarations utilisés dans 5 pays différents. On a revu les méthodes de codification des dossiers patients et l'identification des effets indésirables aux médicaments (EIM) par des archivistes. À partir de l'intranet pharmacie, on a élaboré et développé un concept d'intégration.

Résultats : Le concept développé est composé de trois volets soit la détection, la documentation et le retour d'informations. Les données de la documentation suggèrent qu'un nombre important d'EIM n'est pas codifié, déclaré et documenté au dossier du patient et que l'intégration de la pharmacovigilance doit être améliorée en établissement de santé. Le modèle proposé retrace les activités d'un sous-comité de pharmacovigilance avec une représentation adéquate des cliniciens et permet l'intégration du dossier pharmacologique, du dossier des examens biologiques et des rapports d'EIM colligés via intranet.

Conclusion : Les effets indésirables des médicaments doivent être documentés pour assurer leur utilisation optimale. La sous-déclaration des EIM est fréquente dans de nombreux pays. Cet article présente une démarche permettant l'intégration de la pharmacovigilance à la pratique clinique dans un centre hospitalier universitaire, en profitant de la présence des pharmaciens dans les équipes cliniques.

Mots clés : Pharmacovigilance, effets indésirables, médicaments, établissements de santé

PERSPECTIVE QUÉBÉCOISE ET CANADIENNE DE LA PRATIQUE PHARMACEUTIQUE EN ÉTABLISSEMENT – 2005-2006

Bussièrès JF¹, Lefebvre P.

¹ Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte Justine, Montréal, Québec, Canada / Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Objectif : Présenter les faits saillants de la 16^{ème} édition du rapport 2005-06 et les différences observées en ce qui a trait à la pratique québécoise par rapport à l'ensemble de la pratique canadienne.

Méthodologie : Il s'agit d'une enquête canadienne réalisée aux deux ans auprès des chefs de département de pharmacie des établissements de santé de plus de 100 lits dont au moins 50 lits courte durée. Les différences observées sont interprétées en tenant compte du nombre absolu de répondants à chaque question.

Résultats : Les données québécoises 2005-06 (n = 42 répondants) et 2003-04 (n = 48 répondants) sont mises en perspectives données canadiennes en ce qui concerne les indicateurs de structure, les indicateurs de tâches reliées à la pratique pharmaceutique, les indicateurs de ressources humaines, les indicateurs de dépenses en médicaments, le profil des programmes de soins et la présence de pharmaciens, les indicateurs de services cliniques et académiques, les indicateurs de prestation sécuritaire.

Conclusion : Cette perspective québécoise 2005-06 de la pratique pharmaceutique est publiée dans le cadre d'un supplément du *Pharmactuel* en ligne au printemps 2007. Cette enquête est réalisée grâce à la contribution financière sans restriction de Eli Lilly Canada.

Mots clés : Pratique pharmaceutique, enquête, établissements de santé

ÉVALUATION DE L'IMPACT DE L'ADHÉSION À LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE SUR LES PARAMÈTRES DE RÉPONSE CLINIQUE CHEZ LES PATIENTS À HAUT RISQUE DE NON-ADHÉSION DANS LE CADRE D'UN PROGRAMME DE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE DIRECTEMENT OBSERVÉE.

Laroche M¹, Marquis M.P¹, Therrien R², Dumoulin M¹, Blouin J¹, Vézina S^{2,3}, Côté P^{2,4}, Tremblay C², Trottier B^{2,3}, Klein M⁵, Allan J⁵, Charron M.A^{2,4}, Talbot A², Dufresne S^{2,4}, Perreault S¹

1. Faculté de pharmacie de l'université de Montréal
2. UHRESS-CHUM (Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal)
3. Clinique L'Actuel, Montréal, Canada
4. Clinique du Quartier Latin, Montréal, Canada
5. Institut Thoracique de Montréal

Cette étude est financée par l'Initiative de partenariats en action communautaire des Ressources Humaines et Développement Social du Canada

Objectif : Évaluer l'impact d'une thérapie antirétrovirale directement observée (TADO) sur l'adhésion à la thérapie, la charge virale (CV) et le compte des cellules CD4 chez des patients à haut risque de non-adhésion.

Méthode : Une étude de cohorte prospective est en cours depuis septembre 2002 auprès de patients infectés par le VIH participant au TADO. Nous présentons les résultats des 62 patients suivis pour 24 semaines. Le niveau d'adhésion fut défini comme la proportion de doses prescrites prises sur 24 semaines. La CV et le compte des CD4 ont été collectés à 0, 12 et 24 semaines et analysés selon la proportion de patients atteignant les objectifs thérapeutiques : CV indétectable (< 50 copies/mL) et un compte des CD4 ≥ 200 cell/μL.

Résultats : Notre cohorte est constituée à 89 % d'hommes, 42 % de sans domicile fixe, 58 % d'expérimentés aux antirétroviraux et 58 % d'utilisateurs de drogues injectables. À 0, 12 et 24 semaines, la proportion de patients avec une CV indétectable était de 21 %, 62 % et 68 %, respectivement. En incluant seulement les patients avec une adhésion de ≥ 85 %, ≥ 90 % et ≥ 95 % à 24 semaines, nous obtenons une CV indétectable chez 74 %, 77 % et 75 % des patients respectivement. À 0, 12 et 24 semaines, la proportion de patients avec un compte des CD4 ≥ 200 est de 42 %, 66 % et 63 %, respectivement.

Conclusion : Nous avons trouvé que 75 % des patients dans le TADO obtiennent une CV indétectable pour un niveau d'adhésion entre 85 % et 100 %. Aussi, 2/3 des participants ont diminué leur risque d'infection opportuniste en augmentant leur compte de CD4 au-dessus de 200.