

***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 19 Octobre 2020.

Section du dépôt légal

Effets de la dapagliflozine sur les événements cardiovasculaires de patients diabétiques de type 2 : Étude DECLARE-TIMI 58

Stefano Barillaro¹⁻³, BSP, M.Sc., Chen Chen Li²⁻⁴, Pharm.D., M.Sc., Marie-Jeanne Rivest¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Simon de Denus⁵⁻⁸, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.

¹Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

²Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

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

⁴Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Institut de cardiologie de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁶Titulaire, Chaire en pharmacogénomique Beaulieu – Saucier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁷Chercheur, Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁸Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 17 mai 2019; Accepté après révision par les pairs le 20 février 2020

Titre : *Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2018;380:347-571¹.

Auteurs : Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et coll., pour le groupe d'étude DECLARE-TIMI 58.

Commanditaires : Initialement, l'étude DECLARE-TIMI 58 devait recevoir un soutien financier d'AstraZeneca et de Bristol-Myers Squibb. Toutefois, au moment de la publication, AstraZeneca était l'unique commanditaire. AstraZeneca a participé à la conception de l'étude. L'analyse a été réalisée de façon indépendante.

Cadre de l'étude : Le diabète est une maladie métabolique complexe qui serait responsable de 10 % des décès au Canada et qui contribuerait à une réduction de l'espérance de vie pouvant aller jusqu'à 15 ans². Le diabète affectait 9 % de la population canadienne en 2018, soit 3,5 millions de personnes². Le diagnostic de diabète triple le risque d'être admis dans un centre hospitalier pour des complications cardiaques et multiplie par douze le risque d'insuffisance rénale terminale². Il est donc primordial de trouver des traitements non seulement sans danger mais aussi bénéfiques pour les systèmes cardiovasculaire et rénal.

Parmi les médicaments utilisés dans le traitement du diabète de type 2 (DB2), deux agonistes du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), soit le liraglutide et le sémaglutide, deux inhibiteurs du sodium-glucose cotransporteur 2 (iSGLT2), soit l'empagliflozine et la canagliflozine ainsi que la metformine ont démontré des effets bénéfiques sur le plan cardiovasculaire³⁻⁹. Les études EMPA-REG OUTCOME et CANVAS ont démontré les effets bénéfiques des iSGLT2, respectivement de l'empagliflozine et de la canagliflozine^{3,6}. Ces deux études ont révélé une réduction des événements cardiovasculaires majeurs (MACE) et du risque d'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque parmi les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire^{3,6}. De plus, l'étude EMPA-REG OUTCOME a révélé une réduction de la mortalité cardiovasculaire³. Les iSGLT2 étaient généralement bien tolérés dans les études cliniques, bien qu'ils aient été associés à certaines complications graves, mais peu fréquentes, comme l'acidocétose diabétique. La canagliflozine a par ailleurs été associée à une augmentation du risque d'amputation du membre inférieur et de fractures tandis que la dapagliflozine, à un risque accru de cancer de la vessie^{3,5,6,10,11}.

Dans ce contexte, l'étude DECLARE-TIMI 58 visait à évaluer les effets de la dapagliflozine sur les affections cardiovasculaires et rénales de patients atteints de maladie cardiovasculaire athérosclérotique (MCAS) établie et chez les patients à risque cardiovasculaire élevé.

Protocole de recherche : L'étude DECLARE-TIMI 58 est une étude de phase III, à répartition aléatoire, contrôlée, multicentrique, à double insu menée dans 882 sites de 33 pays, notamment aux États-Unis et au Canada. Si les investigateurs parvenaient à démontrer la non-infériorité de l'objectif primaire, ils testaient les objectifs primaires d'efficacité en parallèle pour évaluer la supériorité. Les objectifs secondaires n'étaient testés que si un résultat statistiquement significatif était atteint pour les objectifs primaires. Cette étude a été réalisée grâce à la collaboration du groupe de recherche Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) et de la compagnie pharmaceutique AstraZeneca. Cette étude postcommercialisation a été réalisée à la suite des exigences réglementaires de la Food and Drug Administration (FDA), portant sur les nouvelles molécules pour le traitement du diabète^{12,13}. Une analyse en intention de traiter (ITT) a été réalisée. Les membres du groupe d'étude TIMI ont effectué toutes les analyses. Une hiérarchisation des tests statistiques a été réalisée afin d'ajuster pour la multiplicité des tests. À la suite de la publication de l'étude EMPA-REG OUTCOME, les investigateurs ont modifié leur protocole de recherche afin d'ajouter un deuxième objectif primaire, soit le composite de la mortalité cardiovasculaire ou de l'hospitalisation pour

Pour toute correspondance : Stefano Barillaro, Centre universitaire de santé McGill, 1001, boulevard Décarie, Montréal (Québec) H4A 3J1, CANADA; Courriel : stefano.barillaro@mhcc.mcgill.ca

l'insuffisance cardiaque. Ils mentionnent qu'aucune analyse préliminaire n'a eu lieu avant ce changement. Le protocole a été à nouveau soumis au comité d'éthique pour l'obtention de l'approbation et les patients ont signé de nouveaux formulaires de consentement.

Patients : Les patients âgés de 40 ans ou plus atteints de DB2, dont l'hémoglobine glyquée (HbA1c) se situait entre 6,5 % et 11,9 % et dont la clairance de la créatinine était égale ou supérieure à 60 mL/min ont été inclus dans l'étude. Pour être admis, ils devaient également avoir plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires ou une maladie athérosclérotique établie. L'âge seuil de 55 ans pour les hommes et de 60 ans pour les femmes ainsi que l'une des caractéristiques suivantes définissaient les facteurs de risque : hypertension, lipoprotéines de faible densité (LDL) supérieure à 3,36 mmol/L, prise d'un hypolipémiant ou usage du tabac. La définition de la maladie athérosclérotique englobait la maladie vasculaire athérosclérotique (MVAS), la MCAS et la maladie cérébrovasculaire ischémique. Les facteurs d'exclusion sont présentés dans le tableau I.

Interventions : Après une période préparatoire à la répartition aléatoire à simple aveugle sous placebo d'une durée de quatre à huit semaines, les patients encore admissibles étaient répartis aléatoirement selon un ratio 1:1 au groupe dapagliflozine dosé à 10 mg ou au groupe placebo. L'utilisation d'autres médicaments pour le traitement du diabète était laissée à la discrétion du médecin traitant durant toute la durée de l'étude. Des suivis périodiques par téléphone tous les trois mois et en personne tous les six mois ont été réalisés selon un horaire préétabli. La durée du suivi anticipée était d'au moins trois ans. Les effets indésirables, les événements cardiovasculaires, les autres thérapies médicamenteuses et l'adhésion étaient colligés lors des suivis. Les valeurs de laboratoire et les signes vitaux étaient recueillis uniquement lors des visites en personne. Les évaluateurs étaient formés pour conseiller les patients sur la prévention des amputations et des acidocétoses diabétiques.

Points évalués : Les investigateurs se sont intéressés tant à l'efficacité de la dapagliflozine qu'à sa sécurité cardiovasculaire. Concernant la sécurité cardiovasculaire, l'objectif primaire était les MACE, définis comme la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. Quant à l'efficacité, les investigateurs se sont penchés sur les MACE et un composite formé de la mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque.

Puis deux objectifs secondaires d'efficacité ont été sélectionnés. Les investigateurs ont utilisé un objectif composite regroupant plusieurs éléments de la fonction rénale : la diminution d'au moins 40 % du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), la chute du DFGe sous les 60 mL/min/1,73 m², la survenue d'une nouvelle maladie rénale terminale et le décès d'origine rénale ou cardiovasculaire. Le second objectif secondaire évalué était la mortalité toutes causes confondues.

Résultats : Un total de 25 698 patients ont participé à la période préparatoire à la répartition aléatoire. Au moment de la répartition, 17 160 patients ont été répartis aléatoirement, soit 8 582 patients au groupe dapagliflozine et 8 578 au groupe placebo. Tous les patients répartis aléatoirement ont été inclus dans l'analyse d'efficacité et uniquement les patients ayant

Tableau I. Critères d'exclusion^a

Utilisation de certains médicaments

Pioglitazone (traitement actuel ou dans les 24 derniers mois et/ou utilisation antérieure pendant une période cumulative ≥ 2 ans)

Rosiglitazone (traitement actuel ou dans les 12 derniers mois)

SGLT2 (traitement antérieur)

Corticostéroïde oral à une dose équivalente à 10 mg ou plus de prednisonne par voie orale (traitement chronique actuel)

Événement cardiovasculaire aigu moins de 8 semaines avant la répartition aléatoire (p. ex. SCA, ICT, AVC, toute revascularisation, IC décompensée, TV soutenue)

TAS > 180 mmHg ou TAD > 100 mmHg lors de la répartition aléatoire (avec deux mesures)

Db de type I, de maturité (patients jeunes) ou secondaire

Cancer de la vessie (ACTD ou actif) ou radiothérapie bas de l'abdomen ou bassin

ATCD de cancer au cours des 5 dernières années^b

Cystite chronique et/ou infections récurrentes des voies urinaires (≥ 3 au cours de la dernière année)

Condition pouvant empêcher le patient de terminer l'étude selon l'avis du chercheur (p. ex. MCV (IC de classe IV selon NYHA, arythmies ventriculaires récurrentes), cancer actif (excluant cancer basocellulaire), MPOC, cirrhose, maladie auto-immune grave) ou événement fatal probable dans les 5 ans

Grossesse ou allaitement

Inobservance au protocole ou aux médicaments durant la période préparatoire à la répartition aléatoire

AST ou ALT > 3 fois LSN ou bilirubine totale > 2,5 fois LSN

Hématurie inexpliquée (confirmée microscopiquement)

Abréviations : ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; ATCD : antécédent; AVC : accident vasculaire cérébral; HbA1c : hémoglobine glycosylée; IC : insuffisance cardiaque; ICT : ischémie cérébrale transitoire; LSN : limite supérieure de la normale; MCV : maladie cardiovasculaire; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; NYHA : New York Heart Association; SCA : syndrome coronarien aigu; SGLT2 : cotransporteur sodium-glucose de type 2; TAD : tension artérielle diastolique; TAS : tension artérielle systolique; TV : tachycardie ventriculaire

^aAdaptation du texte de l'annexe supplémentaire de Wiviott et coll., avec permission¹

^bExcluant les cancers de la peau traités avec succès (n'incluant pas le mélanome)

reçu le traitement ont été inclus dans l'analyse de non-infériorité. Les caractéristiques de base des patients étaient comparables entre les groupes de traitement, comme le présente le tableau II. Environ 60 % des patients inclus dans l'étude étaient exempts de maladie cardiovasculaire préétablie, comparativement à 40 % ayant déjà eu un évènement par le passé. Il est aussi à noter que 10 % des patients étaient connus pour souffrir d'insuffisance cardiaque. La durée médiane du suivi des deux groupes oscillait autour de 4,2 ans. De plus, 21,1 % et 25,1 % des patients du groupe traitement et du groupe placebo ont arrêté le traitement avant la fin de la durée du suivi. Les pertes au suivi étaient similaires entre les groupes de traitement (0,1 % dans le groupe dapagliflozine et 0,2 % dans le groupe placebo).

Tableau II. Caractéristiques de base des patients^{a,b}

Caractéristiques	Dapagliflozine (n = 8582)	Placebo (n = 8578)
Âge (années), M ± ÉT	63,9 ± 6,8	64,0 ± 6,8
Femmes, n (%)	3171 (37)	3251 (38)
Race, n (%) ^c		
Caucasienne	6843 (80)	6810 (79)
Noire	295 (3)	308 (4)
Asiatique	1148 (13)	1155 (14)
Autres	296 (3)	305 (4)
Région, n (%)		
Amérique du Nord	2737 (32)	2731 (32)
Europe	3806 (44)	3823 (45)
Amérique latine	946 (11)	931 (11)
Asie-Pacifique	1093 (13)	1093 (13)
Indice de masse corporelle (kg/m ²), M ± ÉT	32,1 ± 6,0	32 ± 6,1
Médiane de la durée du diabète type 2 (années), (EIQ)	11 (6-16)	10 (6-16)
Hémoglobine glyquée (%), M ± ÉT	8,3 ± 1,2	8,3 ± 1,2
Pression artérielle systolique (mmHg), M ± ÉT	135,1 ± 15,3	134,8 ± 15,5
Débit de filtration glomérulaire estimé (mL/min/1,73m ²), M ± ÉT	85,4 ± 15,8	85,1 ± 16,0
Maladie cardiovasculaire athérosclérose établie, n (%)	3474 (41)	3500 (41)
Antécédent de maladie coronarienne, n (%)	2824 (33)	2834 (33)
Antécédent de maladie artérielle périphérique, n (%)	522 (6)	503 (6)
Antécédent de maladie cérébrovasculaire, n (%)	653 (8)	648 (8)
Antécédent d'insuffisance cardiaque, n (%)	852 (10)	872 (10)
Thérapies antidiabétiques, n (%)		
Insuline	3567 (42)	3446 (40)
Metformine	7020 (82)	7048 (82)
Sulfonylurée	3615 (42)	3707 (43)
Inhibiteur des DPP-4	1418 (17)	1470 (17)
Agonistes des récepteurs du GLP-1	397 (5)	353 (4)
Thérapies cardiovasculaires, n (%)		
Antiplaquettaires	5245 (61)	5242 (61)
Inhibiteur d'ECA ou ARA	6977 (81)	6973 (81)
Bêta-bloqueur	4498 (52)	4532 (53)
Statine ou ézétimibe	6432 (75)	6436 (75)
Diurétiques	3488 (41)	3479 (41)

Abréviations : ARA : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine; DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine; EIQ : étendue interquartile; ÉT : écart-type; GLP-1 : glucagon-like peptide-1; M : moyenne

^aAdaptation du tableau 1 de Wiviott et coll., avec permission¹

^bLes pourcentages peuvent ne pas totaliser 100 en raison de l'arrondissement

^cRace rapportée par le patient

Concernant l'objectif primaire, la non-infériorité de la dapagliflozine comparativement au placebo a été démontrée, puisque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) ne dépassait pas 1,3. Ce résultat a permis aux investigateurs de mener les analyses de supériorité. Le tableau III illustre les objectifs d'efficacité d'intérêt, soit les MACE et le composite de la mortalité cardiovasculaire ou de l'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque. Tout d'abord, la dapagliflozine n'a pas démontré de réduction statistiquement significative des MACE (rapport de risque [RR] : 0,93; IC 95 % : 0,84-1,03, $p = 0,17$). Pour le second objectif primaire, le composite comprenant la survenue de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque, une diminution du risque relatif a été démontrée (RR : 0,83; IC 95 % : 0,73-0,95, $p = 0,005$). Cet avantage semble provenir majoritairement d'une réduction du nombre d'hospitalisations pour de l'insuffisance cardiaque, puisqu'on a observé une diminution du risque relatif de 27 % et du risque absolu de 0,8 %. Aucune différence n'a été notée sur le plan de la mortalité cardiovasculaire entre les groupes. Puisque la supériorité n'a pas été atteinte pour les MACE, les analyses statistiques des objectifs subséquents ne sont qu'exploratoires.

Par ailleurs, les analyses de sous-groupes concernant les objectifs primaires semblent montrer un avantage pour le composite de la mortalité cardiovasculaire ou de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints de maladie athérosclérotique établie (RR : 0,83; IC 95 % : 0,71-0,98). Une tendance est aussi visible pour le sous-groupe de patients à risque cardiovasculaire élevé (RR : 0,84; IC 95 % : 0,67-1,04).

De plus, les investigateurs ont évalué le risque d'atteinte rénale et la mortalité toutes causes confondues. La dapagliflozine semble protectrice au niveau du composite comprenant la diminution de la filtration glomérulaire et le décès dû à des facteurs rénaux ou cardiovasculaires (RR : 0,76; IC 95 % : 0,67-0,87). Quant aux décès toutes causes confondues, aucune différence n'a été notée entre les deux groupes (RR : 0,93; IC 95 % : 0,82-1,04).

En ce qui a trait aux objectifs secondaires d'efficacité, on a observé des avantages pour le composite de l'atteinte rénale (RR : 0,76; IC 95 % : 0,67-0,87). Dans le groupe traitement on observe également une diminution de l'HbA1c de 0,42 %

Tableau III. Principaux objectifs d'efficacité et leurs composantes^a

Objectif	Dapagliflozine (<i>n</i> = 8582)		Placebo (<i>n</i> = 8578)		RR (IC 95 %)	<i>p</i> ^b
	<i>n</i> (%)	taux/1000 PA	<i>n</i> (%)	taux/1000 PA		
Mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	417 (4,9)	12,2	496 (5,8)	14,7	0,83 (0,73–0,95)	0,005
MACE	756 (8,8)	22,6	803 (9,4)	24,2	0,93 (0,84–1,03)	0,17
Diminution de ≥ 40 % du DFGe à < 60 mL/min/1,73m ² , IRST, ou décès d'origine rénale ou cardiovasculaire	370 (4,3)	10,8	480 (5,6)	14,1	0,76 (0,67–0,87)	
Mort toutes causes confondues	529 (6,2)	15,1	570 (6,6)	16,4	0,93 (0,82–1,04)	
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	212 (2,5)	6,2	286 (3,3)	8,5	0,73 (0,61–0,88)	
Infarctus du myocarde	393 (4,6)	11,7	441 (5,1)	13,2	0,89 (0,77–1,01)	
Accident vasculaire cérébral ischémique	235 (2,7)	6,9	231 (2,7)	6,8	1,01 (0,84–1,21)	
Décès d'origine cardiovasculaire	245 (2,9)	7	249 (2,9)	7,1	0,98 (0,82–1,17)	
Décès d'origine non cardiovasculaire	211 (2,5)	6	238 (2,8)	6,8	0,88 (0,73–1,06)	
Diminution de ≥ 40 % du DFGe à < 60 mL/min/1,73m ² , IRST, ou décès d'origine rénale	127 (1,5)	3,7	238 (2,8)	7	0,53 (0,43–0,66)	

Abréviations : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; IRST : insuffisance rénale au stade terminal; MACE : événement majeur cardiovasculaire; PA : patient-années; RR : rapport de risque

^aAdaptation de la figure 2 de Wiviott et coll., avec permission¹

^bLes valeurs *p* bilatérales sont présentées pour les deux objectifs principaux d'efficacité du décès cardiovasculaire ou de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et le MACE

(IC 95 % : 0,40-0,45), une réduction de la tension artérielle systolique de 2,7 mmHg (IC 95 % : 2,4-3,0) et diastolique de 0,7 mmHg (IC 95 % : 0,6-0,9) et une perte de poids de l'ordre de 1,8 kg (IC 95 % : 1,7-2,0) comparativement au placebo.

Finalement, 8,1 % des patients du groupe dapagliflozine et 6,9 % du groupe placebo ont présenté un effet indésirable ayant mené à l'arrêt du traitement (RR : 1,15; IC 95 % : 1,03-1,28, $p = 0,01$). Le taux d'acidocétose diabétique et d'infections génitales était plus élevé dans le groupe dapagliflozine avec un nombre nécessaire pour nuire respectivement de 500 et de 125. Par contre, on a noté des effets bénéfiques sur l'hypoglycémie majeure et l'insuffisance rénale aiguë (IRA) avec un nombre nécessaire à traiter (NNT) respectivement de 334 et de 200. En revanche, aucune différence entre les groupes n'a été observée pour ce qui est des fractures, du cancer de la vessie et des amputations. De plus, les investigateurs rapportent un plus faible taux de gangrène de Fournier dans le groupe de traitement (un contre cinq). Les autres complications n'ayant pas démontré de différence statistiquement significative sont présentées dans le tableau IV.

Tableau IV. Effets secondaires survenus^{a,b}

Effets secondaires	Dapagliflozine (<i>n</i> = 8574) <i>n</i> (%)	Placebo (<i>n</i> = 8569) <i>n</i> (%)	RR (IC 95 %)	<i>p</i>
Effets secondaires graves	2925 (34,1)	3100 (36,2)	0,91 (0,87-0,96)	< 0,001
Arrêt du traitement à la suite d'effets secondaires	693 (8,1)	592 (6,9)	1,15 (1,03-1,28)	0,01
Hypoglycémie sévère	58 (0,7)	83 (1)	0,68 (0,49-0,95)	0,02
Acidocétose diabétique	27 (0,3)	12 (0,1)	2,18 (1,10-4,30)	0,02
Amputation	123 (1,4)	113 (1,3)	1,09 (0,84-1,40)	0,53
Fracture	457 (5,3)	440 (5,1)	1,04 (0,91-1,18)	0,59
Symptômes de déplétion volémique	213 (2,5)	207 (2,4)	1,00 (0,83-1,21)	0,99
Insuffisance rénale aiguë	125 (1,5)	175 (2)	0,69 (0,55-0,87)	0,002
Infection génitale	76 (0,9)	9 (0,1)	8,36 (4,19-16,68)	< 0,001
Infection du tractus urinaire	127 (1,5)	133 (1,6)	0,93 (0,73-1,18)	0,54
Cancer	481 (5,6)	486 (5,7)	0,99 (0,87-1,12)	0,83
Cancer de la vessie	26 (0,3)	45 (0,5)	0,57 (0,35-0,93)	0,02
Cancer du sein	36 (0,4)	35 (0,4)	1,02 (0,64-1,63)	0,92
Hypersensibilité	32 (0,4)	36 (0,4)	0,87 (0,54-1,40)	0,57
Atteinte hépatique	82 (1)	87 (1)	0,92 (0,68-1,25)	0,60

Abréviations : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; RR : rapport de risque

^aAdaptation du tableau 2 de Wiviott et coll., avec permission¹

^bLes valeurs de *p* et des intervalles de confiances de 95 % ont été ajustés pour les comparaisons multiples

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement? OUI. Les patients ont été répartis aléatoirement par blocs de taille fixe selon un ratio de 1:1.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. Une analyse en ITT a été réalisée. Par souci de comparaison, une analyse <i>per protocole</i> a été réalisée pour tester la non-infériorité et elle ne diffère pas des résultats obtenus, compte tenu des pertes au suivi.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Un suivi minimal de trois ans était initialement prévu et le suivi médian était de 4,2 ans. Par ailleurs, la perte au suivi est faible dans les deux groupes, soit 0,1 % ($n = 12$) dans le groupe dapagliflozine et 0,2 % ($n = 18$) dans le groupe placebo.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. Les deux types d'analyse (ITT et <i>per protocole</i>) ont été utilisés afin de démontrer la non-infériorité sur le plan de la sécurité et la supériorité en matière de sécurité et d'efficacité.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. Le choix de l'assignation du traitement a été fait à l'insu des patients, des professionnels traitants et des chercheurs.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Les caractéristiques de base des patients de l'étude sont comparables.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI. La fréquence des suivis était identique dans les deux groupes. En dépit du manque d'information sur les thérapies concomitantes prescrites par le médecin traitant durant l'étude, les traitements pharmacologiques protecteurs reçus initialement par les patients étaient similaires.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? La dapagliflozine a répondu au critère de non-infériorité pour la survenue des MACE, mais n'a pas été supérieure au placebo pour démontrer une diminution des MACE. Quant à la mortalité cardiovasculaire ou à l'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque, les auteurs ont observé une différence statistiquement significative et une diminution du risque absolu de 0,92 % avec NNT de 112 sur 4,2 ans. Si on prend uniquement le taux d'hospitalisation pour une décompensation d'insuffisance cardiaque, la diminution du risque absolu est de 0,86 % et le NNT est de 117 sur 4,2 ans.
Quelle est la précision de l'effet évalué? Les intervalles de confiance (IC 95 %) pour les objectifs primaires d'efficacité sont étroits, ce qui indique une bonne précision. Les IC 95 % des objectifs secondaires de sécurité sont variables. Par exemple, les IC 95 % associés à l'acidocétose diabétique et aux infections génitales étaient larges tandis que ceux associés aux fractures étaient étroits.
LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?
Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients? OUI. L'âge moyen des sujets étudiés est de 64 ans. Environ 30 % des sujets proviennent d'Amérique du Nord et 80 % sont des Caucasiens. Donc, les sujets étudiés représentent bien les patients atteints de DB2 au Québec ¹⁴ . Tout comme les patients québécois, la majorité des patients de l'étude reçoivent une polythérapie pour leur DB2. Cependant, beaucoup plus de patients de l'étude reçoivent une insulinothérapie comparativement aux patients souffrant de DB2 d'Amérique du Nord. Cela semble toutefois refléter la chronicité de leur diabète ¹⁵ .
Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération? OUI. Les investigateurs ont recolté beaucoup de données tant sur le plan de l'efficacité que de la sécurité, notamment au sujet des discordances des effets indésirables rapportés. Par contre, il aurait été intéressant de présenter d'autres mesures objectives, par exemple le stade d'insuffisance cardiaque du patient. En effet, malgré le fait que les auteurs aient présenté l'indice de masse corporelle, des mesures directes, telles que l'usage du tabac, l'alimentation et l'exercice physique auraient procuré une meilleure information sur le devenir de la maladie cardiovasculaire, bien que l'alimentation et l'exercice soient rarement mesurés dans le cadre de grands essais cliniques.
Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs? OUI. La dapagliflozine semble sécuritaire en ce qui a trait aux MACE. Elle semble avoir un effet bénéfique sur le plan de l'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, cet avantage est modeste, car il représente une réduction absolue du risque de 0,86 % ou un NNT de 117 sur 4,2 ans. La molécule semble être bénéfique pour la prévention de l'insuffisance cardiaque, puisqu'une faible proportion de la population à l'étude avait un antécédent d'insuffisance cardiaque (10 %). D'autres études ont été publiées récemment ou sont en cours actuellement pour évaluer les effets bénéfiques des iSGLT2 pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque, y compris pour les non-diabétiques ¹⁶⁻²¹ .

Discussion

Les auteurs de la présente étude ont publié un protocole de recherche exhaustif. Il rapporte en détail les différents paramètres collectés. De plus, puisque les sujets des deux groupes sont comparables et que la taille de la population à l'étude est importante, on peut affirmer que les différences observées sont probablement dues au traitement. L'aveugle a été maintenu durant toute la durée de l'étude et une puissance de plus de 80 % a été atteinte. La durée du suivi de 4,2 ans est adéquate, puisqu'elle répond aux exigences de la FDA et qu'elle dépasse la durée de suivi observée dans les études EMPA-REG OUTCOME et CANVAS^{3,6}. La validité externe de cette étude est bonne pour les patients dont l'HbA1c était hors des cibles et qui ne présentaient aucune atteinte rénale ou hépatique notable. En effet, environ 25 % des patients admissibles à la période préparatoire à la répartition aléatoire ont été exclus en raison de valeurs de

laboratoire. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été jugés adéquats pour favoriser la qualité de l'étude. Le biais de sélection est malgré tout jugé faible étant donné que moins de 1 % des sujets ont été exclus en raison de leur inobservance et 3,8 % à cause de la décision des participants ou de leur équipe traitante.

Pour situer cette étude dans le contexte actuel, il est nécessaire de comparer les résultats de l'étude DECLARE-TIMI 58 à ceux d'études antérieures. En ce qui concerne les MACE, plusieurs molécules ont démontré leur efficacité. Par contre, il faut noter que les populations choisies dans les études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58 diffèrent, notamment sur le plan de la proportion de patients avec une maladie athérosclérotique établie et de l'atteinte de la fonction rénale, ces éléments peuvent avoir un impact sur les effets bénéfiques notés. La metformine a été la première molécule à démontrer une réduction de

l'infarctus du myocarde⁹. Ensuite, deux agonistes du GLP-1, le liraglutide et le sémaglutide, ont démontré une diminution des MACE^{7,8}. Finalement, deux iSGLT2, l'empagliflozine et la canagliflozine, ont démontré un effet bénéfique sur les MACE, ce qui n'a pas été observé à ce jour avec la dapagliflozine^{3,6}. Toutefois, les populations des études portant sur l'empagliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine sont différentes. En effet, 100 % des patients inclus dans l'étude EMPA-REG OUTCOME avaient une maladie athérosclérotique établie comparativement à 72 % dans l'étude CANVAS et à 40 % dans DECLARE-TIMI 58^{3,6}. Par conséquent, les populations étudiées dans les trois études ne sont pas directement comparables²². Cela pourrait expliquer, en partie du moins, l'absence d'effet bénéfique noté avec la dapagliflozine.

Pour ce qui est des hospitalisations pour de l'insuffisance cardiaque, seuls les iSGLT2 se sont montrés bénéfiques. Tel que nous l'avons mentionné plus haut, les populations étudiées n'étant pas comparables, l'effet observé entre les études doit être interprété avec prudence. L'ampleur de l'effet varie selon les études, par exemple dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, on a observé une diminution du risque absolu de 1,6 % comparativement à 0,86 % dans DECLARE-TIMI 58³. Les NNT pour l'empagliflozine et la dapagliflozine étaient respectivement de 72 sur trois ans et 117 sur 4,2 ans³. Dans les deux études, ce paramètre est un objectif secondaire, par conséquent, il doit être vu comme générateur d'hypothèse. Cela demeure malgré tout un résultat intéressant dans le contexte actuel.

En effet, le monde de la cardiologie est maintenant secoué par les résultats de l'étude DAPA-HF. Cette étude évaluait la dapagliflozine pour les patients insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection réduite (40 % et moins) sans égard à leur statut diabétique. Cette étude a démontré un effet bénéfique de la dapagliflozine sur le composite de la détérioration de l'insuffisance cardiaque ou de la mortalité cardiovasculaire, quel que soit le statut diabétique, qui résulte en un NNT de 21 sur 18,2 mois¹⁸. Il faut toutefois noter que les patients inclus dans l'étude ne suivaient pas tous une thérapie de base optimisée selon les plus récentes lignes directrices, notamment peu de patients recevaient du sacubitril-valsartan lors de la répartition aléatoire¹⁸. Par conséquent, il serait nécessaire d'obtenir davantage d'information sur les thérapies médicamenteuses reçues au cours de l'étude. Il n'en demeure pas moins que, sur la base de ces résultats, la FDA a approuvé l'utilisation de la dapagliflozine en traitement de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite²³.

Certaines études semblent démontrer un effet bénéfique sur le système rénal lors de l'ajout d'un iSGLT2 à la thérapie médicamenteuse des patients diabétiques^{6,24}. À la lumière des données présentées dans les études DECLARE-TIMI 58 et CREDENCE, force est de constater qu'un effet de classe semble se dessiner²⁴. Pour sa part, l'étude à répartition aléatoire contrôlée CREDENCE, portant sur la canagliflozine, s'intéressait principalement aux patients souffrant de complications rénales associées à leur DB2²⁴. Elle a montré un effet bénéfique de la canagliflozine sur l'objectif primaire (rapport de risque instantané : 0,70 ; IC 95 % : 0,59-0,82), soit un composite de l'insuffisance rénale terminale, de l'augmentation du double de la créatinine de base soutenue

sur 30 jours, de la mortalité rénale ou de la mortalité cardiovasculaire²⁴. L'effet bénéfique semble provenir majoritairement de l'augmentation soutenue de la créatinine, et l'analyse de sous-groupe montre un impact plus important parmi les patients souffrant d'insuffisance rénale de stade III. Les résultats de l'étude Dapa-CKD pourront confirmer ces hypothèses relatives à la dapagliflozine²⁵.

Quant aux effets indésirables, l'étude semble démontrer que la dapagliflozine n'est pas associée à certains effets graves rapportés par d'autres membres de la classe des iSGLT2, notamment l'amputation des membres inférieurs, l'AVC et les fractures^{22,26,27}. Cependant, environ 20 % des sujets étaient atteints d'une MVAS dans les études EMPA-REG OUTCOME et CANVAS, tandis que cette population représente seulement 6 % des patients de l'étude DECLARE-TIMI 58^{3,6}. Par conséquent, les patients de cette dernière risquaient probablement moins l'amputation. Des études antérieures portant sur la dapagliflozine avaient montré un taux plus élevé de développement de cancer de la vessie, ce qui n'a pas été le cas ici¹⁰. Toutefois, les facteurs d'exclusion de la présente étude, comme la cystite chronique, l'infection urinaire à répétition et l'exposition à la pioglitazone, font que cette population risquait moins de développer un cancer de la vessie²⁸. Le protocole mentionne avoir inclus les patients avec de l'hématurie si les investigateurs avaient écarté le diagnostic de cancer de la vessie. Aucune information sur le statut tabagique des patients de l'étude n'était disponible, malgré le fait que le tabagisme demeure le principal facteur de risque contribuant à un taux de 50 à 60 % des cas de cancer de la vessie²⁸. Ainsi, l'effet pourrait être attribué simplement au hasard. Les hypoglycémies majeures et les IRA dans le groupe placebo pourraient être le fruit du hasard. Cependant, une autre hypothèse voudrait que l'hypoglycémie résulte de l'optimisation d'autres thérapies causant plus d'hypoglycémie dans le groupe placebo, et l'incidence moindre d'IRA pourrait être secondaire à l'effet néphroprotecteur des iSGLT2, dont le mécanisme demeure inconnu.

Par conséquent, les iSGLT2 deviennent un choix intéressant pour le traitement du diabète grâce à leur effet sur les MACE, l'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque et la progression de l'atteinte rénale. À l'heure actuelle, l'empagliflozine a démontré un effet bénéfique sur la mortalité toutes causes confondues chez les patients diabétiques, tandis que les résultats récents de l'étude DAPA-HF ont démontré un tel effet chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, qu'ils soient diabétiques ou non¹⁸. Les sulfonyles et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 sont fréquemment prescrits aux patients diabétiques, malgré l'absence d'effet bénéfique sur la mortalité et les événements cardiovasculaires⁵. Selon les données probantes actuelles, les iSGLT2 et les agonistes du GLP-1 devraient prévaloir sur ces molécules.

Le profil d'effets indésirables varie entre les agonistes du GLP-1 et les iSGLT2. En effet, l'un semble associé à davantage de nausées et l'autre à plus d'infections génitales, urinaires ou d'acidocétose diabétique. Toutefois, les iSGLT2 demeurent une thérapie pratique, étant donné leur voie d'administration comparativement aux agonistes du GLP-1. Ainsi, il est primordial d'individualiser la thérapie selon les antécédents

du patient et ses préférences. De plus, il est judicieux de prioriser les molécules ayant montré un effet bénéfique sur le risque d'événements cardiovasculaires.

Conclusion

Les résultats de l'étude DECLARE-TIMI 58 indiquent que la dapagliflozine est efficace pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires, quoique cet avantage semble principalement découler d'une réduction modeste du risque d'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque. Ces avantages semblent moins importants que ceux rapportés avec les autres iSGLT2. Ce fait s'explique probablement par la présence d'une plus faible proportion de patients de cette étude atteints de MCAS comparativement à EMPA-REG OUTCOME et CANVAS. L'analyse des sous-groupes de patients atteints de MCAS révèle une tendance positive en ce sens. Ces données s'ajoutent à celles de l'étude DAPA-HF récemment publiée sur les effets bénéfiques cardiovasculaires de la dapagliflozine.

Références

1. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et coll. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;380:347-57.
2. Diabetes Canada. Diabetes in Canada. [en ligne] https://www.diabetes.ca/getmedia/6960f8d5-0869-4233-8ac2-6c669dae7c59/2018-Backgroundunder-Canada_KH_AB_KB-edited-13-March-2018_2.pdf.aspx (site visité le 12 janvier 2019).
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et coll. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
4. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS et coll. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: Where do we go from here? Reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care* 2018;41:14-31.
5. Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018;42(suppl. 1):1-325.
6. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N et coll. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
7. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et coll. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
8. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et coll. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
9. UK prospective diabetes study (UKPDS) group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
10. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de produit : Forxiga. [en ligne] <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/downloads/productinformation/forxiga-product-monograph-en.pdf> (site visité le 19 janvier 2019).
11. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson A, Franzén S et coll. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018;363:4365.
12. Food and Drug Administration. Summary review for regulatory action. [en ligne] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf (site visité le 13 avril 2019).
13. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. [en ligne] <https://www.fda.gov/media/71297/download> (site visité le 05 mai 2019).
14. Statistics Canada. Table 13-10-0096-07 diabetes, by age group. [en ligne] <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=1310009607> (site visité le 19 janvier 2019).
15. Centers for Disease Control and Prevention. Age-adjusted percentage of adults with diabetes using diabetes medication, by type of medication, United States, 1997-2011. [en ligne] <https://www.cdc.gov/diabetes/statistics/meduse/fig2.htm?fbclid=IwAR3pp3iQvXHKISBnHbQWlWpXQASOD86DkOCVf79MGU5lVQKr2iHKWQSi-zNY> (site visité le 19 janvier 2019).
16. U.S. National Library of Medicine. Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (EMPEROR-Reduced). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977> (site visité le 05 mai 2019).
17. U.S. National Library of Medicine. Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (EMPEROR-Preserved). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951> (site visité le 05 mai 2019).
18. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et coll. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
19. U.S. National Library of Medicine. Dapagliflozin evaluation to improve the lives of patients with preserved ejection fraction heart failure (DELIVER). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619213> (site visité le 02 octobre 2019).
20. U.S. National Library of Medicine. Effect of ertugliflozin on cardiac function in diabetes

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Cet article a été rédigé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs tiennent à remercier les responsables du cours. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

- (ERTU-GLS). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03717194> (site visité le 02 octobre 2019).
21. U.S. National Library of Medicine. Effect of sotagliflozin on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes post worsening heart failure (SOLOIST-WHF Trial). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03521934> (site visité le 02 octobre 2019).
22. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP et coll. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
23. AstraZeneca. Farxiga approved in the US for the treatment of heart failure in patients with heart failure with reduced ejection fraction. [en ligne] <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/farxiga-approved-in-the-us-for-the-treatment-of-heart-failure-in-patients-with-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction.html> (site visité le 26 juin 2020).
24. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM et coll. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
25. U.S. National Library of Medicine. A study to evaluate the effect of dapagliflozin on renal outcomes and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease (Dapa-CKD). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036150> (site visité le 05 mai 2019).
26. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Fitchett D, Kohler S et coll. Empagliflozin and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. *Stroke* 2017;48:1218-25.
27. Khouri C, Cracowski JL, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1531-4.
28. Dolan D. Bladder, renal cell, and testicular cancers. Dans : 2017 ACCP/ASHP oncology pharmacy preparatory review and recertification course : course handbook. Kansas: American college of clinical pharmacy; 2017. p. 107-64.

Efficacité et innocuité du passage d'un antibiotique intraveineux à la voie orale pour traiter l'endocardite infectieuse

Carolann Bolduc^{1,3}, Pharm.D., M.Sc., Hubert Bouchard^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Charles Bouffard^{1,2,5}, Pharm.D., M.Sc., Aurélie Plante-Proulx^{1,6,7}, Pharm.D., M.Sc.

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

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

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

⁴Pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, Hôpital Saint-François d'Assise, Québec (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Hôpital de Baie-Saint-Paul, Baie-Saint-Paul (Québec) Canada;

⁶Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁷Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et des services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Hôtel-Dieu d'Arthabaska, Victoriaville (Québec) Canada

Reçu le 30 septembre 2019; Accepté après révision par les pairs le 21 janvier 2020

Titre de l'article : *Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis*. N Eng J Med 2019;380:415-24¹.

Auteurs : Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT et coll., pour les collaborateurs de l'étude POET.

Commanditaires : Cette étude a été financée par la Danish Heart Foundation, le Capital Regions Research Council, la Hartmann's Foundation, la Svend Aage Andersens Foundation et la Novo Nordisk Foundation. Les coûts engendrés par l'embauche du personnel de recherche ont été partiellement couverts par la Danish Heart Foundation. Les auteurs ne précisent pas la nature de la contribution des autres instances.

Cadre de l'étude : La pierre angulaire actuelle du traitement de l'endocardite infectieuse repose sur une antibiothérapie intraveineuse. En effet, selon les dernières lignes directrices de l'European Society of Cardiology (ESC) et de l'American Heart Association (AHA), un traitement antibiotique intraveineux est requis pour une durée pouvant aller jusqu'à six semaines^{2,3}. Plusieurs complications sont associées à de tels traitements intraveineux prolongés, dont les extravasations, les thromboses ainsi que les infections locales et systémiques⁴. Ils peuvent également alourdir le quotidien des patients et occasionner des difficultés logistiques en contexte ambulatoire. Au cours des dernières années, ces différentes barrières ont été à l'origine d'un intérêt grandissant pour un passage à la voie orale une fois la période critique franchie, c'est-à-dire dans les deux semaines qui suivent le début de l'antibiothérapie^{3,4}.

Toutefois, peu de données sont disponibles dans la littérature scientifique concernant la possibilité de passer à une antibiothérapie par voie orale en cours de traitement pour des sujets atteints d'endocardite. La majorité des études ayant abordé cette question de recherche s'intéressaient à un créneau très précis, soit les endocardites du cœur droit à *Staphylococcus aureus* pour les utilisateurs de drogues intraveineuses^{5,8}. Alors que quelques études comportaient également des patients atteints d'endocardite du cœur gauche, aucune étude contrôlée à répartition aléatoire ne s'était attardée à examiner l'efficacité et l'innocuité du passage à la voie orale pour cette dernière patientèle spécifique^{8,9}. C'est précisément cet aspect que l'étude POET a tenté de clarifier.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude de non-infériorité, ouverte, multicentrique et à répartition aléatoire avec deux groupes de traitement parallèles en endocardite infectieuse, soit le passage d'une antibiothérapie intraveineuse à une antibiothérapie par voie orale (groupe oral) ou une antibiothérapie exclusivement intraveineuse (groupe IV). La répartition aléatoire des patients a été effectuée de manière informatique à l'aide de blocs permutés par stratification en fonction des centres. L'analyse primaire était réalisée en intention de traiter. Une analyse *per protocole* et une analyse de sensibilité (du type pire scénario), qui considèrait que tous les patients ayant dû passer de la voie orale à la voie intraveineuse avaient eu un échec au traitement, ont également été menées. Les investigateurs ont aussi procédé à des analyses de sous-groupes pour les différents éléments évalués. Les sous-groupes étaient notamment constitués en fonction de la localisation anatomique de l'atteinte infectieuse (aortique ou mitrale), de la nature de la valve atteinte (native ou prothétique), de la bactérie impliquée et de la procédure chirurgicale de remplacement valvulaire précédant la répartition aléatoire. L'étude s'est déroulée au Danemark.

Pour toute correspondance : Aurélie Plante-Proulx, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Hôtel-Dieu d'Arthabaska, 5, rue des Hospitalières, Victoriaville (Québec) G6P 6N2, CANADA; Téléphone : 819 357-2030; Courriel : aurelie.plante-proulx@ssss.gouv.qc.ca

Patients : Les sujets admissibles devaient respecter les critères d'inclusion suivants : avoir au moins 18 ans, être atteints d'une endocardite du cœur gauche (sur une valve native ou prothétique) sur la base des critères de Duke modifiés, recevoir une antibiothérapie intraveineuse depuis au moins 10 jours (au moins sept jours après la chirurgie pour les patients ayant subi une chirurgie valvulaire), être cliniquement stables (sur la base de la température corporelle, du niveau de protéine C réactive et des globules blancs), présenter une infection à streptocoque, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ou à staphylocoque à coagulase négative selon les hémocultures et ne présenter aucun abcès ou aucune anomalie valvulaire nécessitant une chirurgie selon l'échographie transœsophagienne (ETO) antérieure au recrutement. Par ailleurs, parmi les sujets exclus, on retrouvait entre autres ceux présentant des conditions pouvant affecter l'efficacité de l'antibiothérapie orale (par exemple une absorption problématique par voie entérale) ou une infection concomitante nécessitant une antibiothérapie intraveineuse². Le suivi des patients pouvait durer jusqu'à six mois après la fin du traitement antibiotique.

Interventions : Les patients répartis dans le groupe IV devaient demeurer hospitalisés jusqu'à la fin du traitement, tandis que ceux du groupe oral pouvaient être traités ambulatoirement avec un suivi externe deux ou trois fois par semaine pendant toute la durée du traitement antibiotique.

Dans le cas du groupe IV, la sélection de l'antibiotique à privilégier était réalisée conformément aux lignes directrices de l'ESC³. Quant au groupe oral, l'emploi de deux agents concomitants était recommandé d'emblée aux cliniciens pour leurs patients. Différents régimes thérapeutiques, présentés au tableau I étaient proposés. Ces molécules devaient présenter une biodisponibilité modérée à élevée, provenir de classes pharmacologiques différentes et impliquer des mécanismes d'action et procédés de biotransformation distincts.

Comparativement au groupe IV, l'encadrement de l'antibiothérapie orale a nécessité deux précautions supplémentaires. D'une part, des tests de sensibilité antimicrobienne par concentration minimale inhibitrice permettaient d'individualiser le choix de l'antibiotique. D'autre part, un suivi pharmacocinétique plus étroit était réalisé. Les concentrations plasmatiques des antibiotiques de l'ensemble des patients ont été mesurées à cinq reprises après l'administration de la première dose, soit après 30 minutes, une, deux, quatre et six heures. Les patients du groupe oral ont été soumis à une mesure supplémentaire des concentrations plasmatiques à l'équilibre (au cinquième jour de traitement). Un à trois jours avant la fin de l'antibiothérapie, l'ensemble des participants ont également été soumis à une ETO afin de confirmer la réponse satisfaisante au traitement. Ensuite, les patients étaient suivis en clinique externe une semaine ainsi qu'un, trois et six mois après la fin des antibiotiques.

Points évalués : L'objectif primaire regroupait la mortalité toutes causes confondues, les chirurgies cardiaques non prévues, les événements emboliques cliniquement évidents et les rechutes de bactériémie du pathogène primaire. La collecte des données commençait à la répartition aléatoire et durait jusqu'à six mois après la fin du traitement antibiotique. Un comité indépendant composé de spécialistes (un infectiologue et des cardiologues) devait confirmer à l'aveugle l'ensemble des événements préalablement déterminés par les investigateurs locaux. Par ailleurs, dans les deux groupes, les investigateurs ont colligé les données relatives aux dosages plasmatiques des antibiotiques oraux et aux manifestations indésirables ayant nécessité un changement d'antibiotique.

Résultats : Les participants ont été recrutés entre le 15 juillet 2011 et le 30 août 2017 dans six centres de cardiologie danois. Les chercheurs ont évalué 1954 patients pour constituer l'échantillon à l'étude. De ce nombre, 1554 ont été exclus, dont 22 % en raison d'un diagnostic non confirmé. Après une durée de traitement antibiotique médiane de 17 jours, 400 patients ont été répartis aléatoirement entre les deux groupes, soit 199 patients dans le groupe IV et 201 dans le groupe oral. La durée médiane du traitement après la répartition aléatoire était de 19 jours pour le groupe IV et de 17 jours pour le groupe oral. Le tableau II présente les caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude. Globalement, la population avait un âge moyen de 67 ans et était majoritairement masculine (77 %). La valve aortique représentait la région anatomique la plus fréquemment atteinte (54,5 %). Une proportion appréciable (26,8 %) des sujets avaient une valve prothétique. Il faut noter que 38 % des participants avaient subi une chirurgie valvulaire avant la répartition aléatoire. Quant au pathogène le plus fréquemment impliqué, il s'agissait du streptocoque (49 %). Les caractéristiques de base étaient similaires entre les deux groupes. Le seul élément qui les distinguait de façon statistiquement significative était le niveau de la protéine C réactive, avec une valeur moyenne de 24,3 mg/L dans le groupe IV, comparativement à 19,9 mg/L dans l'autre groupe.

Les résultats principaux se rapportant à l'objectif primaire sont présentés au tableau III. Cet objectif comportait les éléments suivants : mortalité toutes causes confondues, chirurgies cardiaques non prévues, événements emboliques ou rechutes de bactériémie au pathogène primaire. Il s'est produit chez 12,1 % des patients sous traitement intraveineux, comparativement à 9 % des patients sous traitement oral (rapport de cotes [RC] : 0,72, intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,37-1,36). Le critère de non-infériorité relatif à l'objectif primaire a été atteint. Il correspondait à une marge maximale de 10 % sur la différence des risques, alors que la différence entre les deux groupes était de 3,1 % (IC 95 % : -3,4 à 9,6, $p = 0,40$). Les analyses de sous-groupes portant sur l'objectif primaire ont également révélé l'absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a pu être établie entre les deux groupes en ce qui concerne les éléments individuels formant l'objectif primaire six mois après la fin de l'antibiothérapie.

Quant aux données d'innocuité, sept patients du groupe oral ont eu des dosages plasmatiques sous-optimaux pour l'une des molécules constituant la bithérapie antibiotique. Toutefois, aucun changement lié à l'antibiothérapie n'a découlé de cette observation et aucun événement d'intérêt n'est survenu chez ces sujets. Dans tous les cas, des dosages plasmatiques adéquats étaient observés avec le deuxième antibiotique. Concernant les manifestations indésirables ayant nécessité un changement d'antibiotique, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes. Au total, 22 des 400

participants ont présenté un effet indésirable important (6 %), dont 12 (6 %) sous traitement intraveineux et 10 (5 %) sous traitement oral. Les effets indésirables rapportés incluaient les symptômes gastro-intestinaux (13,6 %), l'insuffisance rénale (4,5 %), l'insuffisance hépatique (4,5 %), la myélosuppression (27,2 %) et les réactions allergiques (50 %). Quatre patients du groupe oral sont passés au groupe IV en cours d'étude, principalement pour des motifs de tolérance et non en raison d'un échec du traitement.

Tableau I. Antibiotiques par voie orale recommandés dans l'étude^a

Traitements antibiotiques

***Staphylococcus aureus* et staphylocoque à coagulase négative sensibles à la pénicilline et à la méthicilline**

Amoxicilline 1 g 4 fois par jour et acide fusidique 0,75 g 2 fois par jour

Amoxicilline 1 g 4 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et acide fusidique 0,75 g 2 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

***Staphylococcus aureus* et staphylocoque à coagulase négative sensibles à la méthicilline**

Dicloxacilline 1 g 4 fois par jour et acide fusidique 0,75 g 2 fois par jour

Dicloxacilline 1 g 4 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et acide fusidique 0,75 g 2 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Staphylocoque à coagulase négative résistant à la méthicilline

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et acide fusidique (dose non précisée)

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Enterococcus faecalis

Amoxicilline 1 g 4 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Amoxicilline 1 g 4 fois par jour et moxifloxacine 0,4 g 1 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et moxifloxacine 0,4 g 1 fois par jour

Streptocoque ayant une CMI pour la pénicilline inférieure à 1 mg/L

Amoxicilline 1 g 4 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et moxifloxacine 0,4 g 2 fois par jour

Streptocoque ayant une CMI pour la pénicilline supérieure ou égale à 1 mg/L

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Moxifloxacine 0,4 g 1 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Moxifloxacine 0,4 g 1 fois par jour et clindamycine 0,6 g 3 fois par jour

Abréviation: CMI : concentration minimale inhibitrice

^aAdaptation du tableau S2 de l'annexe supplémentaire d'Iversen et coll., avec permission¹

Tableau II. Caractéristiques de base des patients inclus^a

Caractéristiques	Traitement intraveineux (n = 199)	Traitement oral (n = 201)
Âge en années, M ± ÉT	67,3 ± 12,0	67,6 ± 12,6
Sexe féminin, n (%)	50 (25)	42 (21)
Température corporelle (°C), M ± ÉT	36,9 ± 0,5	37,0 ± 0,4
Comorbidités, n (%)		
Diabète	36 (18)	31 (15)
Insuffisance rénale	25 (13)	21 (10)
Dialyse	13 (7)	15 (8)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	17 (9)	9 (5)
Maladie hépatique	7 (4)	6 (3)
Cancer	14 (7)	18 (9)
Utilisation de drogues intraveineuses	3 (2)	2 (1)
Pathogène, n (%)^b		
Streptocoque	104 (52)	92 (46)
<i>Enterococcus faecalis</i>	46 (23)	51 (25)
<i>Staphylococcus aureus</i> ^c	40 (20)	47 (23)
Staphylocoque à coagulase négative	10 (5)	13 (7)
Valeurs de laboratoire lors de la répartition aléatoire, M ± ÉT		
Hémoglobine (g/L)	101,5 ± 17,7	104,7 ± 16,1
Leucocytes (x10 ⁹ /L)	7,6 ± 3,6	7,2 ± 2,6
Protéine C réactive (mg/L)	24,3 ± 18,4	19,9 ± 16,7
Créatinine (μmol/L)	124 ± 112	141 ± 164
Prothèse, implant ou maladie cardiaque préexistante, n (%)		
Valve cardiaque prothétique	53 (27)	54 (27)
Stimulateur cardiaque	15 (8)	20 (10)
Autre maladie valvulaire connue	82 (41)	90 (45)
Atteinte cardiaque lors de la répartition aléatoire, n (%)		
Endocardite de la valve mitrale	65 (33)	72 (36)
Endocardite de la valve aortique	109 (55)	109 (54)
Endocardite de la valve mitrale et de la valve aortique	23 (12)	20 (10)
Endocardite à d'autres localisations ^d	2 (1)	0 (0)
Endocardite de stimulateur cardiaque	6 (3)	8 (4)
Végétations de > 9 mm	7 (4)	11 (6)
Régurgitation valvulaire modérée à sévère	19 (10)	23 (11)
Chirurgie valvulaire au cours de la maladie actuelle	75 (38)	77 (38)

Abréviations : ÉT : écart-type; M : moyenne

^aAdaptation du tableau 1 d'Iversen et coll., avec permission¹

^bLes patients pouvaient avoir une endocardite causée par plus d'un pathogène

^cAucun patient n'avait une infection causée par un *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

^dUn patient avait une déféctuosité septale ventriculaire infectée et un patient avait un myxome infecté dans l'oreillette gauche

Tableau III. Principaux résultats d'efficacité de l'étude^a

Objectif primaire	Traitement intraveineux (n = 199)	Traitement oral (n = 201)	Différence de risque (IC 95 %)	p
Combiné				
Combinaison des événements de l'objectif primaire, n (%)	24 (12)	18 (9)	3,1 (-3,4 à 9,6)	0,40
Événements de l'objectif primaire				
Mortalité toutes causes confondues, n (%)	13 (7)	7 (4)	3 (-1,4 à 7,7)	
Chirurgies cardiaques non prévues, n (%)	6 (3)	6 (3)	0 (-3,3 à 3,4)	
Événements emboliques, n (%)	3 (2)	3 (2)	0 (-2,4 à 2,4)	
Rechutes d'hémoculture positive, n (%)	5 (3)	5 (3)	0 (-3,1 à 3,1)	

Abréviation : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

^aAdaptation du tableau 2 d'Iversen et coll., avec permission¹

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. La répartition aléatoire des sujets a été effectuée par un système informatique selon un ratio 1:1 par blocs permutés de deux à six avec une stratification en fonction des centres.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. Une analyse en intention de traiter a été menée pour l'ensemble des patients.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Il n'y a eu aucune perte au suivi en cours d'étude.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. L'analyse primaire a été effectuée selon le principe de l'intention de traiter. Deux analyses supplémentaires ont été réalisées : une analyse <i>per protocole</i> et une analyse de sensibilité. Les résultats concordent, quel que soit le type d'analyse. Étant donné le protocole de recherche de type non-infériorité, il aurait cependant été préférable que l'analyse primaire de cette étude soit de type <i>per protocole</i> .
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? NON. Il s'agissait d'une étude ouverte. Le traitement n'était pas fait à « l'insu » des patients et des équipes médicales locales. D'un point de vue logistique, la préservation de l'insu aurait complexifié considérablement la prise des médicaments, puisque la voie d'administration du traitement était différente d'un groupe à l'autre. Par ailleurs, le contexte de soins différait entre les deux groupes, les patients traités par voie orale étant suivis majoritairement en clinique externe et ceux par voie intraveineuse étant hospitalisés. Un comité indépendant travaillant à l'aveugle, dont les membres n'étaient pas au courant de la répartition des participants, devait cependant confirmer l'ensemble des objectifs déterminés par les investigateurs locaux.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Les caractéristiques de base étaient globalement comparables entre les deux groupes. La seule divergence statistiquement significative concernait le niveau de base de la protéine C réactive. Toutefois, en raison de la multitude de facteurs pouvant influencer ce marqueur et de la différence de seulement 4,4 mg/L en absolu, cette dernière semble cliniquement peu significative ^{10,11} .
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI et NON. Les patients du groupe IV devaient être hospitalisés jusqu'à la fin de leur traitement antibiotique. En revanche, les sujets du groupe oral pouvaient soit être hospitalisés, soit être traités en clinique externe en bénéficiant de deux ou trois suivis par semaine. Finalement, 160 patients sous antibiothérapie orale (80 %) ont été traités partiellement ou complètement en clinique externe. L'orientation de ces patients était déterminée en fonction du désir du patient ou des cliniciens. Une fois le traitement antibiotique achevé, la prise en charge des patients était similaire entre les deux groupes. Peu importe leur répartition initiale, les sujets étaient suivis périodiquement pendant six mois après la fin de l'antibiothérapie ou jusqu'au décès le cas échéant.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Les observations révèlent que, comparativement à un traitement antibiotique exclusivement intraveineux, le passage à la voie orale, après au moins 10 jours de traitement intraveineux, se traduit par une efficacité comparable pour les patients stables atteints d'une endocardite du cœur gauche. L'étude n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes pour le combiné formé de la mortalité toutes causes confondues, des chirurgies cardiaques non prévues, des événements emboliques et des rechutes au traitement basées sur les hémocultures qui constituait l'objectif primaire. L'analyse individuelle de chacun des éléments de cet objectif ne démontrait aucune différence statistiquement significative entre les deux modalités thérapeutiques étudiées. Du côté de l'innocuité, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes, quel que soit l'effet indésirable. Au total, 22 des 400 participants ont présenté un effet indésirable de gravité suffisante pour justifier un changement d'antibiotique en cours d'étude, dont 12 sous traitement intraveineux et 10 sous traitement par voie orale. Les effets indésirables rapportés incluaient les symptômes gastro-intestinaux, l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, la myélosuppression et les réactions allergiques.
Quelle est la précision de l'effet évalué? La précision des résultats est rapportée essentiellement sous forme d'IC 95 %. Les intervalles de confiance sont larges, mais majoritairement en raison de leur borne supérieure. Par conséquent, les résultats conservent une précision acceptable relativement au critère de non-infériorité de l'étude qui, lui, concerne la borne inférieure de l'intervalle.

LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?

Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients? OUI et NON. La validité externe de l'étude est plutôt faible, dans la mesure où la population à l'étude était strictement danoise. Il en découle que des divergences de pratique notables en matière d'antibiothérapie peuvent être relevées, dont des différences de susceptibilité bactérienne entre le Canada et le Danemark. De plus, l'échantillon était relativement restreint (seulement 400 participants). De nombreux patients ont été exclus de l'étude en raison d'une endocardite causée par un pathogène différent des quatre bactéries à l'étude ou d'un diagnostic qui ne respectait pas les critères de Duke modifiés. L'application des résultats à certaines patientèles non représentées dans l'échantillon, notamment les utilisateurs de drogues intraveineuses ou les patients obèses, est également impossible. Toutefois, étant donné que 90 % des cas d'endocardite impliquent la portion gauche du cœur et que la majorité des bactéries usuellement impliquées dans cette atteinte étaient présentes dans l'échantillon à l'étude, on peut envisager une extrapolation des résultats à des patients bien ciblés, présentant des caractéristiques similaires à la population étudiée^{2,12,13}.

Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération? OUI et NON. D'une part, la variété des événements définissant l'objectif primaire d'efficacité permet de bien prendre en compte les différentes complications de l'endocardite. Les auteurs ont également effectué des analyses de sous-groupes par rapport à certains éléments propres à influencer les résultats : localisation anatomique de l'atteinte infectieuse, nature de la valve et procédure chirurgicale de remplacement de valve antérieurement à la répartition aléatoire. D'autre part, les données d'innocuité présentées ne sont pas complètes. En effet, il aurait été intéressant que les investigateurs documentent les complications associées à l'utilisation d'un cathéter intraveineux afin de mettre davantage en évidence le profil de sécurité des deux voies d'administration étudiées.

Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs? OUI et NON. Cette étude démontre qu'un passage à une antibiothérapie par voie orale pour des patients stabilisés ayant reçu au moins 10 jours de traitement intraveineux ne se traduit pas par une aggravation des composantes du combiné de mortalité toutes causes confondues, rechutes, nécessité de chirurgies non prévues et événements emboliques, qui constituait l'objectif primaire de l'étude. Ce sont donc des données cliniquement rassurantes dans des cas où l'antibiothérapie intraveineuse ne pourrait pas être envisagée. Cependant, comme l'antibiothérapie intraveineuse dans les lignes directrices actuelles en matière d'endocardite occupe encore une place de choix, des données supplémentaires seront nécessaires avant que la transition à l'antibiothérapie par voie orale ne soit réellement intégrée à la pratique courante. Les résultats ne sont donc pas encore applicables à grande échelle, mais les cliniciens pourraient en tirer profit dans certaines situations d'exception.

Discussion

L'étude POET a mis en évidence la non-infériorité de la transition à l'antibiothérapie par voie orale dans la population étudiée, après une stabilisation initiale par voie intraveineuse comparativement à l'antibiothérapie exclusivement intraveineuse dans le cadre du traitement de l'endocardite bactérienne du cœur gauche, que ce soit sur le plan de l'efficacité ou de la sécurité.

Différentes forces de l'étude peuvent être relevées. Contrairement à l'étude POET, la plupart des études précédentes qui s'étaient intéressées au passage à une antibiothérapie orale pour traiter l'endocardite bactérienne se concentraient sur l'endocardite du cœur droit. Toutefois, puisque 90 % des endocardites atteignent le cœur gauche, la présente étude répondait à un besoin^{12,13}. Par ailleurs, la population de POET comprenait à la fois des patients présentant une endocardite des valves natives et des patients avec une endocardite des valves prothétiques, quoique dans une proportion relativement faible (26,8 %), ce qui améliore la validité externe de l'étude. Le protocole de recherche contrôlé à répartition aléatoire et la nature multicentrique de l'étude sont d'autres forces à souligner. De son côté, l'absence de pertes au suivi limite le biais de sélection. De plus, comme les cliniciens évaluant les éléments de l'objectif primaire n'étaient pas au courant du traitement attribué aux patients, le risque de biais d'information était réduit. Par ailleurs, les critères d'inclusion microbiologiques de cette étude englobaient la majeure partie des germes usuels, le staphylocoque et le streptocoque étant impliqués dans environ 80 % des endocardites bactériennes¹⁴. Enfin, les raisons pour lesquelles certains candidats à cette étude n'ont pas été intégrés à l'échantillon sont détaillées adéquatement.

En revanche, on peut noter quelques faiblesses de l'étude. Tout d'abord, la population étudiée était exclusivement danoise. Cet élément limite probablement la généralisation des résultats à la population nord-américaine, d'autant plus que l'origine ethnique des participants n'était pas spécifiée. Des divergences sont également présentes entre les pratiques cliniques de l'étude et la prise en charge québécoise usuelle de l'endocardite. Les auteurs insistent notamment sur

l'allongement marqué du séjour hospitalier associé au traitement exclusivement intraveineux, une situation moins présente au Québec avec la mise en œuvre bien établie des programmes d'antibiothérapie intraveineuse à domicile. De plus, l'acide fusidique, employé pour 13 des 201 patients du groupe oral, n'est pas disponible au Canada. L'emploi très libéral du linézolide dans le cadre de cette étude, pour des sujets présentant des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensibles à la pénicilline et à la méthicilline est également à souligner. Cette pratique ne cadre pas avec la réalité québécoise, le linézolide étant un médicament d'exception remboursé par la Régie de l'assurance maladie du Québec uniquement pour les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ou à entérocoque résistant à la vancomycine¹⁵. De surcroît, des divergences inhérentes aux profils de susceptibilité locaux des bactéries doivent être relevées. S'il est vrai que l'amoxicilline employée pour 16 des 45 patients souffrant d'une endocardite à *Staphylococcus aureus* sensible à la pénicilline était une option de traitement valable pour la population à l'étude, la sensibilité du *Staphylococcus aureus* à l'amoxicilline est très limitée, voire inexistante, au Québec^{16,17}. En somme, l'extrapolation des résultats à la population québécoise est restreinte. De manière plus générale, le fait que seuls 400 des 1954 patients évalués initialement pour participer à l'étude (20,5 %) aient été inclus dans l'échantillon laisse supposer que les résultats ne seront applicables qu'à une faible proportion des patients rencontrés en clinique.

Une autre faiblesse découle du fait que seuls les effets indésirables suffisants pour justifier une modification du traitement ont été signalés en cours d'étude. Les auteurs n'ont pas non plus rapporté leurs observations concernant les complications associées aux cathéters intraveineux. Tirer des conclusions quant aux différences en matière d'innocuité entre les deux groupes est donc difficile. De plus, seuls quatre germes impliqués dans les endocardites infectieuses ont été intégrés à l'échantillon et aucun patient ne présentait une atteinte à bactérie résistante (par exemple *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline). Il est donc impossible de se prononcer sur le passage antibiotique à la voie orale dans ces circonstances ou en présence d'un pathogène différent de ceux étudiés. Par ailleurs, la faible proportion de patients âgés et fragiles dans l'échantillon peut induire un biais de

sélection. L'âge avancé constituant un facteur de mauvais pronostic en endocardite, cela peut moduler modestement les résultats¹⁸. En outre, bien que le dosage sanguin des antibiotiques oraux réalisé était intéressant, un suivi aussi étroit n'est pas réaliste en pratique tant d'un point de vue logistique qu'économique. Puisqu'aucun ajustement de l'antibiothérapie n'a résulté de ces dosages, les auteurs estiment cependant qu'un tel suivi n'est pas requis lors du recours au passage à la voie orale. Il faut souligner également la différence de suivi entre les deux groupes (essentiellement en clinique externe pour le groupe oral et en milieu hospitalier pour le groupe IV), qui aurait pu jouer en faveur du groupe IV. Il est par ailleurs possible de remettre en question la faisabilité d'un suivi du groupe oral deux ou trois fois par semaine en clinique externe. Finalement, la marge de non-infériorité déterminée par les auteurs peut être remise en question. En effet, le critère de non-infériorité pouvait être atteint malgré une différence non négligeable entre les deux groupes. Si l'on compare à d'autres études en infectiologie de grande ampleur, une marge plus restreinte (donc un échantillon plus grand) aurait probablement été plus adéquate pour atteindre les objectifs de l'étude¹⁹.

POET n'est pas la première étude révélant une efficacité et une innocuité comparables du traitement oral par rapport au traitement intraveineux en contexte d'endocardite infectieuse. L'une des premières publications s'étant intéressée au passage à la voie orale dans ce contexte, l'étude de Parker et coll., remonte à 1980. Elle avait révélé que les 33 patients traités pour une endocardite à *Staphylococcus aureus* et ayant passé à la voie orale après la stabilisation initiale par antibiothérapie intraveineuse avaient tous obtenu une guérison complète de l'infection. Vingt-neuf des 33 patients recrutés étaient des utilisateurs de drogues intraveineuses⁹.

Par la suite, deux autres études, publiées respectivement en 1989 et 1996, ont évalué le traitement oral dans un contexte d'endocardite infectieuse du cœur droit chez des utilisateurs de drogues intraveineuses hospitalisés. La première, par Dworkin et coll., qui comptait 14 patients, a expérimenté un traitement oral à base de rifampicine et de ciprofloxacine en présence d'endocardite à *Staphylococcus aureus* des valves natives. Les patients étaient initialement traités pendant sept jours avec de la ciprofloxacine intraveineuse, après quoi ils passaient à la voie orale. Le traitement s'est traduit par une résolution de l'infection des 14 patients et un très bon profil d'innocuité⁶. La seconde étude, très similaire à la première, publiée par Heldman et coll., se concentrait elle aussi sur les endocardites du cœur droit à *Staphylococcus aureus* chez les utilisateurs de drogue intraveineuse hospitalisés. Cette fois-ci, l'échantillon comportait 93 patients, la moitié d'entre eux recevaient un traitement exclusivement intraveineux et l'autre moitié, un traitement entièrement oral à base de rifampicine et de ciprofloxacine. Le traitement oral s'est révélé non seulement aussi efficace que le traitement intraveineux, mais le profil d'innocuité était également plus favorable dans ce groupe⁵.

Jusqu'à tout récemment, les données de la littérature scientifique ayant trait aux endocardites du cœur gauche ou à celles contractées par la population en général étaient très limitées. En 2016, l'étude de Mzabi et coll. a mis de l'avant

l'intérêt de la voie orale dans les cas d'endocardite du cœur gauche (soit 79 % de l'échantillon étudié). Après un traitement intraveineux initial, la moitié des participants de cette étude a bénéficié d'un traitement oral à base d'amoxicilline seule ou d'une combinaison d'une fluoroquinolone avec de la rifampicine et/ou de l'amoxicilline. Les pathogènes les plus fréquents étaient le streptocoque et le staphylocoque. Il est ressorti de cette étude que la fréquence de récurrence et de rechutes d'endocardite n'était pas significativement distincte entre les deux groupes⁸.

POET s'inscrit dans la même lignée que ces publications en ajoutant un argument supplémentaire en faveur de la transition de l'antibiothérapie IV à la voie orale pour traiter l'endocardite infectieuse^{5,6,8,9}. Cette étude se démarque par sa nature prospective et multicentrique permettant de faire un pas de plus vers la clarification du rôle de l'antibiothérapie par voie orale dans ce contexte⁸. Au même titre que les autres études mentionnées, aucune différence en matière d'efficacité ou d'innocuité n'est ressortie du régime par voie orale dans l'étude POET, constat propre à entretenir l'intérêt pour cette voie d'administration lors d'endocardite infectieuse^{5,6,8,9}.

À la lumière des résultats de POET, le passage d'une antibiothérapie intraveineuse à une antibiothérapie orale pourrait représenter une option de traitement valable pour traiter l'endocardite infectieuse du cœur gauche.

Toutefois, les candidats à une telle option thérapeutique devraient être préalablement stabilisés et présenter des caractéristiques concordant avec les nombreux critères d'inclusion et d'exclusion de cette étude. Pour le moment, étant donné la faible validité externe de POET, il est peu probable que les cliniciens considèrent d'emblée un passage de la voie d'administration IV de l'antibiotique à la voie orale dans ce contexte pour leurs patients, à l'exception de ceux pour lesquels l'antibiothérapie exclusivement intraveineuse serait impossible ou non souhaitable. À ce jour, l'antibiothérapie exclusivement intraveineuse demeure la première ligne de traitement en endocardite infectieuse du cœur gauche, mais d'autres études sur ce sujet clarifieront probablement la voie d'administration à privilégier selon divers scénarios cliniques².

Conclusion

L'étude POET a démontré qu'un passage à une antibiothérapie par voie orale est non inférieure à une antibiothérapie exclusivement intraveineuse pour des patients danois atteints d'endocardite du cœur gauche préalablement stabilisés. Alors qu'un passage à une antibiothérapie orale pourrait constituer une solution intéressante pour certains patients ne pouvant recevoir une antibiothérapie exclusivement intraveineuse, des études supplémentaires seront nécessaires avant d'envisager un changement de la prise en charge des endocardites infectieuses du cœur gauche et d'intégrer à la pratique courante l'antibiothérapie orale.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient la responsable Julie Méthot. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

Références

1. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT et coll. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med* 2019;380:415-24.
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ et coll. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132:1435-86.
3. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F et coll. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36:3075-128.
4. Li HK, Agweyu A, English M, Bejon P. An unsupported preference for intravenous antibiotics. *PLoS Med* 2015;12:e1001825.
5. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ et coll. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996;101:68-76.
6. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right-sided staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet* 1989; 2:1071-3.
7. Al-Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014;14:140.
8. Mzabi A, Kerneis S, Richaud C, Podglajen I, Fernandez-Gerlinger MP, Mainardi JL. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:607-12.
9. Parker RH, Fossieck BE Jr. Intravenous followed by oral antimicrobial therapy for staphylococcal endocarditis. *Ann Intern Med* 1980;93:832-4.
10. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of c-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol* 2018;9:754.
11. Clyne B, Olshaker JS. The c-reactive protein. *J Emerg Med* 1999;17:1019-25.
12. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000;30:374-9.
13. Chan P, Ogilby JD, Segal B. Tricuspid valve endocarditis. *Am Heart J* 1989;117:1140-6.
14. Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013;368:1425-33.
15. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments en vigueur le 18 décembre 2019. [en ligne] http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/2019/liste_med_2019_12_18_fr.pdf (site visité le 31 décembre 2019).
16. Comité de surveillance des antibiotiques. Bulletin Numéro 8: Profil de sensibilité aux antibiotiques des principales bactéries retrouvées dans les spécimens cliniques à l'Hôtel-Dieu de Québec. [en ligne] https://www.chudequebec.ca/getmedia/f0c9582e-2cf9-4cec-a7a2-7813b5dd6d3a/bulletin_08_profil_sensibilite_antibio_princip_bacteries.aspx (site visité le 16 mai 2019).
17. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Les infections nosocomiales: Mesures de contrôle et de prévention des infections à *Staphylococcus aureus* ayant une sensibilité réduite à la vancomycine au Québec. [en ligne] <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2002/02-284-01.pdf> (site visité le 16 mai 2019).
18. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387:882-93.
19. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL et coll. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infection. *N Engl J Med* 2019;380:425-36.

Place du méthotrexate à faible dose en prévention des événements athérosclérotiques : étude CIRT

Stéphanie Blais-Lapointe¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Mary Ghattas^{1,4,5}, B.Pharm., M.Sc. Audrey Larouche¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Justine Pagé^{1,4,6}, Pharm.D., M.Sc.

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

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec – Centre hospitalier affilié universitaire régional, Trois-Rivières (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec – Centre hospitalier affilié universitaire régional, Trois-Rivières (Québec) Canada;

⁴Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Adjointe au chef du département de pharmacie, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest – Hôpital du Suroît, Salaberry-de-Valleyfield (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, site Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada

Reçu le 23 septembre 2019; Accepté après révision par les pairs le 19 mars 2020

Titre de l'article : *Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events.* N Engl J Med 2019;380:752-62¹.

Auteurs : Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E et coll., pour les investigateurs de Cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT).

Commanditaire : L'étude CIRT a été financée par le National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Le NHLBI a contribué à la conception et à la révision du protocole de l'étude. Les comprimés de méthotrexate et de placebo ont été fournis par la compagnie pharmaceutique Teva. La compagnie n'a toutefois pas participé à la conception ni au déroulement de l'étude.

Cadre de l'étude : En ordre d'importance, les maladies cardiovasculaires se classent au deuxième rang des causes de décès les plus fréquentes au Canada, tout de suite après le cancer². De plus, on estime que 30 à 40 % des patients qui développent un syndrome coronarien aigu souffrent également de diabète ou d'un syndrome métabolique^{3,4}. Le risque de récurrence d'événements cardiovasculaires serait également de 33 à 44 % plus élevé chez les patients atteints du syndrome métabolique et doublerait chez la patientèle diabétique⁵⁻¹⁰. D'ailleurs, dans ces populations exposées à un risque élevé, les interventions intensives pour le contrôle des glycémies, la baisse de la pression artérielle ainsi que l'ajout d'un fibraté à l'arsenal thérapeutique des patients n'ont pas permis de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires¹¹⁻¹⁴.

Récemment, le processus inflammatoire chronique qui endommage l'endothélium vasculaire a été reconnu comme une composante non négligeable de l'athérosclérose^{15,16}. Les dernières découvertes indiquent que l'inflammation et les voies immunitaires impliquées dans ce processus participent à toutes les étapes de l'athérogénèse¹⁶. Par définition, l'inflammation vasculaire subclinique correspond à des niveaux élevés de biomarqueurs inflammatoires en circulation, telle qu'une protéine C-réactive (CRP) supérieure à 2 mg/L malgré un taux de lipoprotéines de basse densité (LDL) inférieur à 1,8 millimoles par litre (mmol/L). Cette condition est très fréquente chez les patients diabétiques de type 2 ou atteints d'un syndrome métabolique^{17,18}. Davantage d'études ont d'ailleurs mis en relief cette notion de risque inflammatoire résiduel en plus d'établir une relation entre un traitement hypolipémiant et la baisse du biomarqueur inflammatoire de la CRP¹⁹⁻²². Outre la CRP, l'interleukine 6 (IL-6) est un marqueur de plus en plus ciblé, puisqu'il induit la production de CRP et est lié à la dysfonction endothéliale ainsi qu'à l'athérosclérose^{15,22}. Ces deux marqueurs semblent en effet prédire le risque cardiovasculaire du patient de façon indépendante des autres facteurs de risque traditionnels¹⁵. L'interleukine 1 (IL-1) serait également une cible thérapeutique potentielle pour freiner la progression de l'athérosclérose, étant donné son implication dans la voie de signalisation de l'IL-6, bien qu'aucune étude n'ait démontré son rôle comme biomarqueur du risque cardiovasculaire¹⁵.

Le méthotrexate, un antagoniste des folates, est une molécule amplement utilisée dans plusieurs indications, mais son mécanisme d'action anti-inflammatoire n'est pas complètement élucidé à ce jour²²⁻²⁴. Quelques études ont permis d'observer un plus faible taux d'événements cardiovasculaires chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrite psoriasique, qui prennent du méthotrexate plutôt qu'une autre thérapie, ce qui a suscité un intérêt pour la molécule dans la communauté scientifique^{3,25-27}. D'ailleurs, il est connu que le méthotrexate à faible dose permet de diminuer différents marqueurs inflammatoires, tels que la CRP et l'IL-6, et ce, sans avoir d'impact sur le bilan lipidique, l'hémostase ou la fonction plaquettaire des patients traités pour l'arthrite rhumatoïde²⁸. De ce fait, l'idée d'utiliser le méthotrexate pour examiner l'hypothèse inflammatoire de l'athérosclérose est raisonnable, vu son faible coût et son profil d'innocuité bien documenté, d'où la pertinence de l'étude CIRT de Ridker et coll.¹⁵.

Pour toute correspondance : Mary Ghattas, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest – Hôpital du Suroît, 150, rue Saint-Thomas, Salaberry-de-Valleyfield (Québec) J6T 6C1, CANADA; Téléphone : 450 371-9920; Courriel : mary.ghattas.1@ulaval.ca

Protocole de recherche : Il s'agit d'un essai clinique multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlé par placebo. Avec un échantillon de 5500 patients, le nombre d'événements de l'objectif primaire était fixé à 634 pour atteindre une puissance de 90 % et permettre de détecter une diminution de 23 % de l'objectif primaire dans le groupe méthotrexate. Les tests du log-rank et les modèles de régression de Cox ont servi à analyser les objectifs primaires en intention de traiter. En ce qui a trait aux critères d'évaluation secondaires et tertiaires, les résultats sont présentés sous forme d'estimations ponctuelles et d'intervalles de confiance à 95 % qui n'ont pas été ajustés à la multiplicité des tests. Les résultats ont été stratifiés selon le type d'événement, le moment de l'événement et le statut par rapport au syndrome métabolique seul ou au diabète au moment de l'inscription. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de chaque établissement participant à l'étude.

Patients : Pour participer à l'étude, les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans, avoir un antécédent d'infarctus du myocarde ou une maladie coronarienne pluritonculaire et être atteints d'un diabète de type 2 ou d'un syndrome métabolique. De plus, les patients devaient avoir suivi jusqu'à son terme la procédure de revascularisation prévue et être cliniquement stables depuis 60 jours. Les principaux critères d'exclusion comprenaient les antécédents d'infection chronique, de tuberculose, de pneumopathie interstitielle, de fibrose pulmonaire, d'abus d'alcool, d'insuffisance hépatique ou rénale, d'insuffisance cardiaque de classe IV selon la New York Heart Association, les femmes en âge de procréer et les patients prenant des glucocorticoïdes oraux ou tout autre agent immunosuppresseur.

Interventions : Les patients recrutés ont été admis dans une phase ouverte précédant la répartition aléatoire d'une durée de cinq à huit semaines. Chacun d'eux a alors reçu 1 mg d'acide folique par voie orale six jours sur sept, ainsi que du méthotrexate par voie orale une fois par semaine à dose croissante, par paliers de 5 mg, jusqu'à un maximum de 15 mg. Tout patient ayant présenté un effet indésirable ou une anomalie de laboratoire affectant les globules blancs, l'hématocrite, les enzymes hépatiques, les plaquettes, l'albumine ou la créatinine, pendant la période précédant la répartition aléatoire a été exclu de l'étude.

Par la suite, afin d'être inclus dans la phase de répartition aléatoire, les patients devaient prendre 15 mg de méthotrexate par semaine et de l'acide folique quotidiennement depuis au moins deux semaines, sans avoir présenté d'effet indésirable ou d'anomalie de laboratoire. La répartition aléatoire a été effectuée avec un algorithme informatique dans un ratio 1:1. De plus, les patients ont été stratifiés selon leur site, leurs antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde ou maladie coronarienne pluritonculaire), le moment de la survenue de l'événement (six mois, plus de six mois, moins de six mois) et les facteurs de risque (syndrome métabolique ou diabète). Quatre mois après le début de la phase de répartition aléatoire, la dose du médicament à l'étude est passée à 20 mg pour tous les patients. Ensuite, selon les analyses de laboratoire et les symptômes rapportés par les patients, la dose du médicament pouvait être ajustée tous les deux mois selon un algorithme informatique. Un suivi de l'efficacité, de la sécurité et de l'observance avait également lieu tous les quatre mois et des analyses de laboratoire avaient lieu périodiquement.

Points évalués : L'objectif primaire initial consistait à évaluer l'occurrence d'un premier événement cardiovasculaire majeur, soit un composite d'infarctus du myocarde non fatal, d'accident vasculaire cérébral non fatal et de mortalité cardiovasculaire. Cependant, à la suite d'une révision demandée par le NHLBI en janvier 2018, l'objectif primaire a été élargi afin d'inclure les hospitalisations pour une angine instable ayant conduit à une revascularisation d'urgence. Ainsi, ce changement permettait de réduire la taille globale de l'échantillon, qui est passée de 7000 participants à 5500, tout en permettant une plus grande puissance. Les objectifs secondaires portaient sur les décès toutes causes confondues, un composite d'événements cardiovasculaires majeurs avec une revascularisation coronarienne, l'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque congestive et un composite de tous les objectifs secondaires énumérés précédemment. L'objectif tertiaire comprenait les composantes de l'objectif primaire révisé ainsi que la revascularisation coronarienne et artérielle. De plus, les résultats de l'objectif primaire ont été analysés selon les stratifications prédéfinies.

Résultats : Les patients ont été recrutés entre 2013 et 2018 dans plusieurs sites des États-Unis et du Canada. Sur 9321 dossiers analysés à la visite de dépistage, 6158 patients ont été admis à participer à la période précédant la répartition aléatoire. Les 4786 patients qui ont traversé cette période jusqu'au bout ont été répartis de façon aléatoire dans les deux groupes à l'étude. Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau I. Les deux groupes étaient similaires au début de l'étude. Lors de la dernière visite avant l'arrêt de l'étude, 21 % des patients du groupe méthotrexate et 22 % du groupe placebo avaient cessé définitivement le traitement. La dose moyenne était alors de 18,8 mg dans le groupe méthotrexate et de 19 mg dans le groupe placebo. La durée médiane du suivi a été de 2,3 années.

Les principaux résultats de l'étude sont présentés dans le tableau II. En analysant tous les objectifs évalués dans l'étude, les investigateurs n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative entre le groupe méthotrexate et le groupe placebo, quel que soit le sous-groupe. Le méthotrexate à faible dose n'a pas non plus réduit les niveaux d'IL-1, d'IL-6 ou de CRP par rapport au placebo. Il n'y avait aucune différence entre les deux groupes en termes de décès toutes causes confondues.

Les principaux effets indésirables sont présentés dans le tableau III. Le méthotrexate à faible dose était associé à un taux d'effets indésirables plus élevé (62 % c. 58 %; rapport de risques [RR] : 1,06; $p = 0,004$; nombre nécessaire pour nuire, *number needed to harm* [NNH] = 26) sans toutefois être associé à un taux plus élevé d'effets indésirables graves. En effet, les patients du groupe méthotrexate présentaient un plus grand nombre d'infections et de désordres gastro-intestinaux en plus de rapporter un taux d'incidence plus élevé de lésions et de douleurs buccales ainsi qu'une perte de poids involontaire. Des leucopénies et des élévations des enzymes hépatiques étaient également plus fréquentes dans le groupe méthotrexate. Un taux plus élevé de cancers a été rapporté dans le groupe méthotrexate (52 cas c. 30; RR : 1,72; $p = 0,02$) et la plupart étaient des cancers de la peau non basocellulaires (31 cas c. 10; RR : 3,08; $p = 0,002$; NNH = 114).

Tableau I. Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude CIRT^{a,b}

Caractéristiques	Méthotrexate (n = 2391)	Placebo (n = 2395)
Âge médian, années (ÉIQ)	65,6 (59,7-71,8)	66 (59,8-71,7)
Sexe féminin, n (%)	461 (19)	437 (18)
Pays de provenance, n (%)		
Canada	407 (17)	404 (17)
États-Unis	1984 (83)	1991 (83)
Ethnie d'origine hispanique ou non caucasienne, n/N total (%)	545/2346 (23)	485/2322 (21)
Fumeur actif, n (%)	267 (11)	270 (11)
Consommation d'alcool, n (%)		
Rarement ou jamais	1487 (62)	1473 (62)
Un verre par semaine ou moins	514 (22)	520 (22)
Plus d'un verre par semaine	390 (16)	402 (17)
IMC, kg/m ² (ÉIQ)	31,6 (28,2-35,5)	31,3 (28,1-35,6)
Hypertension, n (%)	2153 (90)	2169 (91)
Événements, n (%)		
IM	1451 (61)	1458 (61)
Maladie coronarienne multivaisseaux	940 (39)	937 (39)
Conditions concomitantes, n (%)		
Diabète	788 (33)	823 (34,4)
Syndrome métabolique	771 (32)	780 (33)
Diabète et syndrome métabolique	832 (35)	792 (33)
Antécédent d'insuffisance cardiaque	288 (12)	332 (14)
Antécédent d'ICP	1396 (58)	1420 (59)
Antécédent de PAC	1010 (42)	1032 (43)
Antécédent familial d'IM prématuré ^c , n/N total (%)	550/2118 (26)	536/2116 (25)
Antécédent familial d'AVC prématuré ^c , n/N total (%)	142/2144 (7)	136/2160 (6)
Utilisation de certaines classes de médicaments		
IECA/ARA, n (%)	1736 (73)	1724 (72)
Statine, n (%)	2058 (86)	2052 (86)
Bêta-bloqueur, n (%)	1870 (78)	1905 (80)
Antiplaquettaire ou agent anti-thrombotique, n (%)	2082 (87)	2054 (86)
Taux médian de lipides, mmol/L (ÉIQ)		
Cholestérol total	3,65 (3,15-4,34)	3,64 (3,15-4,24)
Cholestérol LDL	1,76 (1,40-2,25)	1,76 (1,38-2,22)
Cholestérol HDL	1,06 (0,90-1,27)	1,06 (0,91-1,24)
Triglycérides	1,53 (1,11-2,16)	1,54 (1,11-2,16)
Taux médian de CRP, mg/L (ÉIQ)	1,53 (0,78-3,59)	1,50 (0,70-3,29)
Taux médian d'IL-1, pg/ml (ÉIQ)	1,59 (0,49-3,17)	1,46 (0,53-3,11)
Taux médian d'IL-6, pg/ml (ÉIQ)	2,37 (1,53-3,76)	2,30 (1,58-3,51)
Taux médian d'HbA1c, % (ÉIQ)	6,6 (6-7,5)	6,5 (5,9-7,5)

Abréviation : ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; AVC : accident vasculaire cérébral; CRP : protéine C réactive; ÉIQ : écart interquartile; HbA1c : hémoglobine glyquée; HDL : lipoprotéines de haute densité; ICP : intervention coronarienne percutanée; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IL : interleukine; IM : infarctus du myocarde; IMC : indice de masse corporelle; LDL : lipoprotéines de basse densité; PAC : pontage aorto-coronarien

^aAdaptation du tableau 1 de Ridker et coll., avec permission¹

^bLes données pour les lipides, les biomarqueurs inflammatoires et pour l'hémoglobine glyquée sont les valeurs au moment de l'inclusion dans l'étude

^cUn antécédent familial d'infarctus du myocarde prématuré ou d'accident vasculaire cérébral prématuré était considéré comme un événement survenant chez la mère avant l'âge de 65 ans ou chez le père avant l'âge de 55 ans

Tableau II. Principaux résultats d'efficacité^a

Objectifs d'efficacité	Méthotrexate (n = 2391)		Placebo (n = 2395)		Rapport de risque (IC 95 %)⁽ᵇ⁾	p
	n	Taux d'incidence pour 100 personnes-année	n	Taux d'incidence pour 100 personnes-année		
Objectifs primaires⁽ᶜ⁾						
Objectif primaire final (événement CV majeur ou hospitalisation pour angine instable ayant mené à une revascularisation d'urgence)	201	4,13	207	4,31	0,96 (0,79-1,16)	0,67
Objectif primaire initial (événement CV majeur)	170	3,46	167	3,43	1,01 (0,82-1,25)	0,91
Objectifs secondaires⁽ᶜ⁾						
Décès toutes causes confondues	96	1,80	83	1,55	1,16 (0,87-1,56)	
Événement CV majeur ou toute revascularisation coronarienne	278	5,86	288	6,15	0,95 (0,81-1,12)	
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	48	0,95	53	1,06	0,89 (0,60-1,31)	
Événement CV majeur, revascularisation coronarienne, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, ou décès toutes causes confondues	344	7,30	345	7,42	0,98 (0,84-1,14)	
Objectif tertiaire						
Infarctus du myocarde non fatal	113	2,29	114	2,32	0,99 (0,76–1,29)	
Accident vasculaire cérébrale non fatal	28	0,55	30	0,60	0,91 (0,54–1,52)	
Décès cardiovasculaire	49	0,92	43	0,80	1,14 (0,76–1,72)	
Hospitalisation pour angine instable ayant mené à une revascularisation d'urgence	41	0,81	50	1,01	0,81 (0,53–1,22)	
Revascularisation coronarienne	190	3,95	205	4,30	0,92 (0,75–1,12)	
Revascularisation artérielle	195	4,05	185	3,84	1,05 (0,86–1,28)	

Abréviations: CV : cardiovasculaire; IC 95 %: intervalle de confiance à 95 %

^aAdaptation du tableau 2 de Ridker et coll., avec permission¹

^bLes intervalles de confiance n'ont pas été ajustés aux comparaisons multiples

^cLes événements cardiovasculaires majeurs incluent l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal et la mortalité cardiovasculaire

Tableau III. Principaux événements indésirables ou données de laboratoire^{a,b}

Événement indésirable ou donnée de laboratoire	Méthotrexate (n = 2391)		Placebo (n = 2395)		p	NNH
	n	Taux d'incidence pour 100 personnes-année	n	Taux d'incidence pour 100 personnes-année		
Effet indésirable						
Tout événement	1488	62,4	1399	56	0,004	26
Événement sérieux	569	13,5	549	13	0,52	
Infection ou infestation						
Tout événement	659	16,5	584	14,4	0,02	31
Événement sérieux	111	2,24	121	2,47	0,50	
Désordre gastro-intestinal						
Tout événement	350	7,79	284	6,23	0,006	36
Événement sérieux	60	1,20	46	0,92	0,22	
Désordre neurologique						
Tout événement	213	4,53	195	4,12	0,37	
Événement sérieux	53	1,06	55	1,11	0,89	
Hémorragie						
Tout événement	132	2,71	111	2,28	0,20	
Événement sérieux	32	0,63	25	0,50	0,44	
Cancer						
Rapporté dans les formulaires de rapports de cas lors des visites						
Tout cancer	52	1,03	30	0,60	0,02	108
Cancer de la peau non basocellulaire	31	0,61	10	0,20	0,002	114
Déterminé selon les requêtes MedDRA ^{MD} , les rapports de cas en provenance des visites et les rapports d'effets indésirables						
Lésions buccales ou douleur buccale	96	1,95	56	1,13	0,001	60
Perte de poids involontaire	104	2,10	73	1,47	0,02	77
ALT > 3x LSN	49	0,97	17	0,34	< 0,001	75
AST > 3x LSN	39	0,77	21	0,42	0,03	133
Leucopénie	241	5,14	172	3,63	< 0,001	35

Abréviations: ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure normale; NNH : nombre nécessaire pour nuire

^aAdaptation du tableau 3 de Ridker et coll., avec permission¹

^bLes effets indésirables graves ont été ceux qui ont mis la vie en danger, résulté en un décès, entraîné l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, une incapacité cliniquement significative ou ont été considérés comme un événement médical important par l'investigateur

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement? OUI. Les patients ont été répartis aléatoirement à l'aide d'un algorithme informatique selon un ratio 1:1 entre le groupe méthotrexate à faible dose et le groupe placebo. Les patients étaient également stratifiés selon les sites participants, le type d'événement, le temps depuis l'événement et le facteur de risque. Cependant, tous les patients devaient avoir initialement toléré le méthotrexate à faible dose durant la phase précédant la répartition aléatoire.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? NON. L'étude ne tient pas compte de tous les patients ayant participé à l'étude. En effet, on a découvert qu'un ensemble de sites cliniques avait réparti aléatoirement le même patient à de multiples occasions dans l'essai. Donc, 174 patients répartis aléatoirement ont été exclus de l'analyse des données.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Malgré l'arrêt prématuré de l'étude, le suivi des patients a tout de même été mené à terme. Le suivi médian était d'une durée de 2,3 années, jusqu'à un maximum de cinq ans.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. L'étude était réalisée en intention de traiter, à l'exception des 174 patients exclus.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. L'étude était à double insu. L'apparence du méthotrexate et du placebo était similaire et le schéma posologique était le même pour les patients de chaque groupe. La prise d'un supplément d'acide folique était appliquée aux deux groupes à l'étude de même que des arrêts et modifications de doses, ce qui a permis d'assurer le double insu. De plus, ni les participants ni les sites n'ont eu accès aux données de laboratoires de sécurité. Toutefois, la phase précédant la répartition aléatoire a été réalisée de façon ouverte.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Il n'y avait aucune différence dans les caractéristiques cliniques et démographiques des participants entre les groupes à l'étude.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI. Selon le tableau présentant les caractéristiques des patients à l'étude, il est possible de constater qu'une majorité de patients prenait des médicaments ayant démontré des avantages cardiovasculaires (bêta-bloqueurs, statines, antiplaquettaires, antihypertenseurs, etc.). Les proportions de chaque classe de médicaments sont d'ailleurs similaires entre les deux groupes. Toutefois, certaines variables ne sont pas connues, dont la prise d'hypoglycémiants et les valeurs de la pression artérielle de base.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Avant la modification de l'objectif primaire, le méthotrexate n'était pas associé à une diminution significative du risque de survenue d'infarctus du myocarde non fatal, d'accident vasculaire cérébral non fatal et de mortalité cardiovasculaire (taux d'incidence de 3,46 par 100 personnes-années c. 3,43 par 100 personnes-années pour le groupe placebo). Puis, malgré l'ajout à cet objectif du nombre d'hospitalisations pour de l'angine instable ayant nécessité une revascularisation d'urgence, le méthotrexate n'a pas réussi à démontrer une diminution de ces événements (taux d'incidence de 4,13 par 100 personnes-années c. 4,31 par 100 personnes-années pour le groupe placebo). La modification de l'objectif primaire, qui avait pour but de réduire la taille de l'échantillon en permettant une plus grande puissance, n'a donc pas permis de démontrer une diminution des événements. Aucune différence n'a non plus été notée dans les analyses de sous-groupes, ni en ce qui a trait à la réduction des niveaux d'IL-1, d'IL-6 et de CRP. Cependant, les patients du groupe méthotrexate ont présenté plus d'effets indésirables de façon statistiquement significative, notamment pour l'incidence d'infections, de troubles gastro-intestinaux et de cancers de la peau non basocellulaires. La fréquence d'apparition de leucopénie et d'élévation des enzymes hépatiques était également supérieure dans le groupe méthotrexate.
Quelle est la précision de l'effet évalué? Les intervalles de confiance à 95 % obtenus sont relativement étroits, ce qui démontre une bonne précision.
LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?
Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients? NON. Les résultats négatifs de cette étude font en sorte qu'ils ne peuvent être appliqués à nos patients. Bien que la population à l'étude représente bien celle qui est très exposée au risque d'événements cardiovasculaires, les auteurs n'ont pas pris en compte les patients ayant une CRP de base élevée, soit les patients avec un risque inflammatoire résiduel. Ainsi, aucun patient inclus dans l'étude ne bénéficie de l'ajout du méthotrexate, qui avait pour but de réduire ce risque inflammatoire résiduel.
Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération? OUI. Les événements cardiovasculaires majeurs et l'hospitalisation pour de l'angine instable ont été évalués adéquatement dans un objectif composite et de façon individuelle et l'innocuité du méthotrexate a été prise en considération dans les objectifs de sécurité.
Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs? NON. Ils ne sont pas cliniquement significatifs. Le méthotrexate à faible dose n'a pas réduit les niveaux d'IL-1, d'IL-6 ou de CRP et n'a pas entraîné un nombre d'événements cardiovasculaires inférieur à celui du groupe placebo parmi les patients atteints d'athérosclérose stable. En plus de l'absence d'avantages, les risques liés au traitement sont significatifs en raison du nombre d'événements indésirables.

Discussion

Avec les résultats obtenus, l'étude CIRT n'a pas réussi à démontrer d'avantages à utiliser le méthotrexate à faible dose pour les patients présentant un risque cardiovasculaire résiduel. Malgré l'absence d'avantage clinique, l'étude comporte toutefois certaines forces méthodologiques. D'abord, l'étude s'est déroulée en double aveugle et était contrôlée par placebo. De plus, un comité indépendant était responsable de la surveillance des événements cliniques et de la sécurité des participants. Afin de préserver le double aveugle, les patients du groupe placebo étaient exposés à des arrêts temporaires ou à des réductions de dose en présence d'effets indésirables ou d'anomalies de laboratoire potentiellement associés au méthotrexate. Ensuite, les patients des deux groupes, répartis aléatoirement selon un ratio 1:1, étaient comparables en termes de caractéristiques

cliniques et démographiques. Certaines variables potentiellement confondantes ont été stratifiées en différents sous-groupes, ce qui a permis de limiter le risque de biais de confusion et d'assurer une bonne validité interne à l'étude. Le suivi des patients a en outre été mené à terme malgré l'arrêt prématuré de l'étude, et les pertes au suivi étaient similaires dans les deux groupes, ce qui limite les biais de sélection. Il est d'ailleurs intéressant de mentionner que la surveillance en laboratoire des patients a été réalisée conformément aux lignes directrices de l'American College of Rheumatology²⁹. De plus, le régime posologique utilisé, soit de l'acide folique six jours sur sept et une dose hebdomadaire moyenne de méthotrexate oscillant entre 18,8 et 19 mg, reflète bien les doses utilisées en pratique. Par ailleurs, les objectifs cliniques étaient semblables à ceux des études de grande envergure en cardiologie. Finalement, la plupart des critères d'exclusion étaient appropriés, notamment pour les

patients exposés à un risque infectieux élevé et ceux ayant des analyses de laboratoire anormales de base, ce qui représente bien les précautions à prendre habituellement avec le méthotrexate.

Cette étude comporte aussi plusieurs faiblesses. D'abord, elle ne tient pas compte de tous les patients ayant participé à l'étude, puisque certains sites ayant pris part à l'essai avaient réparti aléatoirement à plusieurs reprises les mêmes patients. En tout, 174 d'entre eux ont dû être exclus à la suite de cette erreur de répartition aléatoire, ce qui peut avoir influencé négativement la puissance statistique de l'étude. Ensuite, puisque l'étude a exclu les patients présentant un effet indésirable ou une anomalie de laboratoire durant la phase précédant la répartition aléatoire, elle sous-estime par le fait même le nombre total d'effets indésirables associé au méthotrexate. De plus, l'étude n'incluait pas des patients qui auraient pu davantage bénéficier du méthotrexate, soit ceux présentant un niveau de CRP supérieur à 2 mg/L, ce qui pourrait expliquer le manque d'efficacité clinique observé. De plus, l'augmentation du taux de cancers de la peau non basocellulaires observée dans l'étude soulève certaines inquiétudes quant à l'innocuité du méthotrexate, un effet qui mériterait d'être investigué plus en profondeur. Finalement, les auteurs n'ont pas expliqué le nombre relativement élevé de pertes au suivi dans les deux groupes.

De plus en plus d'études portent sur le lien entre l'inflammation et la prévalence de maladies athérosclérotiques, telle l'étude JUPITER^{10,19,30-32}. En effet, celle-ci regroupait plus de 17 000 patients, soit des hommes de plus de 50 ans et des femmes de plus de 60 ans, ayant un niveau de LDL sous les seuils de traitement (moins de 3,36 mmol/L) et un niveau élevé de CRP (2 mg/L et plus). Cet essai a démontré une diminution relative de 44 % du risque cardiovasculaire pour une réduction de 1,2 mmol/L de LDL ainsi qu'une réduction de 37 % du taux médian de CRP, avec la rosuvastatine à 20 mg une fois par jour comparativement à un placebo¹⁹. Or les études précédentes sur les statines ont généralement signalé une réduction de 20 % du risque cardiovasculaire pour chaque diminution absolue de 1 mmol/L de LDL^{19,33,34}. Ainsi, l'ampleur de la réduction du risque observée dans JUPITER suscite des interrogations quant à l'implication de l'effet anti-inflammatoire de la statine sur cet avantage et donc ouvre la porte à la recherche de médicaments ayant un effet anti-inflammatoire et pouvant diminuer le risque cardiovasculaire sans abaisser le cholestérol¹⁹. Cependant, JUPITER n'est pas comparable à l'étude CIRT, notamment pour la différence entre les niveaux médians de base de CRP (4,2 mg/L c. 1,53 mg/L pour CIRT), les niveaux médians de base de LDL (2,79 mmol/L c. 1,76 mmol/L pour CIRT) ainsi que l'agent de base utilisé (hypolipémiant avec des propriétés anti-inflammatoires c. agent anti-inflammatoire sans propriétés hypolipémiants pour CIRT)¹⁹.

L'étude CANTOS constitue la première étude à répartition aléatoire d'envergure qui s'est penchée sur l'effet d'une thérapie anti-inflammatoire qui ne modifie pas le bilan lipidique, soit le canakinumab, sur le risque de récurrence d'événements cardiovasculaires³⁰. Cette étude comprenait environ 10 000 patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et dont le taux de CRP était égal ou supérieur à 2 mg/L, répartis aléatoirement en quatre groupes pour recevoir soit du canakinumab sous-cutané tous les trois mois à trois doses différentes (50, 150 ou 300 mg), soit le placebo³⁰.

Une réduction statistiquement significative, mais cliniquement modeste, de la survenue d'infarctus du myocarde non fatal, d'accident vasculaire cérébral non fatal et de mortalité cardiovasculaire a été démontrée avec la dose de 150 mg, soit une réduction du risque relatif de 15 % par rapport au placebo après quatre ans³⁰. Toutefois, le taux d'incidence d'infection mortelle plus élevé observé avec le canakinumab dans une population hautement sélectionnée pour exclure les patients exposés à un risque élevé d'infection ainsi que le coût important du médicament sont des aspects non négligeables à prendre en considération à la suite de cette étude de Ridker et coll³⁰. Bien que CIRT s'intéresse à une thérapie anti-inflammatoire dans le même sens que CANTOS, ces deux études comportent certaines différences, notamment en ce qui a trait aux valeurs médianes de CRP (4,25 mg/L pour le groupe canakinumab à 150 mg c. 1,53 mg/L pour CIRT) et aux résultats obtenus³⁰. De plus, les patients de CANTOS devaient présenter un taux sérique de CRP égal ou supérieur à 2 mg/L, soit un critère d'inclusion absent dans CIRT, et l'historique d'infarctus devait dater d'au moins 30 jours, par rapport à 60 jours dans CIRT. Ces deux éléments viennent donc soulever d'autres différences entre les populations à l'étude et leur pathologie inflammatoire. À la lumière des résultats positifs de CANTOS et négatifs de CIRT, tout semble indiquer qu'il serait préférable de cibler la voie inflammatoire de l'IL-1 et de l'IL-6 afin de réduire le risque résiduel inflammatoire. Par ailleurs, l'absence d'impact du méthotrexate sur les biomarqueurs inflammatoires ainsi que sur les récurrences d'événements cardiovasculaires laissent penser qu'une cible plus globale des voies inflammatoires en présence d'athérosclérose serait insuffisante pour obtenir de réels avantages.

Par ailleurs, la colchicine constituerait une thérapie anti-inflammatoire prometteuse et peu coûteuse. Une diminution du risque cardiovasculaire sur trois ans a été obtenue avec cet agent chez 67 % des 523 patients inclus dans l'étude LoDoCo³¹. Dans l'étude COLCOT, qui comptait 4745 sujets, un traitement quotidien de 0,5 mg de colchicine pour des patients ayant subi un infarctus du myocarde récent, pris en plus du traitement standard, a permis de réduire le taux de premiers événements cardiovasculaires ischémiques de 23 % sur moins d'un an, lorsqu'on le compare au placebo. Lorsque les récurrences sont également prises en compte, cette diminution d'événements cardiovasculaires ischémiques atteint 34 % au total³². Bien que la molécule comporte plusieurs mécanismes d'action anti-inflammatoires, elle aurait un impact indirect sur les IL-1, soit un effet similaire au canakinumab²². Les effets gastro-intestinaux restent cependant une limite à l'utilisation de la colchicine à long terme comme thérapie anti-inflammatoire. D'autres études à répartition aléatoire contrôlées évaluant la colchicine sont à suivre de près, telles que LodoCo2, COLCOT-T2D et CADENCE^{35,36}.

Contrairement à l'étude CANTOS, les patients de l'étude CIRT ne présentaient pas d'inflammation résiduelle, soit une valeur de CRP élevée. Il est donc difficile de mesurer l'impact d'un traitement anti-inflammatoire et d'établir une corrélation avec la clinique en l'absence d'effet sur la CRP par le méthotrexate dans l'étude CIRT³⁰. Malgré le faible coût du méthotrexate, certains aspects peuvent engendrer un fardeau financier supplémentaire pour le système de santé, dont les analyses de laboratoire nécessaires pour s'assurer

de l'innocuité du traitement, la prise d'antibiotiques secondaire en raison de l'augmentation du risque d'infections bien documentée avec ce médicament et le risque potentiel de développement de carcinome cutané. Il serait d'ailleurs pertinent d'investiguer plus en profondeur cette augmentation du risque de certains cancers, puisque l'étude CIRT a démontré qu'il y a des risques pouvant surpasser les avantages liés à la prise du méthotrexate même à faible dose. Toutefois, une sous-analyse de CIRT pour les patients qui présentaient une CRP de base supérieure à 2 mg/L aurait pu être intéressante et aurait permis d'explorer l'impact du méthotrexate sur ce biomarqueur en présence d'un risque résiduel inflammatoire.

Conclusion

Cette étude démontre que l'emploi du méthotrexate à faible dose n'apporte aucun avantage cardiovasculaire aux patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou une maladie coronarienne plurifonctionnelle en plus d'être également atteints de diabète de type 2 ou d'un syndrome métabolique sans antécédent de maladie rhumatologique. Le manque d'efficacité du médicament limiterait ainsi son utilisation à plus grande échelle. Avec les données

actuellement disponibles dans la littérature, la voie de signalisation inflammatoire impliquant l'IL-1 et l'IL-6 semblerait la plus prometteuse à ce jour pour le développement de thérapies futures.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient la responsable Julie Méthot. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

Références

- Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E et coll. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2019;380:752-62.
- Gouvernement du Canada. Pour les professionnels : maladies du cœur et autres troubles cardiaques 2018. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/sante-cœur/maladies-problemes-cardiaques-pour-professionnels-maladies-problemes-cardiaques.html> (site visité le 20 mars 2019).
- Zeller M, Steg PG, Ravisy J, Laurent Y, Janin-Manificat L, L'Huillier L et coll. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165:1192-8.
- Boyer NM, Laskey WK, Cox M, Hernandez AF, Peterson ED, Bhatt DL et coll. Trends in clinical, demographic, and biochemical characteristics of patients with acute myocardial infarction from 2003 to 2008: A report from the american heart association get with the guidelines coronary artery disease program. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e001206.
- Schwartz GG, Olsson AG, Szarek M, Sasiela WJ. Relation of characteristics of metabolic syndrome to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome: an analysis of the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering Trial. *Diabetes Care* 2005;28:2508-13.
- Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S et coll. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the treating to new targets study. *Lancet* 2006;368:919-28.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et coll. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the Miracl study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et coll. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
- Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moyé LA, Howard BV, Howard WJ et coll. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events trial. *Circulation* 1998;98:2513-9.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyé LA, Goldman S et coll. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-44.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P et coll. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA et coll. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB et coll. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et coll. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- Kaptoe S, Seshasai SR, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A et coll. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:578-89.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129-38.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-34.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14 719 initially healthy american women. *Circulation* 2003;107:391-7.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ et coll. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et coll. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et coll. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- Aday AW, Ridker PM. Targeting residual inflammatory risk: a shifting paradigm for atherosclerotic disease. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:1-12.
- Back M, Hansson GK. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:199-211.
- Apotex Inc. Monographie de produit : Méthotrexate. [en ligne] https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00047426.PDF (site visité le 24 mai 2019).
- Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alen J, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK et coll. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the Quest-Ra study. *Arthr Res Ther* 2008;10:1-10.
- Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardtsen J, Kristensen SL, Iversen L et coll. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med* 2013;273:197-204.
- Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM et coll. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;108:1362-70.

28. Rho YH, Oeser A, Chung CP, Milne GL, Stein CM. Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors. *Arch Drug Inf* 2009; 2:34–40.
29. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM et coll. 2012 update of the 2008 american college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64: 625-39.
30. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et coll. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
31. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10.
32. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et coll. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-2505.
33. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et coll. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-78.
34. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:438-45.
35. National Library of Medicine. Canadian study of arterial inflammation in patients with diabetes and vascular events: evaluation of colchicine (CADENCE). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04181996> (site visité le 15 mars 2020).
36. Australian New Zealand Clinical Trials Registry. The LoDoCo2 Trial: Low dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. [en ligne] <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=363771> (site visité le 26 mai 2019).

Évaluation des interventions du pharmacien dans trois secteurs cliniques différents (cardiologie, pneumologie et médecine interne) selon le modèle décrit dans la nouvelle offre de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL

Audrey-Ann Pelletier-St-Pierre^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Julie Racicot^{1,3,4}, B.Pharm., M.Sc., Isabelle Taillon^{1,5,6}, B.Pharm., M.Sc., FOPQ

¹Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Chargée d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

³Chef du Département de pharmacie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁴Professeur de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁵Chef adjointe du Département de pharmacie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁶Professeure agrégée de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 20 novembre 2019; Accepté après révision par les pairs le 19 janvier 2020

Résumé

Objectifs : Un nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques, basé sur la hiérarchisation des patients selon des critères de vulnérabilité, a été mis en place à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval. Cette étude succède à celle publiée en 2018, qui visait à établir une comparaison de ce modèle avec le modèle traditionnel (sans égard à la priorisation des patients). L'objectif de l'étude consiste à décrire les interventions effectuées selon le nouveau modèle de soins pharmaceutiques.

Méthode : Des soins pharmaceutiques, tels qu'ils sont décrits dans les offres, ont été dispensés pendant dix jours dans trois secteurs cliniques. Les patients visés par le nouveau modèle ont été ciblés en lien avec les critères de vulnérabilité établis ou une situation clinique particulière (évaluation demandée par l'équipe traitante ou selon le jugement du pharmacien). Les interventions réalisées ont été catégorisées selon leur impact clinique.

Résultats : Les pharmaciens ont réalisé 290 interventions auprès de 207 patients. Près de 57 % (164/290) des interventions effectuées étaient catégorisées comme ayant un impact clinique significatif, 26 % (75/290) un impact clinique majeur et 18 % (51/290) un impact clinique mineur.

Conclusion : Le modèle d'offre de soins pharmaceutiques instauré à l'Institut cible majoritairement des interventions ayant un impact clinique majeur ou significatif. Le déploiement de l'offre de soins, y compris la priorisation des patients, requiert la présence d'un pharmacien dans tous les secteurs cliniques de l'établissement et mène à une utilisation judicieuse des compétences de ce spécialiste du médicament.

Mots clés : Hiérarchisation, interventions, offre de soins pharmaceutiques

Introduction

Aux prises avec des besoins sans cesse croissants en matière de santé et de services sociaux et étant donné le contexte de pénurie de main-d'œuvre, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) énonçait dans son plan stratégique de 2015-2020 la nécessité d'amorcer un virage vers l'optimisation des ressources dans le domaine de la santé¹. Au sein des départements de pharmacie, une modification des structures impliquant une réorganisation des activités et une uniformisation des pratiques s'impose, malgré la pénurie des effectifs. Ceci se traduit entre autres

par la conception d'une « offre de services pharmaceutiques optimale en fonction du niveau d'activité, des spécialités et des patients pris en charge », laquelle indique notamment la « hiérarchisation des services pharmaceutiques à offrir, les effectifs nécessaires et la répartition de ceux-ci », selon la recommandation du Vérificateur général du Québec en 2014².

En 2018, dans son document énonçant des recommandations sur la pratique de la pharmacie en établissement de santé, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) a établi les bases de l'élaboration d'une offre de soins pharmaceutiques dans tous les établissements

de santé³. Ensuite, l'A.P.E.S. a demandé aux départements de pharmacie de décrire la couverture actuelle des soins pharmaceutiques pour les patients hospitalisés ou ambulatoires. Après quoi, un plan d'action, portant entre autres sur la planification des besoins actuels et de ceux à venir en ressources pharmaceutiques pour l'ensemble des patients (actuellement couverte ou non par des soins pharmaceutiques) a dû être déposé auprès du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) et de la direction de chaque établissement. Dans ce plan d'action, l'A.P.E.S. exigeait des établissements l'inclusion prioritaire de tous leurs patients vulnérables selon les variables propres à l'établissement (soit les caractéristiques du patient, ses problèmes de santé et ses médicaments). Venait ensuite la prise en charge des patients adultes et pédiatriques qui nécessitaient des soins tertiaires, tels que la néphrologie, l'oncologie, les soins intensifs et la transplantation. Enfin, les patients nécessitant des soins pharmaceutiques secondaires, puis ceux nécessitant des soins primaires pouvaient être considérés³.

Afin de déterminer les patients plus vulnérables, des auteurs ont discuté de la complexité associée aux soins offerts aux patients dans le but d'établir des critères et d'en déterminer l'ampleur⁴⁻⁹. La littérature scientifique rapporte que la vulnérabilité d'un patient est liée à ses conditions cliniques. Certaines conditions lui font courir un risque plus élevé de présenter des effets indésirables causés par les médicaments (par exemple : insuffisance rénale ou hépatique, plus de quatre comorbidités médicales, greffe, antécédents de non-observance au traitement, fibrose kystique, âge avancé, etc.)^{4,5,10}. Certains patients sont particulièrement exposés au risque d'effets indésirables, comme ceux sous traitements d'hémodialyse ou de chimiothérapie⁶. De plus, les traitements médicamenteux complexes sont associés à une augmentation de la mortalité⁷. Un traitement médicamenteux complexe comporte plusieurs caractéristiques, comme un médicament à index thérapeutique étroit, un médicament ayant un potentiel élevé d'interactions médicamenteuses ou ayant un mode d'administration complexe^{4,6}. De son côté, l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) a élaboré une liste de critères qui permettent d'évaluer la vulnérabilité des patients. Ce document mentionne que plus les critères sont nombreux, plus le patient est vulnérable et plus il risque d'expérimenter des problèmes liés à sa pharmacothérapie⁸. Ainsi, dans un contexte de manque de ressources, l'ordre d'intervention prioritaire auprès des patients pourrait être établi en conséquence⁸. Dans ce même ordre d'idées, la littérature internationale développe de plus en plus le modèle d'un système de score clinique qui priorise les interventions en fonction du nombre de critères de vulnérabilité présents¹⁰⁻¹². En effet, comme le rapporte l'article de Carlson et coll., dans un contexte de rationalisation des ressources, l'implantation d'un tel système de score clinique semble permettre des interventions auprès des patients bénéficiant le plus des services du pharmacien¹¹. Selon leur système, par exemple, un patient recevant un traitement antibiotique et présentant une insuffisance rénale obtiendrait un score plus élevé qu'un patient présentant un seul de ces deux critères. Évidemment, dans des circonstances idéales, tous les patients pourraient tirer profit de l'expertise du pharmacien. Par contre, dans un contexte où les ressources en pharmaciens ne sont pas suffisantes pour que tous les patients présentant au minimum un critère de vulnérabilité soient vus en

priorité, un tel système semble permettre une intervention plus rapide auprès des patients ayant les besoins les plus urgents. De plus, ce système de score permet au pharmacien d'intervenir auprès d'un plus grand nombre de patients et d'offrir des soins pharmaceutiques à certains secteurs qui, autrefois, n'étaient pas couverts par le pharmacien¹¹.

Par ailleurs, les différentes interventions effectuées par les pharmaciens n'ont pas toutes la même pertinence clinique¹³. Certaines peuvent prévenir un effet indésirable mineur tandis que d'autres permettent d'éviter des conséquences plus sérieuses, pouvant aller jusqu'à la mort¹³. L'étude de Mongaret et coll. a déterminé les facteurs propres aux patients pouvant corrélérer davantage avec des interventions pharmaceutiques dont l'impact clinique est significatif. Selon les auteurs, un score élevé à l'indice de comorbidité de Charlson est prédicteur d'interventions pharmaceutiques cliniquement significatives¹³. Cet indice évalue le degré de comorbidité en prenant en compte le degré de sévérité de 19 comorbidités prédéfinies ainsi que le nombre de troubles présents¹⁴. Parmi les comorbidités citées, mentionnons l'insuffisance rénale et hépatique, le virus de l'immunodéficience humaine et la présence de néoplasies¹⁴.

En 2016, le Département de pharmacie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval (IUCPQ-UL) a entrepris une métamorphose de son modèle d'offre de soins pharmaceutiques consistant en une hiérarchisation de la dispensation des soins pharmaceutiques. Cette hiérarchisation est basée sur la mission de l'établissement, le type de patients et certains critères de vulnérabilité. Elle comprend les trois niveaux suivants de priorisation des patients pour la dispensation des soins pharmaceutiques :

1. Les patients qui bénéficient de la contribution systématique du pharmacien dans leur dossier (dossiers traités en moins de 24 heures);
2. Ceux pris en charge de façon prioritaire par le pharmacien (c'est-à-dire après la révision des dossiers devant être consultés systématiquement, soit dans un délai visé de 24 à 48 heures);
3. Ceux dont le dossier sera consulté par le pharmacien en raison d'un médicament ou d'une situation clinique particulière (dossiers dans lesquels le pharmacien n'interviendra pas d'emblée : il décidera de s'investir ou non selon son jugement clinique ou à la demande d'autres intervenants, et non en fonction des critères établis. Le délai de réponse attendu est de 24 à 72 heures).

À partir de l'offre générale de soins, qui établit les critères de vulnérabilité à l'IUCPQ-UL et leur priorisation, des offres de soins spécifiques propres à chaque secteur clinique ont été élaborées pour refléter leurs particularités. À titre d'exemple, l'offre de soins pharmaceutiques pour le secteur de la cardiologie est disponible en annexe.

Avant l'instauration de la nouvelle offre de soins, plusieurs unités de soins à l'IUCPQ-UL ne bénéficiaient pas des services d'un pharmacien clinicien. La répartition des pharmaciens dans les secteurs cliniques s'était faite au fil des années par opportunités et par des demandes médicales et non en fonction des besoins des patients, des

missions de l'établissement et des ressources disponibles. Les problématiques cliniques étaient adressées aux pharmaciens à la validation des ordonnances, ce qui engorgeait ce secteur. Le modèle en place, avec les effectifs actuels, prévoit une couverture de chaque secteur clinique par un pharmacien. Ce dernier s'occupe de l'ensemble de la pharmacothérapie du patient, qui comprend le bilan comparatif des médicaments (BCM), l'accès aux médicaments hors formulaire, l'antibiogouvernance, la liaison avec la première ligne ainsi que l'antibiothérapie intraveineuse à domicile (ATIVAD) et davantage. Cette réorganisation a permis de retirer les pharmaciens attirés aux programmes ATIVAD ou d'antibiogouvernance afin de les déployer aux unités de soins et d'élargir leur rôle.

L'objectif de l'étude Racicot et coll., publiée en 2018, visait à décrire les interventions réalisées selon le modèle traditionnel de soins pharmaceutiques et d'en déterminer la pertinence clinique. Par la suite, les auteurs établissaient la liste des interventions effectuées qui n'auraient pas été ciblées par la nouvelle offre en place, afin de s'assurer que l'offre de soins vise les patients les plus vulnérables, bénéficiant le plus des interventions pharmaceutiques¹⁵. L'élaboration d'un nouveau modèle de soins pharmaceutiques est un processus long et encore peu étudié. Des modèles innovateurs proposant une hiérarchisation des soins en priorisant des catégories de patients plus vulnérables existent déjà au niveau international^{9-12,16-19}. Ces modèles ont été décrits dans l'article de Racicot et coll. publié en 2018¹⁵. Au Québec, outre l'étude de Racicot et coll., seules des études d'optimisation des processus de BCM à l'admission ou en période périopératoire sont publiées actuellement²⁰⁻²⁵.

L'objectif primaire de la présente étude est de décrire les interventions pharmaceutiques réalisées à l'aide du nouveau modèle de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL et d'en déterminer la pertinence clinique. L'objectif secondaire est de comparer les résultats obtenus avec ceux de l'étude précédente publiée en 2018, où le modèle traditionnel (sans égard à un ordre de priorité des patients) avait été étudié dans les mêmes secteurs cliniques. Il faut se rappeler qu'avant la réorganisation, ces secteurs cliniques ne bénéficiaient pas de soins pharmaceutiques.

Méthode

Pour répondre aux objectifs de la recherche, une étude prospective d'évaluation du modèle de soins pharmaceutiques instauré à l'IUCPQ-UL a été menée pendant dix jours dans chacun des secteurs cliniques ciblés (soit la pneumologie, la médecine interne et la cardiologie) entre le 24 septembre et le 14 décembre 2018¹⁵. La collecte de données a été effectuée dans chaque secteur, du lundi au vendredi pendant deux semaines consécutives. La collecte devait se faire à un moment où un même pharmacien était présent toute la semaine, où il n'y avait pas d'étudiant et où la pharmacienne chercheuse était libérée pour le projet. La collecte de données dans l'étude de Racicot et coll. de 2018 s'est déroulée sur une période de huit à dix jours. La durée de la collecte pour la présente étude a été déterminée à 10 jours ouvrables pour favoriser la comparaison des résultats avec ceux de l'étude précédente. La population à l'étude comprend l'ensemble des patients admis dans les secteurs ciblés et pris en charge par le pharmacien au moins une fois

dans l'épisode de soins. Dans l'étude de 2018, où on évaluait un modèle traditionnel de soins, un nombre de 15 à 25 lits avait été ciblé par unité et par pharmacien. Tous les usagers des lits ciblés étaient suivis par le pharmacien pendant toute la durée de l'hospitalisation. L'étude actuelle vise à démontrer l'application de l'offre de soins pharmaceutiques actuellement en vigueur, si bien que le nombre de lits par pharmacien est très variable selon les secteurs. Les usagers ne sont pas tous suivis par un pharmacien, ils sont sélectionnés selon les critères d'intervention systématiques et prioritaires établis dans l'offre de soins; critères qui ont été présentés dans une publication antérieure et pour lesquels un exemple pour le secteur de la cardiologie est disponible en annexe¹⁵. L'utilisation de l'outil de recherche des médicaments du logiciel de gestion des ordonnances GesphaRx^{MD} a permis de générer des rapports quotidiens programmés dans chaque secteur clinique. Ces rapports identifient les patients nécessitant une intervention du pharmacien par ordre de priorité. En plus de ces critères préétablis, les usagers pouvaient bénéficier de l'intervention d'un pharmacien que ce soit pour clarifier des divergences lors de la validation des BCM, pour faire suite au suivi des interventions liées à la Loi 41 prévu à l'agenda du secteur clinique ou encore à la demande d'un collègue pharmacien ou d'un autre professionnel. Le pharmacien ne participait pas officiellement aux tournées médicales, mais il était présent à l'unité de soins. Les heures de travail de chaque pharmacien à chaque unité étaient réparties comme suit : huit heures par jour en cardiologie (69 lits de cardiologie et 33 lits ou civières d'hémodynamie ou électrophysiologie), quatre heures en après-midi en pneumologie (52 lits) et deux heures et demie par jour en médecine interne (22 lits). Aucun stagiaire en pharmacie ou pharmacien résident n'était présent dans les secteurs cliniques pendant la durée de l'étude. La pharmacienne chercheuse assistait les pharmaciens dans la collecte de données, pour ne pas affecter le temps qu'ils devaient consacrer aux soins pharmaceutiques.

En dehors de ces heures, le pharmacien à la validation des ordonnances pouvait faire des interventions à partir de la pharmacie centrale, comme d'ordinaire. Ces dernières n'ont pas été compilées pour l'étude. Par contre, lorsque la situation nécessitait une analyse plus importante du dossier, le pharmacien à la validation des ordonnances pouvait contacter le pharmacien clinicien du secteur ou inscrire un suivi à l'agenda du secteur. À ce moment, les interventions effectuées par le pharmacien clinicien étaient compilées. Ce projet ne nécessitait pas l'approbation du comité d'éthique de l'IUCPQ-UL, mais il a été réalisé avec l'accord du directeur des services professionnels (DSP).

Pendant la période à l'étude, dans chacun des secteurs cliniques, toutes les interventions pharmaceutiques réalisées ont été consignées dans un fichier Excel standardisé. Les données suivantes ont été colligées :

1. Description des interventions pharmaceutiques réalisées;
2. Interventions provenant de l'initiative du pharmacien ou d'une demande d'un autre professionnel;
3. Nature de l'acte pharmaceutique effectué (histoire pharmaceutique, validation de BCM, évaluation ou opinion pharmaceutique, ajustement de la pharmacothérapie, surveillance de la thérapie,

- initiation de la pharmacothérapie, lien avec la communauté ou la pharmacie communautaire ou intervention auprès du patient);
- Impact clinique de l'intervention (jugé majeur, significatif ou mineur en fonction d'une échelle adaptée, inspirée de l'échelle de gravité des erreurs médicamenteuses de Lukes et Overhage et d'une échelle de gravité des divergences lors de la réalisation du BCM)^{20,26,27}. Cette échelle adaptée a servi dans l'étude de Racicot et coll. publiée antérieurement, et elle avait fait l'objet d'une validation à ce moment-là¹⁵. Le degré d'impact clinique (mineur, significatif ou majeur) a été déterminé par la pharmacienne chercheuse. Une pharmacienne de l'établissement n'ayant pas participé aux activités cliniques ni à la collecte de données a révisé les interventions afin de s'assurer de la conformité des impacts cliniques attribués;
 - Nature du problème pharmacothérapeutique à l'origine de l'intervention (omission, interaction, etc.).

Résultats

La collecte des données s'est déroulée sur 10 jours pendant lesquels un pharmacien était attiré à temps complet (huit heures par jour) en cardiologie, un pharmacien à mi-temps (quatre heures par jour) en pneumologie et un pharmacien à raison de deux heures et demie par jour en médecine interne. Au total, 207 patients ont été pris en charge au moins une fois par le pharmacien, soit 18 patients en médecine interne, 63 en pneumologie et 126 en cardiologie. Cette prise en charge s'est traduite par la réalisation de 48 interventions pharmaceutiques en médecine interne, 83 en pneumologie et 159 en cardiologie, pour un total de 290 interventions pharmaceutiques. De ce nombre, 223 interventions étaient directement liées aux critères établis dans l'offre de soins pharmaceutiques de l'établissement. Les 67 autres interventions ont été réalisées à la suite d'une analyse plus globale des dossiers de patients ciblés. Les caractéristiques des patients de l'étude sont décrites au tableau I.

Impact clinique des interventions pharmaceutiques

L'analyse a porté sur toutes les interventions effectuées dans l'étude afin d'en déterminer l'impact clinique. Les résultats sont présentés à la figure 1. Parmi les interventions réalisées dans le secteur de la cardiologie et de la médecine interne, on remarque une prédominance d'interventions ayant un impact clinique significatif (respectivement 83/159 et 30/48) ou majeur (respectivement 54/159 et 10/48). Les interventions ayant un impact clinique mineur ne représentent que 14 % et 17 % des interventions (respectivement 22/159 et 8/48). Pour la pneumologie, on remarque également une grande proportion d'interventions ayant un impact clinique significatif (51/83). Les autres interventions ont un impact clinique mineur (21/83) ou majeur (11/83). Il y a donc eu une prédominance d'interventions pharmaceutiques dont l'impact clinique était significatif dans chacun des secteurs cliniques. Des 67 interventions effectuées dans le contexte d'une analyse globale et non directement liée à un critère de vulnérabilité, l'impact clinique de 12 interventions était qualifié de mineur (18 %), 35 de significatif (52 %) et 20 de majeur (30 %).

Tableau I. Caractéristiques des participants à l'étude

Caractéristiques des patients de l'étude (n = 207)	
Âge (en années), M (ÉT)	73 (23-98)
Sexe, n (%)	
Hommes	123 (59)
Femmes	84 (41)
Durée de l'hospitalisation (en jours), M (ÉT)	14 (1-81)
Durée de l'hospitalisation (en jours), médiane	10
Diagnostic principal lors de l'hospitalisation, n (%)	
Maladie coronarienne	39 (19)
Insuffisance cardiaque	37 (18)
Pneumonie ou surinfection avec fibrose kystique	28 (14)
Pathologie cardiaque valvulaire	20 (10)
Fibrillation auriculaire ou autres arythmies	16 (8)
Infections d'origine non pulmonaire	11 (5)
Exacerbation de MPOC	9 (4)
Épanchements (pleural, péricardique)	8 (4)
Néoplasies ou suspicion de néoplasies	5 (2)
Autres	34 (16)
Décès au cours de la période à l'étude, n (%)	20 (10)

Abréviation : ÉT : écart-type; M : moyenne; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; n : nombre

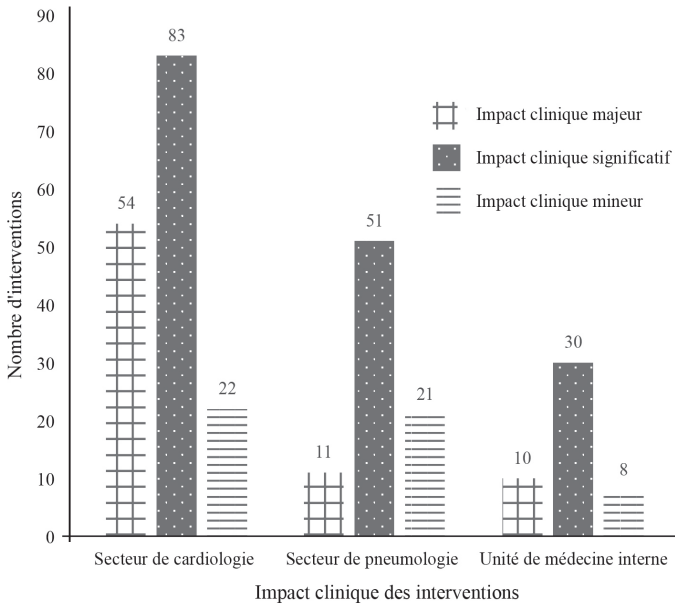


Figure 1 : Impact clinique des interventions des pharmaciens selon l'offre de soins pharmaceutiques à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval dans les secteurs de la cardiologie, la pneumologie et la médecine interne

Actes pharmaceutiques à la base des interventions

Le tableau II présente la nature des actes pharmaceutiques effectués selon les différents secteurs cliniques. Les trois principaux actes effectués dans l'étude selon le modèle de soins de l'IUCPQ-UL sont l'évaluation ou l'opinion pharmaceutique 53 % (154/290), la surveillance de la thérapie 18 % (53/290) et l'ajustement de la thérapie 12 % (35/290). Les actes pharmaceutiques les moins effectués sont l'initiation d'une pharmacothérapie (2/290) et l'intervention auprès de l'usager (4/290). La répartition des différents types d'actes effectués est sensiblement la même dans les trois secteurs cliniques étudiés.

Problèmes pharmacothérapeutiques nécessitant des interventions

Le tableau III présente la nature des problèmes pharmacothérapeutiques à l'origine des interventions effectuées dans l'étude. La majorité des problèmes pharmacothérapeutiques ayant nécessité des actes pharmaceutiques concernait une précaution ou une contre-indication à l'endroit d'un médicament (17 %), la nécessité d'effectuer un suivi de la thérapie (16 %) ou à des fins d'optimisation de la thérapie (15 %).

Le tableau IV présente le nombre de questions provenant de l'équipe traitante, adressées au pharmacien du secteur et ayant résulté ou non en une intervention pharmaceutique. Les demandes de consultation pharmaceutique sont incluses dans ces résultats. Puisque les pharmaciens ne participent pas aux tournées médicales de ces secteurs cliniques, ces demandes ont été adressées aux pharmaciens en dehors des tournées. Un total de 71 questions ou demandes ont été adressées aux pharmaciens des trois secteurs cliniques. Il faut noter qu'avant la réorganisation des soins à l'IUCPQ-UL, ces trois secteurs n'étaient pas couverts par un pharmacien. Il y a tout lieu de croire que certaines demandes n'étaient pas faites et que d'autres étaient adressées aux pharmaciens à la validation des ordonnances.

Discussion

Cette étude décrit les interventions pharmaceutiques réalisées selon le nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL dans les secteurs de médecine interne, de cardiologie et de pneumologie. L'étude de l'impact clinique et de la nature des interventions effectuées aide à décrire le modèle mis en place et à l'améliorer au besoin. Un objectif secondaire de l'étude actuelle visait à la comparer avec celle effectuée en 2018, soit l'étude qui étudiait le rôle traditionnel du pharmacien à l'IUCPQ-UL (sans système de priorisation des patients).

Impact clinique des interventions

Dans l'étude de 2018 portant sur le modèle traditionnel, seulement 11 % des interventions effectuées en cardiologie et en médecine interne avaient un impact clinique majeur, comparativement à 31 % dans l'étude actuelle¹⁴. Dans l'étude de 2018 en pneumologie, 6 % des interventions effectuées avaient un impact clinique majeur et ce résultat s'élève à 13 % dans la présente étude¹⁵. Les données récoltées sur la pneumologie avaient été analysées séparément étant donné l'utilisation d'un modèle plus hybride que traditionnel (une certaine priorisation des patients avait eu lieu, elle se situait à mi-chemin entre celle préconisée par le nouveau modèle d'offre de soins et l'absence de priorisation de l'ancien modèle). Dans l'étude de 2018, l'impact clinique de 46 % des interventions était qualifié de significatif, comparativement à 55 % dans la présente étude pour la cardiologie et la médecine interne¹⁵. Pour la pneumologie, l'impact clinique de 54 % des interventions était qualifié de significatif dans l'étude de 2018 comparativement à 61 % dans la présente étude¹⁵. Puis dans l'étude de 2018, l'impact clinique d'une bonne proportion des interventions en cardiologie et médecine interne, soit 38 %, était qualifié de mineur tandis que dans la présente étude ce nombre a baissé à 15 %¹⁵. Pour la pneumologie, l'impact clinique de 30 % des interventions selon l'étude de 2018 était qualifié de mineur, comparativement à seulement 25 % dans la présente étude¹⁵.

Tableau II. Nature des actes pharmaceutiques exécutés en cardiologie, médecine interne et pneumologie

Nature de l'acte	Actes réalisés en cardiologie ^a	Actes réalisés en pneumologie ^b	Actes réalisés en médecine interne ^b
Histoire médicamenteuse, <i>n</i> (%)	5 (3)	2 (2)	1 (2)
Évaluation/opinion pharmaceutique, <i>n</i> (%)	85 (54)	36 (43)	33 (69)
Ajustement de la thérapie, <i>n</i> (%)	19 (12)	13 (16)	3 (6)
Surveillance de la thérapie, <i>n</i> (%)	28 (18)	22 (27)	3 (6)
BCM, <i>n</i> (%)	14 (9)	7 (8)	4 (8)
Liaison pharmaceutique, <i>n</i> (%)	4 (3)	2 (2)	3 (6)
Initiation de la pharmacothérapie, <i>n</i> (%)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Intervention auprès de l'usager, <i>n</i> (%)	2 (1)	1 (1)	1 (2)
Total, <i>n</i> (%)	159 (101)	83 (99)	48 (99)

Abréviation : BCM : bilan comparatif des médicaments

^aLa somme des pourcentages totalise 101 % et non 100 % en raison de l'arrondissement des décimales

^bLa somme des pourcentages totalise 99 % et non 100 % en raison de l'arrondissement des décimales

Tableau III. Nature des problèmes pharmacothérapeutiques à l'origine des interventions aux unités de médecine interne, de cardiologie et de pneumologie

Nature de l'acte	Interventions en cardiologie	Interventions en pneumologie	Interventions en médecine interne ^a
Dose trop élevée d'un médicament à index thérapeutique étroit, <i>n</i> (%)	1 (1)	4 (5)	3 (6)
Dose trop élevée d'un médicament à index thérapeutique normal, <i>n</i> (%)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
Dose trop faible d'un médicament, <i>n</i> (%)	5 (3)	4 (5)	3 (6)
Voie d'administration / formulation inappropriée, <i>n</i> (%)	10 (6)	12 (15)	4 (8)
Précaution / contre-indication à l'emploi, <i>n</i> (%)	31 (19)	10 (12)	8 (17)
Interactions médicamenteuses, <i>n</i> (%)	15 (9)	4 (5)	5 (10)
Prise d'un médicament sans indication médicale valable, <i>n</i> (%)	12 (8)	2 (2)	4 (8)
Omission d'un médicament, <i>n</i> (%)	21 (13)	6 (7)	9 (19)
Heure d'administration inadéquate, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Allergies / intolérances, <i>n</i> (%)	3 (2)	2 (2)	0 (0)
Nécessité d'effectuer un suivi de la thérapie, <i>n</i> (%)	17 (11)	25 (30)	5 (10)
Autres interventions à des fins d'optimisation de la thérapie, <i>n</i> (%)	28 (18)	9 (11)	5 (10)
Inobservance, <i>n</i> (%)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Réponse à une question de l'équipe traitante, <i>n</i> (%)	11 (7)	5 (6)	1 (2)
Conseils aux patients, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total, <i>n</i> (%) :	159 (100)	83 (100)	48 (98)

^aLa somme des pourcentages totalise 98 % et non 100 % en raison de l'arrondissement des décimales

Ainsi, selon l'étude actuelle, avec le nouveau modèle de soins pharmaceutiques, les pharmaciens font plus d'interventions dont l'impact clinique est significatif et majeur et moins d'interventions dont l'impact clinique est mineur. En effet, dans le modèle traditionnel, on note une prépondérance d'interventions dont l'impact clinique est qualifié de mineur ou de significatif et une proportion modeste des interventions catégorisées comme ayant un impact clinique majeur¹⁵. Les résultats actuels concordent avec ce qui avait été observé dans l'étude de 2018, où les auteurs avaient également abordé la répartition des interventions selon leur impact clinique avec le nouveau modèle d'offre de soins¹⁵. De plus, un plus grand nombre d'interventions pharmaceutiques ont été effectuées dans la présente étude, soit 290 interventions comparativement à 200 dans l'étude de 2018, et ce, pendant une durée de collecte similaire. Dans l'étude de 2018, les pharmaciens étaient présents entre 8 heures et 16 heures à l'unité de soins pendant huit jours en médecine interne, neuf jours en cardiologie et dix jours en pneumologie, soit un total de 216 heures de présence à l'étage. Les auteurs avaient constaté un rapport d'environ une intervention par heure de travail¹⁵. Dans l'étude actuelle, un plus grand nombre d'interventions ont été effectuées (290), malgré un nombre plus faible d'heures de présence à l'étage (145 c. 216 heures). L'étude actuelle a constaté un rapport d'environ deux interventions par heure de travail, soit deux fois plus qu'avec le modèle traditionnel. Avant 2016, aucun pharmacien n'était présent aux unités de soins prises en compte dans l'étude. Étant donné le grand nombre de patients hospitalisés dans ces secteurs et les effectifs restreints, l'utilisation du modèle traditionnel de soins pharmaceutiques se révèle peu réaliste,

Tableau IV. Nombre de demandes des autres professionnels de la santé adressées au pharmacien selon le secteur clinique

Secteur clinique	Nombre de demandes/questions
Cardiologie, <i>n</i>	37
Équipe médicale, <i>n</i> ^a	26
Personnel infirmier, <i>n</i>	2
Pharmacien d'un autre secteur, <i>n</i>	7
Autres professionnels, <i>n</i> ^b	2
Pneumologie, <i>n</i>	24
Équipe médicale, <i>n</i> ^a	12
Personnel infirmier, <i>n</i>	6
Pharmacien d'un autre secteur, <i>n</i>	4
Autres professionnels, <i>n</i> ^b	2
Médecine interne, <i>n</i>	10
Équipe médicale, <i>n</i> ^a	4
Personnel infirmier, <i>n</i>	1
Pharmacien d'un autre secteur, <i>n</i>	5
Autres professionnels, <i>n</i> ^b	0

^aY compris les résidents et les externes en médecine et les médecins

^bY compris les dentistes, nutritionnistes, ergothérapeutes, inhalothérapeutes et physiothérapeutes

puisque un pharmacien suit environ 20 patients par jour. Avec le nouveau modèle à l'IUCPQ-UL, le pharmacien est responsable d'un plus grand nombre de patients. L'article de Carlson et coll. corrobore le fait que les pharmaciens peuvent suivre un nombre plus grand de patients dans un système de priorisation de patients¹¹. Les résultats de l'étude actuelle démontrent que la priorisation des soins pharmaceutiques entraîne une utilisation judicieuse et optimale des services du pharmacien, particulièrement dans un contexte de rareté des ressources. Il serait intéressant d'évaluer les critères de vulnérabilité qui conduisent au plus grand nombre d'interventions et à celles ayant le plus grand impact clinique. De plus, d'autres recherches similaires à cette étude devraient être effectuées dans les autres secteurs cliniques.

Bien qu'il y ait toujours place à l'amélioration et que les offres de soins n'en sont qu'à leur début, les résultats démontrent que les critères de vulnérabilité établis cernent bien les patients vulnérables, étant donné l'impact clinique des interventions effectuées par les pharmaciens. D'ailleurs, les critères de priorisation définis dans la littérature sont très similaires à ceux du nouveau modèle d'offre de soins de l'IUCPQ-UL^{9-12,16-19}. Le nombre de médicaments pris par un patient n'est pas un critère franc de l'offre de soins pharmaceutiques actuelle. La littérature semble d'avis qu'un patient prenant plusieurs médicaments est exposé à un risque plus élevé de problèmes liés à sa pharmacothérapie^{9,10,13,28,29}. Le nombre de médicaments à partir duquel le patient est davantage exposé à ce risque varie selon les sources, mais pourrait se situer entre quatre et cinq^{13,30}. Selon l'étude de Germain et coll., les patients se présentant à l'urgence de l'IUCPQ-UL prennent en moyenne 9,4 médicaments, ce qui démontre en partie la lourdeur et la vulnérabilité des patients et, par le fait même, la difficulté d'en faire un critère dans l'offre de soins³¹. Par ailleurs, les caractéristiques des patients de la présente étude sont semblables à celles de l'étude menée en 2018¹⁵. Il est intéressant de noter que la durée moyenne de séjour à l'IUCPQ-UL est de 6,2 jours³². Dans la présente étude, la durée moyenne de l'hospitalisation était de 14 jours avec un très grand écart type. Ceci s'explique probablement par le fait qu'avec les nouvelles offres de soins pharmaceutiques, les pharmaciens ciblent les patients les plus vulnérables et donc les plus malades.

On remarque que certaines interventions faites par les pharmaciens ne sont pas issues de l'offre de soins pharmaceutiques en vigueur. En effet, lorsque le pharmacien analyse un dossier, il peut procéder à une analyse globale et trouver d'autres problèmes pharmacothérapeutiques. Par exemple, en médecine interne, le pharmacien avait peu de patients vulnérables ciblés et il prenait le temps d'analyser la pharmacothérapie globale du patient. L'étude démontre que ces interventions ne sont pas moins importantes pour les patients vulnérables, étant donné que l'impact clinique de la majorité d'entre elles était qualifié de significatif ou de majeur. En cardiologie et en pneumologie, le pharmacien a plusieurs patients vulnérables ciblés et il procède généralement à une analyse plus sommaire de la pharmacothérapie en fonction de la raison de la consultation ou du critère de vulnérabilité ciblé. Certains patients ciblés admis à l'IUCPQ-UL bénéficient de cette évaluation initiale globale de la pharmacothérapie, comme en greffe, en gériatrie, aux soins intensifs respiratoires, en chirurgie

bariatrique et en oncologie. Dans les secteurs comme la pneumologie, la cardiologie, la chirurgie cardiaque et la chirurgie thoracique, le pharmacien a à sa charge davantage de patients et il ne peut effectuer une analyse globale de la pharmacothérapie de chaque patient. Ceci est sans doute un bon indicateur de la nécessité d'ajouter davantage de ressources pharmaciens dans ces secteurs. Il serait intéressant d'évaluer, dans un autre projet de recherche, la différence du nombre d'interventions effectuées selon que l'évaluation initiale de la pharmacothérapie est globale ou ciblée en fonction du critère de vulnérabilité ou de la demande de consultation.

Nature des actes pharmaceutiques

Dans la présente étude, les actes pharmaceutiques les plus courants étaient l'évaluation ou l'opinion pharmaceutique, la surveillance de la thérapie et l'ajustement de la thérapie. Dans l'étude de 2018, avec le modèle de soins traditionnel, les principaux actes effectués étaient l'évaluation ou l'opinion pharmaceutique, la surveillance de la thérapie et l'histoire médicamenteuse¹⁵. Tout comme l'étude de 2018 l'avait mentionné, le modèle de soins pharmaceutiques en place favorise une plus grande proportion d'interventions associées à l'ajustement et à la surveillance de la thérapie comparativement à la réalisation d'histoires médicamenteuses¹⁵. Avec la nouvelle offre de soins, le pharmacien ne fait pas systématiquement l'histoire médicamenteuse de tous les patients ciblés. Ces dernières sont réalisées selon des critères établis, le jugement du pharmacien ou à la suite d'une demande d'un membre de l'équipe traitante ou d'un collègue pharmacien. Dans l'étude de 2018, 15 des 56 interventions réalisées, qui n'auraient pas été couvertes avec la nouvelle offre de soins, étaient issues de l'histoire médicamenteuse, mais l'impact thérapeutique d'aucune d'entre elles n'était majeur¹⁵. Dans l'étude actuelle, huit interventions étaient issues d'une histoire médicamenteuse. L'impact thérapeutique de trois d'entre elles était qualifié de majeur. Moins d'histoires médicamenteuses sont réalisées avec le nouveau modèle d'offre de soins. Même si des problèmes pharmacothérapeutiques peuvent être déterminés lors d'une histoire médicamenteuse, la littérature scientifique ne semble pas claire sur la nécessité de réaliser systématiquement des histoires médicamenteuses pour tous les patients, étant donné les ressources pharmaciens souvent limitées¹⁶. Il serait intéressant d'étudier quels patients bénéficient réellement d'interventions significatives de la part du pharmacien à la suite d'une histoire médicamenteuse et ensuite de tenter de déterminer des critères de vulnérabilité pour cibler les patients pour lesquels une histoire médicamenteuse devrait être effectuée.

Près de la totalité des patients admis à l'IUCPQ-UL disposent d'un BCM à l'admission (taux réalisation moyen : 95 %). Les assistants techniques en pharmacie (ATP) le réalisent de façon systématique. Le pharmacien du secteur clinique valide la saisie des données de ces BCM et décèle les divergences. Il intervient au besoin auprès de l'utilisateur et corrige les divergences. Dans cette étude, les pharmaciens cliniciens n'ont pas validé l'ensemble des BCM réalisés pour les usagers de leur secteur, car les pharmaciens à la validation des ordonnances en font aussi. Toutefois, si le pharmacien à la validation des ordonnances constate une

divergence, il contacte le clinicien du secteur. Ainsi, 9 % (25/290) des interventions réalisées étaient liées au BCM. Dans l'étude de 2018, les pharmaciens cliniciens validaient tous les BCM des patients de leur secteur et environ 5 % (9/207) des interventions étaient liées au BCM¹⁵. Ces résultats semblent démontrer que le modèle actuel en place, où les pharmaciens des secteurs cliniques ne valident pas tous les BCM de leurs propres patients, n'influence pas le nombre d'interventions pharmaceutiques qu'ils réalisent. Par contre, l'étude n'était pas structurée pour évaluer cet enjeu.

L'acte d'initier une pharmacothérapie a été effectué dans deux cas seulement. Ceci peut s'expliquer par le fait que la présence des pharmaciens dans ces secteurs est particulièrement récente et que les pharmaciens préconisent souvent la discussion avec l'équipe.

L'antibiogouvernance est intégrée dans toutes les offres de soins à titre de critère systématique de prise en charge. Ainsi, chaque pharmacien est responsable d'en assurer le suivi pour les patients de son secteur. Il n'est pas possible de mentionner spécifiquement le nombre ni la description des interventions faites en fonction de l'antibiogouvernance, puisque l'étude n'a pas été prévue en ce sens. Une autre étude répondant à cette question sera publiée sous peu.

Nature des problèmes pharmacothérapeutiques

L'étude de 2018 mentionne que l'une des faiblesses du modèle actuel d'offre de soins pharmaceutiques réside dans le fait qu'il ne favorise pas la détection de l'inobservance. En effet, si on réalise un faible nombre d'histoires médicamenteuses, il est difficile de détecter l'inobservance. Seules deux interventions concernaient l'inobservance. Actuellement, la validation des BCM par les pharmaciens permet de déceler les inobservances probables. En cardiologie, on constate qu'une plus grande proportion (12/290) d'interventions était liée à la prise de médicaments sans indication valable. L'étude menée en 2018 avait entre autres démontré un bon nombre d'interventions dues à la prise d'acide acétylsalicylique sans indication valable. Les pharmaciens y sont davantage conscientisés¹⁵.

Tournées médicales et demandes adressées au pharmacien

Avec le nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques dans les secteurs étudiés, le pharmacien ne participe pas systématiquement aux tournées médicales. Dans l'étude de 2018, seulement 10 % des interventions pharmaceutiques avaient été effectuées dans le cadre de la tournée médicale¹⁵. La plupart des interventions avaient un impact clinique mineur à significatif. Il importe de rappeler que la tournée médicale dans ces secteurs supposerait une implication quotidienne du pharmacien pendant près de deux heures pour 20 à 25 lits et qu'elle n'est pas structurée de manière à optimiser le temps du pharmacien, ce qui est peu compatible avec le modèle de soins instauré. Dans l'étude actuelle, 71 demandes ont été adressées aux pharmaciens des secteurs étudiés, malgré qu'ils ne soient pas présents lors des tournées médicales.

Forces et limites de l'étude

La pharmacienne qui recueillait les données était aussi celle qui posait les actes pharmaceutiques cliniques en

médecine interne, étant donné le faible temps de présence nécessaire à l'étage. C'était cette même pharmacienne qui collectait les données pour le secteur de la cardiologie et de la pneumologie, mais ce n'était pas elle qui posait les actes cliniques. Ceci permettait aux pharmaciens présents à l'étage de se consacrer entièrement à leurs tâches cliniques comme d'habitude. Une pharmacienne de l'établissement n'ayant pas participé à la collecte de données évaluait d'un point de vue externe les impacts cliniques associés à chacun des actes. Cette pharmacienne était la même que dans l'étude réalisée en 2018, ce qui favorise la comparaison des deux études et la validité de la présente étude. L'outil utilisé pour déterminer les impacts des interventions est le même que celui de l'étude antérieure, ce qui rend possible une meilleure comparaison des deux études. Il aurait peut-être été souhaitable de recourir à un pharmacien n'œuvrant pas au sein de l'établissement pour la classification de l'impact clinique des interventions effectuées.

Parmi les limites, mentionnons aussi la présence de deux pharmaciens différents pendant la durée de l'étude dans le secteur de la cardiologie et celui de la pneumologie. Ainsi, malgré une offre de soins claire et définie, des différences existent entre les pharmaciens quant à leur degré d'engagement dans l'examen des dossiers. Par exemple, il est possible que certains s'en tiennent aux interventions directement liées aux critères de vulnérabilité, tandis que d'autres tentent de préconiser une analyse plus globale malgré la grande charge de travail. L'étude n'a pas évalué si, concrètement, la nouvelle offre de soins pharmaceutiques procure la rapidité d'action qu'elle promet, c'est-à-dire une analyse de dossier en 24 heures pour les patients ayant des critères systématiques, en moins de 48 heures pour les patients devant être vus de façon prioritaire et en moins de 72 heures pour les autres patients ciblés.

Conclusion

Il est rassurant de constater que la majorité des interventions effectuées avec la nouvelle offre de soins ont un impact clinique significatif et majeur. De plus, cette étude démontre que l'offre de soins actuelle permet d'effectuer davantage d'interventions en une heure comparativement au modèle de soins pharmaceutiques traditionnel. Le nouveau modèle d'offre de soins implique que tous les secteurs cliniques bénéficient de la présence d'un pharmacien et favorise une priorisation des soins basée sur l'identification des patients les plus vulnérables et les plus exposés au risque de présenter des problèmes liés à la pharmacothérapie. Comme le pharmacien prend en charge tous les aspects de la pharmacothérapie des patients, y compris le BCM, l'ATIVAD, l'antibiogouvernance et l'analyse des demandes d'utilisation de médicaments hors formulaire, sa présence à l'étage devient incontournable. Il sera pertinent d'évaluer par la suite la proportion de patients ciblés par l'offre de soins qui ont été vus par le pharmacien et les délais de prise en charge. Il serait aussi intéressant d'étudier la différence entre une analyse ciblée et une analyse plus globale sur les interventions effectuées. Ces résultats permettront d'établir un plan d'effectifs précis et de justifier l'ajout de ressources dans certains secteurs, tels la cardiologie et la pneumologie où le pharmacien a actuellement un trop grand nombre de lits à couvrir. Étant donné cet aspect et dans l'optique

où le Département cherche à améliorer constamment ses pratiques, ce dernier aurait probablement avantage à travailler sur l'implantation d'un système de score clinique intégré à un logiciel, qui priorise plus précisément les interventions. Cette étude aura permis de valider un nouveau modèle d'offre de soins basé sur une priorisation des patients, qui n'a pas encore été étudié au Québec.

Annexe

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

Références

1. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Plan stratégique du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2015-2020. Québec: Bibliothèque et Archives nationales du Québec; 2017. p. 33.
2. Vérificateur général du Québec. Rapport du Vérificateur général du Québec à l'Assemblée nationale pour l'année 2014-2015: Vérification de l'optimisation des ressources printemps 2014. Québec 2014. p. 292.
3. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Recommandations sur la pratique de la pharmacie en établissement de santé, axe 1: soins pharmaceutiques. Montréal 2018. 77 p.
4. Ordre des pharmaciens du Québec. Guide des soins et services en centre hospitalier. [en ligne] http://www.opq.org/doc/media/597_38_fr-ca_0_guide_ch.pdf (site visité le 17 septembre 2019).
5. Scott IA, Gray LC, Martin JH, Mitchell CA. Minimizing inappropriate medications in older populations: a 10-step conceptual framework. *Am J Med* 2012;125:529-37.
6. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Améliorer la prévention des chutes et incidents liés à la médication : De la stratégie à l'action. Volet : incidents et accidents liés à la médication. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-001093/> (site visité le 10 septembre 2019).
7. Wimmer BC, Bell JS, Fastborn J, Wiese MD, Johnell K. Medication regimen complexity and polypharmacy as factors associated with all-cause mortality in older people: a population-based cohort study. *Ann Pharmacother* 2016; 5:89-95.
8. Ordre des pharmaciens du Québec. Liste : Critères permettant d'évaluer la vulnérabilité d'un patient. [en ligne] http://guide.standards.opq.org/files/documents/Liste_patient_vulnérable_risques.pdf (site visité le 10 septembre 2019).
9. Alshakrah MA, Steinke DT, Lewis PJ. Patient prioritization for pharmaceutical care in hospital: A systematic review of assessment tools. *Res Social Adm Pharm* 2019;6:767-79.
10. Hickson RP, Steinke DT, Skitterall C, Williams SD. Evaluation of a pharmaceutical assessment screening tool to measure patient acuity and prioritize pharmaceutical care in a UK hospital. *Eur J Hosp Pharm* 2016;24:74-9.
11. Carlson MK, Phelps PK. Use of an electronic clinical scoring system to prioritize patients medication-monitoring needs. *Am J Health-Syst Pharm* 2015;72:2032-34-38.
12. Falconer N, Nand S, Liow D, Jackson A, Seddon M. Development of an electronic patient prioritization tool for pharmacist interventions. *Am J Health-Syst Pharm* 2014;71:311-20.
13. Mongaret C, Quillet P, Vo TH, Aubert L, Fourgeaud M, Michelet-Huot E et coll. Predictive factors for clinically significant pharmacist interventions at hospital admission. *Medicine* 2018;97:9.
14. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P et coll. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011;173:676-82.
15. Racicot J, Plante-Proulx A, Taillon I, Pelletier-St-Pierre AA, Lacroix C. Évaluation des interventions du pharmacien dans trois secteurs cliniques différents (cardiologie, pneumologie et médecine interne) selon le modèle traditionnel et le modèle décrit dans la nouvelle offre de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL. *Pharmactuel* 2018;51:170-9.
16. Bush PW, Ashby DM, Guharoy R, Knoer S, Rough S, Stevenson JG et coll. Pharmacy practice model for academic medical centers. *Am J Health-Syst Pharm* 2010;67:1856-61.
17. Bruchet N, Loewen P, de Lemos J. Improving the quality of clinical pharmacy services: a process to identify and capture high-value « quality actions ». *Can J Hosp Pharm* 2011;64:42-7.
18. Loewen P, de Lemos J, Woo S. Clinician-driven value scoring to prioritise quality actions: a study of general medicine hospital pharmacists. *J Pharm Health Serv Res* 2014;5:103-8.
19. The Society of Hospital Pharmacists of Australia. Standards of practice for clinical pharmacy services: Chapter 8: Prioritising clinical pharmacy services. *J Pharm Pract Res* 2013;43:S30-1.
20. Blanchet M. Évaluation de l'impact clinique de la réalisation d'un bilan comparatif des médicaments au Centre hospitalier affilié universitaire de Québec. *Pharmactuel* 2010;43:188-95.
21. Poder T. Bilan comparatif des médicaments : des économies de coûts par patient sont-elles à attendre ? Note de synthèse. [en ligne] http://www.chus.qc.ca/fileadmin/doc_chus/Volet_academique_RUIS/ETMIS/2015/BCM_UETMIS-CHUS_2015-03-17.pdf (site visité le 17 septembre 2019).
22. Couture I, Blanchet M, Moreau-Rancourt ME. Évaluation de l'impact clinique de l'implantation du bilan comparatif des médicaments à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec. *Pharmactuel* 2011;44: 210-6.
23. Boivin É, Racicot J, Poirier P. Évaluation de la qualité des bilans comparatifs des médicaments réalisés pour les usagers admis à partir de l'urgence à l'IUCPQ-UL. *Pharmactuel* 2019;52:25-33.
24. Darbon F, Atkinson S, Bourassa É, Bédard P, Thibault M, Bussièrès JF. Enquête Québécoise sur la démarche du bilan comparative des médicaments. *Pharmactuel* 2019;52:110-20.
25. Gagnon I, Blanchet M, Hudon M, Méthot J. Évaluation de l'impact clinique potentiel de l'amorce d'un processus de réalisation des bilans comparatifs des médicaments à la clinique préopératoire de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus. *Pharmactuel* 2018;51:227-36.
26. Overhage M, Lukes A. Practical, reliable comprehensive method for characterizing pharmacists' clinical activities. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:2444-50.
27. Pippins J, Gandhi TK, Hamann C, Ndumele CD, Labonville SA, Diedrichsen EK et coll. Classifying and predicting errors of inpatient medication reconciliation. *J Gen Intern Med* 2008;23:1414-22.
28. Patel TK, Patel PB. Incidence of adverse drug reactions in indian hospitals: a systematic review of prospective studies. *Curr Dur Saf* 2016;11: 128-36.
29. Wu C, Bell CM, Wodchis WP. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study. *Drug Saf* 2012;35:769-81.
30. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2001;38:666-71.
31. Germain M, Tremblay C, Bernard-Genest M, Méthot J. Gestion et prévention des événements indésirables liés aux médicaments à l'urgence de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (IUCPQ-UL) : Retombées de la participation du pharmacien. *Pharmactuel* 2018;51:24-34.
32. Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval. Rapport annuel de gestion 2018-2019. [en ligne] <http://iucpq.qc.ca/fr/institut/documents-institutionnels/rapport-annuel-de-gestion> (site visité le 4 octobre 2019).

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Abstract

Objectives: A new model of offering pharmaceutical care based on patient prioritization according to vulnerability criteria was put in place at the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (IUCPQ-UL). This study is the sequel to the one published in 2018, which was aimed at comparing this model with the conventional one (in which patient priority ranking is not a consideration). The objective of this study is to describe the interventions performed under the new model of pharmaceutical care.

Method: Pharmaceutical care, as described in the offers, was dispensed for 10 days in three clinical care units. The patients targeted by the new model were selected on the basis of established vulnerability criteria or a particular clinical situation (evaluation requested by the care team or at the pharmacist's discretion). The interventions performed were categorized according to their clinical impact.

Results: The pharmacists performed 290 interventions among 207 patients. Close to 57% (164/290) of them were categorized as having had a significant clinical impact, 26% (75/290) a major clinical impact, and 18% (51/290) a minor clinical impact.

Conclusion: The model of offering pharmaceutical care instituted at the IUCPQ-UL targets, for the most part, interventions that have a major or significant clinical impact. The execution of the offer of care, including patient priority ranking, requires the presence of a pharmacist in all of the institution's clinical care units and leads to the judicious use of the expertise of this specialist in medications.

Keywords: Interventions, offer of pharmaceutical care, prioritization

Utilisation d'un agenda électronique à partir du dossier pharmacologique pour assurer le suivi clinique des interventions effectuées par les pharmaciens

Julie Racicot^{1,3}, B.Pharm., M.Sc., Elaine Lemieux⁴, Julie Boisvert¹, B.Pharm., M.Sc., Isabelle Taillon^{1,5,6}, B.Pharm., M.Sc., FOPQ

¹Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada;

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

³Chef du département de pharmacie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁴Candidate au Pharm.D. au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁵Professeure agrégée de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁶Chef adjointe du département de pharmacie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 4 octobre 2019; Accepté après révision par les pairs le 31 janvier 2020

Résumé

Objectif : Présenter un outil de communication entre les pharmaciens dans un centre hospitalier universitaire québécois pour assurer la surveillance de la thérapie médicamenteuse et des interventions qu'ils effectuent.

Description de la problématique : Le pharmacien est responsable d'assurer la surveillance de la thérapie médicamenteuse et le suivi de ses interventions. Le contexte hospitalier implique que cette responsabilité soit nécessairement partagée entre les pharmaciens pratiquant dans le même établissement. Une méthode de communication efficace, garantissant le suivi des interventions des pharmaciens, doit être instaurée et appliquée afin de répondre non seulement aux exigences légales mais également d'assurer des soins pharmaceutiques sécuritaires.

Résolution de la problématique : Les pharmaciens utilisent l'outil Dossier clinique (DC) du logiciel GesphaRx^{MD} comme agenda électronique, autant aux unités de soins qu'à la validation des ordonnances. Ce dossier clinique sert donc au suivi des interventions qu'effectue le pharmacien, relatives en particulier à la Loi 41, et aux suivis systématiques requis selon l'offre de soins et services pharmaceutiques en vigueur à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval.

Conclusion : Dans un établissement de santé comportant plusieurs lits et où plusieurs pharmaciens sont appelés à intervenir auprès des patients, il est impératif de se doter d'outils électroniques pour assurer le suivi sécuritaire des patients en tout temps et optimiser la communication entre les pharmaciens.

Mots clés : Agenda électronique, communication, Loi 41, pharmaciens, suivi

Introduction

L'exercice de la pharmacie consiste à évaluer et à assurer l'usage approprié des médicaments afin, notamment, de détecter et de prévenir les problèmes liés à la pharmacothérapie, ainsi qu'à préparer, à conserver et à remettre des médicaments dans le but de maintenir ou de rétablir la santé¹. Afin de permettre au pharmacien de s'acquitter de sa mission, plusieurs activités lui sont réservées. Parmi celles-ci, on note la surveillance de la thérapie médicamenteuse, une activité qui s'exerce en toute autonomie et dont le pharmacien a la responsabilité. De plus, la pratique de la pharmacie a évolué depuis l'entrée en vigueur en 2015 du projet de loi 41, qui porte le nom officiel de « Loi modifiant la Loi sur la pharmacie »^{1,2}. Le respect des

critères exigés par la Loi, en particulier concernant le suivi clinique des interventions effectuées par les pharmaciens, impose une révision des méthodes de travail dans les établissements. Le contexte hospitalier implique que cette responsabilité soit partagée entre les pharmaciens pratiquant dans le même établissement. Il est donc impératif qu'une méthode de communication efficace, garantissant le suivi des interventions des pharmaciens, soit instaurée et appliquée afin de répondre non seulement aux exigences légales mais également d'assurer des soins pharmaceutiques sécuritaires.

Description de la problématique

L'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (IUCPQ-UL) est un établissement de

santé de 325 lits qui offre des soins et des services spécialisés et ultraspécialisés en cardiologie, en pneumologie et en chirurgie de l'obésité. Les soins et services pharmaceutiques reposent sur plus de 20 pharmaciens qui sont répartis à la validation des ordonnances et dans toutes les unités de soins. La réalité oblige parfois à faire des changements d'horaire et une rotation des pharmaciens dans les unités de soins lors d'absences ou dans d'autres situations. Ces différents facteurs ne doivent donc pas affecter la qualité des suivis liés aux interventions des pharmaciens. La responsabilité professionnelle de la continuité des soins doit en effet persister en l'absence du pharmacien clinicien ou dans le cas d'un transfert du patient dans une autre unité de soins. D'ailleurs, selon l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, le chef du département de pharmacie doit élaborer une procédure entourant le suivi des interventions et la continuité des soins à l'intérieur du département³. Cette procédure doit tenir compte des mouvements du patient, de son admission à son congé de l'hôpital. Cette procédure de suivi des interventions prend en considération la responsabilité professionnelle inhérente au suivi de l'ajustement de la pharmacothérapie, de la prescription d'un médicament ou d'une analyse de laboratoire³. Une procédure a été mise en place à l'IUCPQ-UL pour éviter une rupture dans la continuité des soins, particulièrement le suivi des interventions effectuées par les pharmaciens, notamment dans le contexte de la Loi 41.

Le défi consiste à trouver un outil simple, efficace et sécuritaire pour assurer la communication des interventions effectuées par le pharmacien à la validation des ordonnances et celles effectuées par les pharmaciens cliniciens à l'unité de soins et vice versa. Un très faible nombre de publications dans la littérature scientifique traitent des outils en place pour assurer la surveillance de la thérapie et le suivi des interventions par les pharmaciens en milieu hospitalier.

Une analyse objective portant sur l'utilisation d'un système de surveillance clinique en pharmacie (PCSS^{MD}) a été publiée en 2015⁴. Les auteurs présentent une étude rétrospective dans laquelle les communications des interventions et notes des pharmaciens ont été analysées durant un an dans un centre médical de Boston où travaillent plus de 80 pharmaciens. Les résultats démontrent que l'implantation d'un tel système améliore la pratique clinique des pharmaciens, la rédaction de notes et la communication départementale. Le système PCSS^{MD} sert, entre autres, d'outil de communication dans le secteur de la distribution, mais les pharmaciens recommandent aussi son utilisation dans le cadre de la réalisation de leurs activités cliniques. Le système PCSS^{MD} est intégré aux différents logiciels utilisés dans le centre hospitalier et génère des alertes basées sur des algorithmes. PCSS^{MD} permet de documenter 33 actions cliniques, telles que la vérification, l'ajout, la modification, la suspension, le passage de l'administration par voie intraveineuse à la voie orale, la prévention et autres. Les notes cliniques peuvent être générées pour un patient spécifique et une fonction fournit un rappel aux autres membres de l'équipe de pharmacie. Ce système permet donc un suivi pharmaceutique adéquat et adapté aux différentes situations. Les notes de suivis représentent 61 % de l'ensemble des notes consignées par les pharmaciens. L'analyse présente plus de 17 000 interventions documentées au cours de l'année et 6000 notes de communication entre les pharmaciens. Enfin, cette étude

démontre que ce système favorise la continuité des soins et la transmission électronique des notes d'intervention. Toutefois, les auteurs ne présentent pas de résultats cliniques évaluant l'impact de l'implantation du système PCSS^{MD}. Par ailleurs, l'article discute d'une autre analyse ayant été effectuée en 2013 avec le système PCSS^{MD}, qui a démontré qu'à la suite de l'implantation de ce système, il y a eu une augmentation des interventions des pharmaciens, engendrant une économie annuelle de près de 1 500 000 \$⁵.

Un second article publié en 2016 discute d'un outil d'intervention utilisé pour faciliter la communication dans l'équipe de soins, soit le dossier santé électronique⁶. Cette analyse est toutefois effectuée uniquement auprès de six cliniques ambulatoires, au National Cancer Institute Comprehensive Cancer Center. Les auteurs discutent d'un système qui permet l'ajout d'une date de suivi aux communications d'interventions, ce qui permet une économie de temps pour les pharmaciens.

À ce jour, il existe très peu de publications sur ce sujet dans la littérature scientifique. Cependant, les quelques études existantes présentent les avantages d'un outil de communication efficace pour assurer le suivi des interventions en pharmacie. De plus, les lacunes discutées dans ces publications permettent le développement d'un système amélioré et plus performant.

Résolution de la problématique

À l'IUCPQ-UL, GesphaRx^{MD} est le système d'information actuellement utilisé pour la validation des ordonnances. L'outil Dossier clinique (DC) de ce logiciel est utilisé comme agenda électronique et représente une solution simple à la problématique liée au suivi des interventions pharmacologiques. L'ensemble des pharmaciens l'utilisent comme outil de travail quotidien, autant aux unités de soins qu'à la validation des ordonnances. Cet agenda électronique sert donc au suivi des interventions effectuées par le pharmacien, particulièrement celles concernant la Loi 41 ainsi qu'aux suivis systématiques requis selon l'offre de soins et services pharmaceutiques en vigueur à l'IUCPQ-UL.

Lorsqu'une intervention pharmacologique est nécessaire auprès d'un patient et qu'elle nécessite un suivi, le pharmacien rédige sa note dans la section « Dossier clinique » du logiciel GesphaRx^{MD} et peut l'imprimer sur un formulaire d'ordonnance ou de note d'évolution pour la déposer ensuite au dossier médical. Afin que chaque secteur clinique ait son propre agenda, un code d'intervention distinct a été créé pour chaque secteur (ex. : PHARMACIE GÉRIATRIE). Ainsi, lors de la création de la note qui nécessite un suivi, le pharmacien sélectionne le code qui correspond au secteur clinique où le suivi doit être effectué ainsi que la date du suivi requis. Chaque jour, les pharmaciens de chacun des secteurs cliniques consultent l'agenda de leur secteur et assurent les suivis requis. Lorsque le pharmacien effectue le suivi, il doit ajouter un complément à la note afin de décrire son intervention et peut imprimer la nouvelle note et la verser au dossier si nécessaire. Il pourra générer un autre suivi s'il juge pertinent de le faire ou simplement cesser l'intervention si aucun autre suivi n'est requis. La fin de semaine et les jours fériés, le pharmacien à la validation des ordonnances assure les suivis prévus à l'agenda de l'ensemble des secteurs cliniques. De plus, en cas d'absence

ponctuelle d'un pharmacien, un collègue devra assurer les suivis prévus à l'agenda de ce secteur. Ce système assure donc un suivi quotidien des interventions effectuées par les pharmaciens et des patients qui correspondent aux critères de prise en charge systématique, même les fins de semaine, les jours fériés et lors d'absence ponctuelle d'un pharmacien dans un secteur clinique.

Afin de répondre aux besoins liés au suivi quotidien de l'ensemble des patients, les pharmaciens utilisent un autre outil du dossier pharmacologique GesphaRx^{MD}. Ils recourent aux champs « Diagnostic » et « Remarque » sous l'onglet « Informations complémentaires » pour indiquer des informations appropriées au suivi des patients. La raison d'admission, les critères de vulnérabilité de prise en charge et les interventions effectuées y sont notamment inscrits. L'état du bilan comparatif du médicament (BCM) à l'admission (réalisé ou non) y figure également. Ces informations constituent en quelque sorte le plan de soins pendant l'hospitalisation. Toutefois, l'espace pour y indiquer les informations étant très limité, le pharmacien peut rédiger une note plus détaillée dans la section « Dossier clinique » et y faire référence dans l'outil de suivi. Cette note constitue davantage un outil de communication entre pharmaciens pour la prise en charge du patient. Elle n'est pas destinée à être versée au dossier et aucune date de suivi n'y est associée. Bien que l'espace soit limité dans la section « Informations complémentaires », cet outil est bien apprécié des pharmaciens, car ils peuvent visualiser sur un même rapport « Liste sommaire » toutes ces informations concernant les patients des lits sélectionnés. Le pharmacien se sert de ce rapport imprimé comme outil de suivi quotidien. Celui qui travaille à la validation des ordonnances peut aussi utiliser cet outil pour signaler un suivi moins urgent, qui sera vu le jour ouvrable suivant par le pharmacien clinicien. Toutefois, contrairement à l'agenda électronique, le pharmacien clinicien ne vérifie pas nécessairement cet outil en l'absence d'un pharmacien à une unité de soins ou les jours fériés et les fins de semaine.

Discussion

L'implantation de l'agenda électronique a permis d'assurer la qualité et surtout la sécurité des soins pharmaceutiques offerts aux patients admis à l'IUCPQ-UL. L'agenda électronique assure une prise en charge systématique des patients les plus vulnérables, identifiés à partir de l'offre de soins pharmaceutiques en vigueur. Il permet en outre un suivi des interventions effectuées par le pharmacien, particulièrement des actes relatifs à la Loi 41. Ainsi, les pharmaciens qui ajustent les ordonnances et qui prescrivent des analyses de laboratoire sont certains qu'un collègue réalisera le suivi de leurs interventions et qu'il prendra la relève en cas d'absence ponctuelle ou en fin de semaine. Cet ajustement de l'environnement de la pratique des pharmaciens offre un cadre sécuritaire et légal qui permet aux pharmaciens d'exercer pleinement les activités de la Loi 41.

L'utilisation quotidienne du rapport « Liste sommaire » où figurent les éléments de la section « Informations complémentaires » fournit un outil de suivi des patients

où figurent les principaux éléments du plan de soins pharmaceutiques de même que l'indication du statut du BCM (réalisé ou non). Toutefois, cet outil ne permet pas d'y indiquer des informations détaillées et ne constitue pas un plan de soins complet. L'implantation de ces deux outils de suivi a tout de même permis de rassembler toutes les informations relatives au suivi pharmacologique des patients au sein du dossier pharmacologique électronique. Les outils de suivi parallèles sur papier ont été abolis. Toutes les informations relatives au suivi des patients sont archivées au dossier pharmacologique et permettent des consultations ultérieures. Ces ajustements ont également permis d'uniformiser les moyens de communication entre les pharmaciens et même les interventions qui doivent être faites à partir de la validation des ordonnances et celles qui sont réalisées par les pharmaciens cliniciens.

Conclusion

Les pharmaciens ont la responsabilité légale d'assurer la surveillance de la thérapie et doivent assurer le suivi clinique des interventions qu'ils effectuent relativement aux activités qui leur sont réservées. Dans un établissement de santé comportant un grand nombre de lits et où plusieurs pharmaciens sont appelés à intervenir auprès des patients, il est impératif de se doter d'outils électroniques pour assurer le suivi sécuritaire des patients et optimiser la communication entre les pharmaciens. Le suivi de la thérapie doit pouvoir être assuré en tout temps par un collègue, même en l'absence du pharmacien qui a amorcé l'intervention. Il serait intéressant d'évaluer si l'implantation d'un agenda électronique entraîne un plus grand nombre d'interventions de la part des pharmaciens, notamment en relation avec la Loi 41 et si cet outil permet un meilleur suivi des interventions.

Il ne fait aucun doute qu'un tel outil de suivi sécurise le processus des soins pharmaceutiques. Les outils électroniques à la disposition des pharmaciens ne répondent toutefois pas exactement aux besoins et ne permettent pas l'élaboration et le suivi de plans de soins pharmaceutiques complets pour les patients pendant leur hospitalisation. Les pharmaciens œuvrant en établissement de santé au Québec ont besoin que des outils informatiques performants soient mis à leur disposition pour la prise en charge globale de la pharmacothérapie des patients pendant toute la durée de leur hospitalisation. Il y a tout lieu de croire qu'ainsi la qualité et la sécurité des soins et services pharmaceutiques au sein des établissements de santé québécois s'en trouveront améliorées.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Références

1. Publications Québec. Chapitre P-10 Loi sur la pharmacie. [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/P-10> (site visité le 23 septembre 2019).
2. Ordre des pharmaciens du Québec. Règlements mis en application depuis l'entrée en vigueur de la Loi 41. [en ligne] <https://www.opq.org/fr-CA/l-ordre/reglementation/> (site visité le 23 septembre 2019).
3. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Loi 41 Guide d'exercice pour les pharmaciens des établissements de santé du Québec. [en ligne] <https://www.apesquebec.org/sites/default/files/private/documentation/forfait/2016-02-23/20160224-eve-loi41-guide.pdf> (site visité le 23 septembre 2019).
4. Hohlfelder B, Stashek C, Anger KE, Szumita PM. Utilization of a pharmacy clinical surveillance system for pharmacist alerting and communication at a tertiary academic medical center. *J Med Syst* 2016;40:24.
5. Calloway S, Akilo HA, Bierman K. Impact of a clinical decision support system on pharmacy clinical interventions, documentation efforts, and costs. *Hosp Pharm* 2013;48:744-52.
6. Ganio M, Forrey R, Lopez B, Barreto J. Adapting an inpatient intervention tool to facilitate cross-encounter communication. *Am J Health Syst Pharm* 2016;73:627-9.

Abstract

Objective: To present a communication tool between the pharmacists at a Québec teaching hospital used to monitor drug therapy and to do a follow-up on the interventions they perform.

Problem description: A pharmacist is responsible for monitoring drug therapy and doing a follow-up on the interventions. The hospital context implies that this responsibility is necessarily shared between the pharmacists at a given facility. An effective means of communication that ensures the follow-up on pharmacists' interventions should be put in place and used, not only to meet the legal requirements, but also to ensure safe pharmaceutical care.

Problem resolution: The pharmacists are using the tool Dossier clinique (computerized clinical file) in the GesphaRx® software program as an electronic agenda, both in the care units and for validating medication orders. This clinical file is used for the follow-up on the pharmacist's interventions, in particular, those under Bill 41, and for the systematic follow-ups required under the current offer of pharmaceutical care and services at the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval.

Conclusion: At a health-care facility with many beds and where many pharmacists perform patient interventions, electronic tools are imperative for ensuring safe patient follow-ups at all times and for optimizing communication between the pharmacists.

Keywords: Bill 41, communication, electronic agenda, follow-up, pharmacists

CEFTOBIPROLE : ÉTUDE DE STABILITÉ EN SAC DE CHLORURE DE POLYVINYL POUR USAGE EN AMBULATOIRE

Isabelle Cloutier¹, Sylvie Pilote², Isabelle Taillon¹,
Julie Racicot¹, Benoit Drolet^{2,3}, Chantale Simard^{2,3}

¹Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada; ²Centre de recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada; ³Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Introduction : Le ceftobiprole médocaril (Zevtera^{MD}) est un antibiotique injectable possédant une double couverture du *Pseudomonas aeruginosa* et du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. Certains patients, dont ceux atteints de fibrose kystique, sont porteurs de ces deux bactéries. Bien que le ceftobiprole soit habituellement débuté chez les patients hospitalisés, il arrive que ces derniers terminent leur traitement à domicile via le programme d'antibiothérapie intraveineuse ambulatoire et à domicile.

Objectif : L'étude vise à étudier la stabilité de deux concentrations de ceftobiprole médocaril reconstitué dans le NaCl 0,9 % afin d'établir une préparation permettant une administration de la dose usuelle par pompe en ambulatoire.

Méthode : Six reconstitutions de ceftobiprole à 2 et 2,8 mg/mL ont été préparées en sac de chlorure de polyvinyl (PVC) (triplicate) à partir de fioles de 500 mg. Les préparations ont été entreposées à température pièce ou à 4°C jusqu'à l'analyse. Aux temps suivants : 0, 12, 24, 48, 72, 84, 96 et 120 heures, un échantillon de chaque préparation a été quantifié par chromatographie liquide à haute performance.

Résultats : On retrouve près de 90 % de la quantité initiale à 24 heures pour les préparations de 2 et de 2,8 mg/mL entreposées à température pièce (88,0 % et 92,0 % respectivement). Toutefois, lorsqu'entreposées à 4°C, on retrouve encore 90,8 % et 89,8 % respectivement de la quantité initiale à 120 heures.

Conclusion : Cette étude confirme que les solutions de ceftobiprole médocaril maintiennent une stabilité suffisante pendant 24 heures à température pièce et pendant 120 heures à 4°C, ce qui permet l'administration en ambulatoire.

DESCRIPTION DES ACTIVITÉS RÉSERVÉES DE LA LOI 41 RÉALISÉES PAR LES PHARMACIENS DANS UN HÔPITAL UNIVERSITAIRE

Alexandre Sanctuaire¹, Rosalie Darveau¹, Catherine Ouellette¹,
Ann Pandeve-Girard¹, Julie Racicot^{2,3}, Julie Méthot^{2,4,5}

¹Candidat au Pharm.D. au moment de la réalisation du projet, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ²Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada; ³Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁴Centre de recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁵Directrice du programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Affiche présentée à la 51e édition du Professional Practice Conference de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux, le 3 février 2020 à Toronto

Publication à venir : Méthot J, Sanctuaire A, Darveau R, Ouellette C, Pandeve-Girard A, Racicot J. Description des activités réservées de la Loi 41 réalisées par les pharmaciens dans un hôpital universitaire. C.JHP 2020.

DESCRIPTION DE L'USAGE DU SUGAMMADEX DANS LES CENTRES HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DU QUÉBEC – PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

France Varin^{1,2}, Marie-Claude Michel^{2,3}, Martin Turgeon^{2,4}, Ghislain Bérard^{2,4}, Chantal Guévremont^{2,5}, Nathalie Marcotte^{2,3}, Éline Pelletier^{2,6},
Louise Deschênes^{2,3}, Paul Farand^{2,4}, Daniel Froment^{1,2},
Philippe Ovetchkine^{2,6}, Raghu Rajan^{2,5}

¹Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Programme de gestion thérapeutique des médicaments, Montréal (Québec) Canada; ³Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁴Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada; ⁵Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada; ⁶Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Le sugammadex est un nouvel agent disponible pour renverser un bloc neuromusculaire (BNM). L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux a émis un avis favorable uniquement pour une décurarisation immédiate en situation d'urgence et les Centres hospitaliers universitaires (CHU) l'ont rendu disponible selon cette recommandation. Un formulaire provincial élaboré par les CHU doit être complété par l'anesthésiologiste à chaque utilisation.

Objectif : Décrire l'usage du sugammadex dans les CHU du Québec.

Méthode : Des anesthésiologistes et des pharmaciens ont participé à l'élaboration d'un formulaire, incluant divers indicateurs, et à l'analyse des résultats. Les formulaires complétés entre juin et décembre 2018 ont été recensés.

Résultats : Cent patients ont reçu du sugammadex après diverses chirurgies. Le taux de réponse est supérieur à 92 % pour la majorité des indicateurs. La raison d'utilisation a été précisée pour 94 % des cas et se répartit ainsi : décurarisation immédiate ($n = 8$ mais deux patients correspondant réellement aux critères de cet usage), décurarisation à la suite d'un BNM profond ($n = 29$), BNM modéré ($n = 11$), BNM résiduel ($n = 24$), patient vulnérable ($n = 21$), chirurgie écourtée ($n = 20$), autres ($n = 22$). 98 % des cas diffèrent de l'indication autorisée. Les doses utilisées varient pour une même indication et ne correspondent pas toujours aux recommandations.

Conclusion : Le sugammadex est utilisé chez des adultes, pour plusieurs indications autres que la décurarisation immédiate. Une révision de son statut dans les CHU s'impose pour établir si d'autres indications pourraient être jugées acceptables et ainsi en optimiser l'usage. Un enseignement sur les doses est nécessaire. Finalement, un positionnement à la Liste des médicaments-Établissements est attendu et souhaitable.

TRAJECTOIRE DE SOINS PHARMACEUTIQUES CHEZ LES AÎNÉS À RISQUE DE PROBLÈMES MÉDICAMENTEUX, UNE ÉTUDE PILOTE DANS LA RÉGION DE MAGOG

Benoit Cossette^{1,2}, Geneviève Ricard^{1,2}, Rolande Poirier², Suzanne Gosselin^{1,2}, Marie-France Langlois^{1,2}, Mylaine Breton¹, Caroline Sirois³,
Claudie Rodrigue², Benjamin Piché⁴, Sara Khalililalandi¹,
Lise Trottière², Louise Mallet^{5,6}

¹Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada; ²Centre intégré universitaire de Santé et de Services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada; ³Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁴Département de mathématiques, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada; ⁵Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ⁶Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Les effets indésirables des médicaments contribuent à 30 % des hospitalisations des aînés, dont la moitié pourrait être évitée. Les trajectoires de soins pharmaceutiques réduisent les réadmissions bien que les interventions optimales et leur mise en œuvre doivent encore être évaluées.

Objectif : Évaluer la faisabilité de la mise en place d'une trajectoire de soins pharmaceutiques chez les aînés du Québec.

Méthode : Étude pilote à l'hôpital et dans les huit pharmacies communautaires de Magog. Un plan de soins pharmaceutiques a été élaboré par le pharmacien hospitalier. Au congé de l'hôpital, le plan de soins a été transféré au pharmacien communautaire qui réalisait les visites avec le patient trois à cinq jours après le congé et mensuellement pendant six mois.

Résultats : Sur les 90 patients recrutés, 76 ont obtenu leur congé avec un plan de soins pharmaceutiques (âge moyen: 80 ans; femmes : 53 %). Les principaux critères d'inclusion étaient : ≥ 15 médicaments (58 %) et $\geq$ deux visites aux urgences (trois derniers mois) ou $\geq$ une hospitalisation (12 derniers mois) (42 %). Les pharmaciens communautaires ont réalisé une première visite pour 66 patients, avec une moyenne de 5,5 visites par patient. Le temps moyen par intervention a été de 222 minutes pour les pharmaciens hospitaliers et 50 minutes (première visite) et 31 minutes (visites suivantes) pour les pharmaciens communautaires.

Conclusion : Cette étude, qui a démontré la faisabilité de la trajectoire proposée dans une région du Québec, est suivie d'une seconde étude, en cours dans trois régions du Québec.

APPROCHE ADAPTÉE À LA PERSONNE ÂGÉE : SUIVI DE L'UTILISATION DES SÉDATIFS ET ANTIPSYCHOTIQUES EN MILIEU HOSPITALIER

Louise Papillon-Ferland^{1,3}, André Bonnici¹,
Chantal Guévremont¹, Louise Mallet^{1,2}

¹Centre Universitaire de Santé McGill, Montréal (Québec) Canada;
²Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ³Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Un usage judicieux des sédatifs/antipsychotiques chez la personne âgée hospitalisée est recommandé compte tenu des risques associés.

Objectif : Dans le cadre du suivi d'indicateurs reliés à l'approche adaptée à la personne âgée, évaluer le pourcentage global de prescriptions de sédatifs (benzodiazépines et zopiclone)/antipsychotiques pour les patients de 75 ans et plus hospitalisés au Centre Universitaire de Santé McGill (CUSM) ainsi que le taux de prescriptions chez les patients naïfs à ces médicaments avant l'hospitalisation.

Méthode : Une revue prospective des dossiers-patients d'une semaine par unité de soins a été réalisée entre juillet 2017 et janvier 2018 par le département de pharmacie. Un suivi a ensuite été effectué à l'été 2018 puis en 2019 après diffusion des résultats aux équipes médicales à la suite de chaque audit.

Résultats : Un total de 1074 dossiers-patients ont été évalués. Le pourcentage global de prescriptions de sédatifs lors de l'audit initial était de 27,5 % puis de 23,6 % et 21,4 % lors du second et troisième audit respectivement. Pour les patients naïfs, le pourcentage initial de prescriptions de sédatifs était de 14,7 %, puis de 13,2 % et 9,8 % lors des audits subséquents. Dans le même ordre, le pourcentage de prescriptions d'antipsychotiques pour les patients naïfs était de 9,8 %, 6,2 % et 10,3 %, respectivement.

Conclusion : Cette revue d'utilisation des sédatifs/antipsychotiques au CUSM a permis d'effectuer un suivi de ces prescriptions chez la personne âgée et d'initier des changements afin d'optimiser leur usage (révision des ordonnances pré-rédigées et rétroaction auprès des services médicaux).

Affiche présentée à la 5e édition du Forum du Réseau universitaire intégré de santé et de services sociaux (RUISSS) de l'Université de Montréal, le 6 juin 2019 à Montréal

REVUE D'UTILISATION DES ANTIPLAQUETTES ET DES ANTICOAGULANTS ORAUX SUITE À UNE ANGIOPLASTIE CORONARIENNE CHEZ LA POPULATION HÉMODIALYSÉE CHRONIQUE ET CONNUE POUR DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE DE L'HÔPITAL L'HÔTEL-DIEU DE QUÉBEC

Rébecca Larouche^{1,2}, Émilie Bachand-Duval^{2,3}, Sylvain Côté^{2,3}, Paul Poirier²

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la réalisation du projet, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ²Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ³Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Hôtel-Dieu de Québec, Québec (Québec) Canada

Introduction : Les dernières recommandations canadiennes sur l'utilisation de la triple thérapie chez les patients qui présentent de la FA et qui doivent subir une angioplastie coronarienne reposent sur des données de faible qualité. Les hémodialysés ont été exclus de toutes les études ayant mené à ces recommandations, ce qui rend la décision encore plus difficile pour cette sous-population. Sans oublier qu'il s'agit de patients avec un risque thrombotique, cardio-embolique et hémorragique plus élevé. Étant un centre tertiaire en cardiologie et quaternaire en néphrologie avec une clinique externe de dialyse, les cliniciens de l'Hôtel-Dieu de Québec (HDQ) se retrouvent fréquemment confrontés à cette problématique clinique.

Objectif : Décrire les stratégies d'utilisation des antiplaquettes et des anticoagulants oraux en post-angioplastie chez le sous-groupe de patients sous hémodialyse chronique et connu pour fibrillation/flutter auriculaire de l'HDQ. Comparer les résultats aux dernières recommandations canadiennes sur l'utilisation des médicaments antithrombotiques et soulever les événements et effets indésirables survenus suite à l'intervention.

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

Résultats : Sur 40 patients, huit (20 %) étaient sous triple thérapie suite à l'intervention. Huit autres sujets (20 %) avaient un régime qui prévoyait la reprise de l'anticoagulant après une durée de double thérapie antiplaquettaire d'un à six mois. Pour les 24 autres patients sans anticoagulation, une double thérapie antiplaquettaire a été prévue pour un à trois mois (5 %) ou un an (48 %) ou à vie (10 %). Huit de ces 24 patients étaient anticoagulés avant l'intervention. Six patients (15 %) ont expérimenté au moins un saignement majeur et neuf patients (23 %) au moins un saignement non majeur cliniquement significatif. Aucune thrombose de tuteur et aucun événement thrombo-embolique n'a été répertorié.

Conclusion : Choisir la thérapie antiplaquettaire et l'anticoagulation optimale chez les patients hémodialysés qui présentent également de la fibrillation auriculaire et qui doivent subir une angioplastie coronarienne est un problème clinique complexe pour lequel nous manquons de données probantes. Les choix thérapeutiques devraient être évalués individuellement pour chaque patient.

Projet de résidence réalisé à l'hôpital L'Hôtel-Dieu de Québec

PORTRAIT DES PHARMACIENS PRATIQUANT DANS UN GROUPE DE MÉDECINE DE FAMILLE AU QUÉBEC : UN REGARD SUR LES GMF UNIVERSITAIRES

Marie-Claude Vanier^{1,2}, Nicolas Dugré^{1,3}, Anne Maheu^{1,4},
Léonie Rouleau¹, Lyne Lalonde¹, Line Guénette^{2,7}

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Groupe de médecine de famille universitaire Cité de la santé de Laval, Montréal (Québec) Canada; ³Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Groupe de médecine de famille universitaire Sacré-Cœur, Montréal (Québec) Canada; ⁴Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Groupe de médecine de famille universitaire Bordeaux-Cartierville, Montréal (Québec) Canada; ⁵Centre de Recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec, Axe Santé des Populations et Pratiques Optimales en Santé, Québec (Québec) Canada; ⁶Faculté de Pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁷Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Québec (Québec) Canada

Introduction : En janvier 2019, 79 % (262/333) des groupes de médecine de famille (GMF) comptait au moins un pharmacien dans leur équipe. Peu d'information existe quant aux activités de ces pharmaciens et aux différences entre les GMF et les groupes de médecine de famille universitaires (GMF-U).

Objectif : Décrire les caractéristiques et activités des pharmaciens travaillant dans les GMF et comparer les GMF aux GMF-U.

Méthode : Les pharmaciens pratiquant en GMF ou GMF-U ont été recensés et invités à répondre à un questionnaire en ligne portant sur leurs caractéristiques, activités, satisfaction, besoins, intégration et collaboration. Une analyse descriptive et des tests statistiques ont été effectués.

Résultats : 178 pharmaciens ont participé dont 46 (25,8 %) travaillant en GMF-U. La moyenne du temps pharmacien était de 19,5 (± 11,7) heures/semaine en GMF-U c. 15,8 (± 10,8) en GMF. Les pharmaciens en GMF-U avaient plus d'expérience de cette pratique (34,8 % avait rejoint un GMF-U depuis plus de trois ans comparativement à 6,8 % pour les pharmaciens GMF) ($p = 0,05$). Les activités les plus courantes pour les pharmaciens GMF-U et GMF respectivement étaient : répondre à des questions ponctuelles de l'équipe (95,6 % c. 87,9 %), réviser la médication (95,6 % c. 82,6 %) et effectuer des suivis (69,6 % c. 72,0 %). Les pharmaciens en GMF-U étaient plus souvent inclus dans les communications de l'équipe (82,6 % c. 62,9 %, $p = 0,014$), réunions d'équipe (60,9 % c. 28,8 %, $p = 0,0001$) et plus impliqués dans l'enseignement formel-informel (36,9-54,3 % c. 10,3-18,9 %, $p < 0,0001$).

Conclusion : Les données suggèrent que les pharmaciens en GMF-U sont mieux intégrés dans leur équipe. Une expérience plus longue de cette pratique et un nombre plus élevé d'heures de travail pourraient expliquer ces différences.

Affiche présentée au « Family Medicine Forum 2019 » le 1^{er} novembre 2019 à Vancouver

L'IMPACT D'UN NOUVEAU MODÈLE DE SOINS PHARMACEUTIQUES SUR LA POLYPHARMACIE ET LES MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS EN CENTRE D'HÉBERGEMENT DE SOINS DE LONGUE DURÉE AU CANADA: LE MODÈLE PEPS

Rachel Rouleau^{1,3}, Carolina Tisnado Garland^{4,5}, Marc-André Thivierge^{2,6},
Laurent Béchard^{2,6}, Line Guénette^{1,3,7}, Edeltraut Kröger^{1,3,5}, Caroline Sirois^{2,3,5,7}

¹Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ²Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Québec (Québec) Canada; ³Centre de recherche sur les soins et les services de première ligne – Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁴Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁵Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Québec (Québec) Canada; ⁶Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la réalisation du projet, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁷Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada

Introduction : La polymédication et les médicaments potentiellement inappropriés (MPI) sont fréquents en centre d'hébergement de soins de longue durée (CHSLD). Le Projet d'évaluation de la Personnalisation des Soins (PEPS) en soins de longue durée visait à améliorer cette situation.

Objectif : Déterminer l'impact sur la proportion de résidents consommant 10 médicaments et plus (polymédication excessive) et la probabilité de recevoir au moins un MPI selon les critères de Beers 2015.

Méthode : Nous avons mené une étude quasi expérimentale auprès des résidents de 65 ans et plus de deux CHSLD exposés (359 lits) à PEPS et deux témoins (241 lits). Les données ont été collectées dans les dossiers pharmacologiques et les dossiers médicaux papier. Nous avons analysé les prescriptions actives à 0, 3, 6, 9 et 12 mois.

Résultats : En 12 mois, le nombre moyen de médicaments réguliers par individu est passé de 8,96 à 6,88 (exposé) et est resté stable dans le groupe témoin (différence des différences de 1,10; $p < 0,0001$). La proportion de résidents recevant une polymédication excessive est passée de 42 % à 20 % (exposés) et de 50 % à 41 % (témoins) (différence des différences de 13 %; $p < 0,0001$) et celle de ceux recevant au moins un MPI régulier est passée de 61 % à 46 % (exposés) et de 69 % à 60 % (témoins) (différence des différences de 7 %; $p < 0,37$) et le nombre moyen de MPI est passé de 0,79 à 0,56 (exposé) et de 1,08 à 0,90 (témoin) ($p = 0,0022$).

Conclusion : Comparée aux soins usuels, l'intervention PEPS diminue la polymédication et le nombre moyen de MPI.

Affiche présentée à la journée recherche du Centre de recherche sur les soins et les services de première ligne de l'Université Laval, le 10 décembre 2019 à Québec

ANALYSE DE L'IMPLANTATION D'UNE TRAJECTOIRE DE SOINS PHARMACEUTIQUES CHEZ LES AÎNÉS

Sara Khalilipalandi¹, Benoît Cossette^{1,2}, Audrey Vandesrasier², Louise Mallet^{3,4}, Geneviève Ricard^{1,2}, Rolande Poirier², Suzanne Gosselin^{1,2}, Marie-France Langlois^{1,2}, Caroline Sirois⁵, Yves Couturier⁶, Claudie Rodrigue², Mylaine Breton¹

¹Faculté de médecine et sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada; ²Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada; ³Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ⁴Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada; ⁵Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁶Département de travail social, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada

Introduction : Les effets indésirables médicamenteux contribuent à 30 % des hospitalisations chez les aînés, dont la moitié pourrait être évitée. Différentes trajectoires de soins pharmaceutiques réduisent les réadmissions, bien que les interventions optimales et leur implantation restent à évaluer. Une étude pilote a été menée de septembre 2018 à août 2019 dans la région de Magog afin de voir la faisabilité de l'implantation d'une trajectoire de soins pharmaceutiques entre les pharmaciens hospitaliers et communautaires au Québec.

Objectif : Notre étude vise à mieux comprendre les facilitateurs et les obstacles à l'implantation de cette trajectoire de soins pharmaceutiques au Québec.

Méthode : Un devis descriptif interprétatif reposant sur un échantillonnage intentionnel des professionnels impliqués dans l'intervention a été utilisé. Dix entretiens semi-dirigés ont été réalisés. L'analyse a été effectuée à partir d'un arbre de codage mixte fondé sur le cadre conceptuel d'implantation de Damschroder.

Résultats : Les facilitateurs de l'implantation incluent la présence de leaders sur le terrain, les formations et une rémunération supplémentaire pour les professionnels impliqués et la collaboration interprofessionnelle aux suivis. Les obstacles comprennent le manque d'organisation du temps alloué à l'intervention, le manque de compétence à l'utilisation de nouveau logiciel et la difficulté à rejoindre certains patients.

Conclusion : Les résultats montrent la faisabilité d'implanter une trajectoire de soins pharmaceutiques dans une région. Sa dissémination en cours dans trois régions du Québec permettra d'en poursuivre l'évaluation.

SITE WEB ONCIBLE : LA GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES EN QUELQUES CLICS !

Jean-Philippe Adam^{1,2}, Nathalie Letarte^{1,3}, Marie-Josée Bélanger⁴, Marie-Pascale Guay⁵

¹Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ³Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ⁴Chargée de projet OnCible; ⁵Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Général Juif, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Avec l'utilisation grandissante des thérapies ciblées en oncologie, il peut être difficile pour les professionnels de la santé de maintenir leurs connaissances à jour. Depuis 2009, OnCible est une référence offrant de l'information scientifique rigoureuse sur les thérapies ciblées oncologiques. Le format PDF créait une barrière à la diffusion et la mise à jour rapide de l'information suivant la publication de nouvelles données.

Objectif : L'objectif primaire du projet était de mettre à jour l'information contenue dans OnCible et de créer un site web afin de diffuser gratuitement ces informations scientifiques.

Méthode : Un comité scientifique formé de trois pharmaciens œuvrant en oncologie s'est rencontré régulièrement à partir de septembre 2017. Après la révision scientifique, le site web OnCible (OnTarget) a été mis en ligne le 16 avril 2019 avec un design épuré et convivial. Une première mise à jour a eu lieu en novembre 2019.

Résultats : Comparé à l'ancienne version, huit classes de médicaments (total de 22) et 25 molécules (total de 58) ont été ajoutées à OnCible. Après 10 mois d'existence, 1889 professionnels de la santé se sont inscrits sur OnCible et se sont connectés à 6917 reprises pour consulter 24 853 pages web. Au total, 929 quiz ont été complétés (98 % taux de succès) ce qui a permis d'accorder 914 unités de formation continue aux pharmaciens du Canada.

Conclusion : Le site web d'OnCible démontre une très bonne réception depuis sa mise en ligne. Afin d'augmenter son utilisation, un plan de communication ciblée pour les infirmières et les hémato-oncologues sera mis en place en 2020.

Mise à jour d'une affiche qui a déjà été présentée : Affiche présentée au Congrès 2019 du Programme Québécois de Cancérologie – Ensemble, en réseau, pour vaincre le cancer, le 22 novembre 2019 à Montréal, disponible : <https://www.msss.gouv.qc.ca/ministere/lutte-contre-le-cancer/congres-2019/>

UTILISATION DU G-CSF POUR REPREDRE OU POURSUIVRE LA CLOZAPINE : SÉRIE DE CAS MULTICENTRIQUE QUÉBÉCOISE

Laurent Bécharé¹, Olivier Corbeil², Maude Plante¹, Marc-André Thivierge¹, Charles-Émile Lafrenière¹, Marc-André Roy^{2,3}, Marie-France Demers^{2,4}

¹Candidat au Pharm.D au moment de la réalisation du projet, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ²Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec (Québec) Canada; ³Département de psychiatrie et neurosciences, Faculté de médecine, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁴Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec), Canada.

Introduction : La clozapine possède une efficacité unique pour le traitement de la schizophrénie réfractaire; elle est cependant associée à une incidence de neutropénie de 3 %. L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique, tel le *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF), a été décrite dans la littérature afin de poursuivre ou reprendre la clozapine suite à la survenue d'une neutropénie. Cette pratique est toutefois peu étudiée.

Objectif : Décrire l'utilisation de G-CSF ayant permis la poursuite ou la reprise de clozapine suite à une neutropénie parmi les cas répertoriés au Québec.

Méthode : Les patients pour lesquels le G-CSF a été utilisé afin de reprendre ou poursuivre la clozapine lors d'une ont été identifiés en croisant les données des systèmes informatiques de plusieurs établissements de santé du Québec à celles des réseaux de surveillance de la clozapine. Une analyse descriptive a par la suite été réalisée.

Résultats : Huit cas ont été identifiés; sept pour lesquels le G-CSF a été administré au besoin (c.-à-d. en deçà d'un seuil prédéterminé de neutrophiles) et un pour qui le G-CSF a été utilisé de façon prophylactique. Trois patients reçoivent toujours la clozapine alors que cinq patients l'ont cessé définitivement, pour la plupart en raison de codes rouges additionnels (quatre en moyenne) malgré l'utilisation de G-CSF. Aucun décès ni infection secondaire aux neutropénies n'est survenu.

Conclusion : Il s'agit de la plus grande série de cas répertoriée décrivant l'utilisation de G-CSF ayant permis la poursuite/reprise de la clozapine malgré une neutropénie. D'autres études sont nécessaires afin d'identifier la stratégie optimale d'administration du G-CSF.

DESCRIPTION DE LA DOCUMENTATION DES INTERVENTIONS RÉALISÉES PAR LES PHARMACIENS AUX DOSSIERS DES PATIENTS DE L'IUCPQ-UL CIBLÉS PAR L'OFFRE DE SOINS PHARMACEUTIQUES EN VIGUEUR

Aurélien Plante-Proulx¹, Isabelle Taillon^{2,3}, Julie Racicot^{2,3}, Julie Méthot^{2,5}

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la réalisation du projet, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ²Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada; ³Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁴Directrice du programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁵Centre de recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada

Introduction : Malgré des balises générales orientant la conduite des pharmaciens en matière de documentation, des zones d'incertitude persistent et aucune donnée ne révèle comment une offre de soins pharmaceutiques hiérarchisant la prise en charge des patients selon leur vulnérabilité se traduit sur la consignment des interventions.

Objectif : Décrire la documentation des interventions des pharmaciens aux dossiers des patients inscrits à l'urgence ou admis à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval ciblés selon l'offre de soins pharmaceutiques actuelle.

Méthode : Étude descriptive rétrospective transversale ayant examiné la documentation aux dossiers analysés par les pharmaciens du 5 au 21 décembre 2018. Le type de notes, la nature des interventions consignées et l'endroit de documentation ont été relevés.

Résultats : Sur 1267 dossiers révisés ponctuellement par un pharmacien, 753 (59,4 %) étaient documentés et 94 (7,4 %) comportaient minimalement une note de prise en charge globale. Les évaluations pharmaceutiques et activités de surveillance de la thérapie représentaient 79,7 % des interventions documentées. Le dossier médical était l'unique support de consignment dans 65,7 % des cas, le dossier pharmacologique dans 23,0 % des cas et 11,3 % des interventions étaient inscrites dans ces deux supports.

Conclusion : Cette étude décrivant la documentation dans le cadre d'une offre de soins pharmaceutiques hiérarchisant la prise en charge des patients selon leur vulnérabilité révèle un écart entre la pratique attendue et ce qui est réellement fait. Il s'agit d'une première étape vers l'optimisation de cette activité.

Affiche présentée à la Journée Recherche 2019 de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval, le 2 décembre 2019 à Québec

ÉVALUATION DE LA CAPACITÉ DE DÉTECTION DES RÉACTIONS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUSES GRAVES À PARTIR D'UNE SÉLECTION DE CODES DIAGNOSTICS ISSUS DE LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES

Ariane Gosselin¹, Amélie Duhamel¹, Isabelle Desjardins², Denis Lebel¹, Claire Chabut¹, Jean-François Bussièrès^{1,3}

¹Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Département des archives, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Depuis décembre 2019, la Loi de Vanessa oblige les établissements de santé à déclarer les réactions indésirables médicamenteuses graves.

Objectif : Évaluer la capacité de détection de réactions indésirables médicamenteuses graves à partir d'une sélection de codes diagnostics issus de la classification internationale des maladies (CIM-version 10).

Méthode : Il s'agit d'une étude descriptive. À partir d'une séance de remue-méninge, nous avons identifié des codes diagnostics de la CIM-version 10 potentiellement liés à une réaction indésirable médicamenteuse grave. À partir de Med-Echo^{MD}, les dossiers patients comportant ces codes en diagnostic primaire ou secondaire pour la période du 1^{er} avril 2018 au 31 mars 2019 ont été extraits. Pour chaque dossier ciblé, nous avons revu le dossier patient numérisé afin de confirmer la présence ou non d'une réaction indésirable médicamenteuse grave.

Résultats : Sept codes diagnostics ont été identifiés soit L51.1 (Érythème polymorphe bulleux), L51.2 (Épidermolyse nécrasante subaiguë), L51.8 (Autres formes d'érythème polymorphe), L51.9 (Érythème polymorphe sans précision), N98.1 (Hyperstimulation des ovaires), T88.6 (Choc anaphylactique) et G44.4 (Céphalée médicamenteuse). Pour cette période d'étude, 31 dossiers ayant eu au moins un épisode soins ont été extraits et analysés et 61,3 % (19/31) ont présenté une réaction indésirable médicamenteuse grave. De ces cas, 68,4 % (13/19) n'avaient pas été identifiés pour déclaration à Santé Canada par notre processus régulier et ont donc été déclarés à posteriori.

Conclusion : Il est important de continuer à améliorer les critères d'identification des réactions indésirables médicamenteuses graves. Il apparaît utile de cibler des codes diagnostics prédicteurs de réactions indésirables médicamenteuses graves afin d'accroître leur déclaration. D'autres travaux sont nécessaires afin d'identifier des codes additionnels.

DÉMARCHE DE MISE EN PLACE D'UN COMITÉ D'ÉVALUATION DE L'ACTE PHARMACEUTIQUE

Karine Côté¹, Myriam Guèvremont¹, Flaviu Adrian Mosora¹, Gabriel Vézina¹, Jean-François Delisle¹, Caroline Morin¹, Stéphanie Tremblay¹, Suzanne Atkinson¹, Denis Lebel¹, Jean-François Bussièrès^{1,2}

¹Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Il existe peu de données entourant l'évaluation de l'acte pharmaceutique.

Objectif : Implanter et décrire la mise en place d'un comité d'évaluation de l'acte pharmaceutique.

Méthode : Il s'agit d'une étude descriptive. L'étude est menée au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. À partir d'une revue documentaire, d'un sondage auprès des chefs de départements de pharmacie du Québec entourant les pratiques d'évaluation, d'une exposition à des comités d'évaluation de l'acte médical et d'un inventaire des activités d'évaluation pharmaceutique, nous avons tenu des rencontres afin d'établir des modalités d'un comité d'évaluation de l'acte pharmaceutique.

Résultats : La littérature comporte des articles entourant l'évaluation de la conformité des pratiques et le bon usage des médicaments, mais très peu sur l'acte pharmaceutique. Au Québec, moins de la moitié des départements de pharmacie ont un comité d'évaluation de l'acte pharmaceutique. Du 1^{er} avril 2018 au 31 mars 2019, 29 activités d'évaluation pharmaceutique par critères explicites ont été recensées au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. La réflexion a mené à la mise en place d'un comité ayant pour mandat d'établir un recensement annuel des activités d'évaluation mais surtout de développer l'évaluation par critère implicite en ciblant des pratiques à risque identifiées par les membres du département. En neuf mois, trois réunions du comité ont été menées en testant un gabarit d'analyse par critère implicite.

Conclusion : Cette étude démontre la faisabilité d'implanter un comité d'évaluation de l'acte pharmaceutique en établissement de santé en continuant de valoriser les activités d'évaluation par critères explicites et en développant l'évaluation par critère implicite.

DÉPENSES DES DÉPARTEMENTS DE PHARMACIE EN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ AU QUÉBEC – DONNÉES DU RAPPORT FINANCIER AS-471 DE 2014-2015 À 2018-2019

Marine Floutier^{1,2}, Denis Lebel², André Bonnici³, Jean-François Bussièrès^{2,4}

¹Candidate au D.Pharm. au moment de la réalisation du projet, Université de Pharmacie, Marseille, France; ²Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada; ⁴Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Afin d'assurer le bon usage des médicaments, les chefs de départements de pharmacie effectuent périodiquement des analyses financières comparatives.

Objectif : Décrire l'évolution des dépenses des départements de pharmacie en établissement de santé au Québec selon le rapport financier AS-471 de 2014-2015 à 2018-2019.

Méthode : À partir des extraits de données disponibles sur le web pour les exercices financiers, nous avons extrait l'ensemble des lignes de données « pharmacie » et regroupé celles-ci dans une base de données afin d'analyser les dépenses.

Résultats : De 2014-2015 à 2018-2019, on note une hausse des dépenses globales en pharmacie de 21 % (c.à.d. hausse de 25 % de la composante médicament et hausse de 14 % de la composante professionnelle). La hausse est plus marquée en 2017-2018 et 2018-2019 et est liée aux médicaments d'oncologie. En 2018-2019, les cinq secteurs représentant les coûts unitaires les plus élevés de la composante médicament par rapport à l'unité de mesure : hématologie-oncologie ambulatoire (1023,23 \$ canadiens [CA]/visites), soins intensifs (665,50 \$CA/admission), soins spécialisés nouveau-nés (372,32 \$CA/admission), hématologie-oncologie en hospitalisation (234,61 \$CA/admission), soins médicaux et chirurgicaux en hospitalisation (191,62 \$CA/admission).

Conclusion : Bien que les dépenses de la pharmacie ne représentent que 4,15 % des dépenses de l'ensemble des établissements de santé du Québec, elles continuent de croître à un rythme rapide. Dans la perspective de l'implantation du coût par parcours de soins et services, les chefs de départements de pharmacie doivent faire en sorte que les données publiées dans le rapport financier de leur établissement soient de qualité.

HISTOIRE DE LA PRATIQUE PHARMACEUTIQUE DANS LE NORD QUÉBÉCOIS

Tommy Taing^{1,2}, Anh Nugyen³, Michael Ondrick³, Jean-François Bussièrès^{1,4}

¹Candidat au Pharm.D. au moment de la réalisation du projet, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Centre hospitalier régional de Chisasibi, Chisasibi (Québec) Canada; ⁴Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Depuis la découverte de la Baie d'Hudson (1610), le nord du Québec s'est développé en deux régions administratives soit le Nunavik (17) et les Terres-criées-de-la-Baie-James (18). Ces deux territoires regroupent deux nations autochtones, soit les Inuits et les Cris qui ont des besoins importants en soins de santé.

Objectif : Décrire le développement de la pratique pharmaceutique dans le nord québécois.

Méthodologie : Étude rétrospective et de terrain. La démarche comporte les étapes suivantes : revue documentaire, identification d'une liste de contacts, développement d'une grille d'entretien incluant un fil du temps avec événements, entretiens semi-dirigés, stage observationnel dans un établissement, analyse, rédaction.

Résultats : La démarche a été menée d'août à novembre 2019 et a permis d'identifier 28 contacts, 150 événements et 16 faits saillants. Le stage d'observation de 18 jours a été réalisé au département de pharmacie de l'hôpital de Chisasibi. Des pharmacies hospitalières structurées ont été implantées progressivement à Fort Georges (1949), Kuujuaq (1968), Chisasibi (1981), Puvirnituq (1984), Mistissini (1997) pour les soins hospitaliers et ambulatoires. Outre ces lieux, des dispensaires sont aménagés dans les terres ou le long des côtes. Exercer dans le grand nord comporte de nombreux défis : isolement, chaîne thermique, risque de pénuries liées à délais de livraison, délégation d'activités, problématiques de santé particulières, rétention des ressources humaines, arrimage avec le sud.

Conclusion : Il existe peu de données sur la pratique pharmaceutique dans le nord du Québec. De nombreux pharmaciens et assistants-techniques ont contribué au développement des soins et services pharmaceutiques.

ÉVALUATION DE LA SATISFACTION FACE À L'IMPLANTATION D'UNE COMMUNAUTÉ DE PRATIQUE EN PHARMACOVIGILANCE AU QUÉBEC APRÈS 12 MOIS DE PRATIQUE

Amélie Duhamel¹, Céline Dupont², Denis Lebel¹, Communauté de pratique en pharmacovigilance¹, Jean-François Bussièrès^{1,3}

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

²Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

³Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : En réponse aux changements introduits par la Loi de Vanessa concernant la déclaration des réactions indésirables aux médicaments au Canada, une communauté de pratique en pharmacovigilance a été mise en place sur une base volontaire à l'automne 2018.

Objectif : Évaluer la satisfaction des pharmaciens et collaborateurs de la communauté de pratique au Québec après 12 mois d'implantation.

Méthode : Étude descriptive transversale. La satisfaction a été évaluée à partir de quatre énoncés (échelle de Likert à quatre choix) et de huit dimensions (échelle de satisfaction de 0 à 10). Un sondage en ligne a été effectué en octobre 2019 auprès d'un représentant de chacun des 30 départements de pharmacie hospitalière du Québec. Un score moyen par dimension a été calculé ainsi que la proportion de répondants très en accord et en accord pour chaque énoncé.

Résultats : La communauté de pratique en pharmacovigilance s'est réunie huit fois durant la dernière année. Trente répondants (100 %) ont répondu à l'enquête. Tous les répondants se disent très satisfaits de la communauté de pratique et souhaitent sa pérennité; 72 % des répondants envisage de présenter à une prochaine rencontre. Le score moyen par dimension était : participation (8,2), interface web utilisée (9,4), horaire (8,3), durée (9,2), modalités de partage (8,7), animation (9,2), fréquence (9,8), variété des sujets (8,6). Cette initiative devrait contribuer à favoriser la déclaration des réactions indésirables aux médicaments au Canada par les hôpitaux.

Conclusion : Les pharmaciens et collaborateurs de la communauté de pratique en pharmacovigilance sont très satisfaits de cette initiative et souhaitent sa pérennité.

ANALYSE DES MODES DE DÉFAILLANCE LIÉS À L'IMPORTATION DE MÉDICAMENTS VIA LE PROGRAMME D'ACCÈS SPÉCIAL DE SANTÉ CANADA

Jonathan Couture^{1,2}, Denis Lebel¹, Suzanne Atkinson¹, Guillaume Desmarais³, Jean-François Bussièrès^{1,3}

¹Candidat au Pharm.D. au moment de la réalisation du projet, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Bureau des affaires juridiques, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ⁴Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Santé Canada permet à un médecin d'importer un médicament non commercialisé au Canada pour traiter des patients atteints de maladies graves ou potentiellement mortelles lorsque les traitements habituels s'avèrent inefficaces, inadéquats ou indisponibles.

Objectif : Identifier les modes de défaillance liés à l'importation de médicaments via le programme d'accès spécial de médicaments (PAS) de Santé Canada.

Méthode : Analyse des modes de défaillance menant à mésusage médicamenteux chez un patient. À partir d'une séance de remue méninge et d'une revue documentaire, on a identifié les étapes du circuit du médicament et les modes de défaillance applicable au PAS et produit un diagramme d'Ishikawa. À partir des modes de défaillance identifiés, une discussion a été menée et des recommandations proposées afin de réduire les risques pour le patient.

Résultats : Cinq grandes étapes du circuit du médicament ont été identifiées et 23 modes de défaillance soit : prescription du médicament ($n = 2$), gestion de la demande ($n = 9$), gestion des stocks au sein de l'établissement ($n = 4$), validation pharmaceutique et dispensation du produit au patient ($n = 3$), suivi administratif et clinique de la demande ($n = 5$). Quelques recommandations ont été identifiées incluant notamment l'implication des pharmaciens communautaires et le transfert électronique des ordonnances de médicaments du PAS dispensés par les hôpitaux vers le Dossier Santé Québec.

Conclusion : Bien que l'utilisation de médicaments importés au Canada via le PAS soit exceptionnelle, elle présente 23 modes de défaillance et les parties prenantes doivent les reconnaître afin de minimiser les risques pour le patient.

HISTOIRE DU PROGRAMME D'ACCÈS SPÉCIAL DE MÉDICAMENTS DE SANTÉ CANADA

Jonathan Couture^{1,2}, Denis Lebel², Suzanne Atkinson², Guillaume Desmarais³, Jean-François Bussièrès^{2,4}

¹Candidat au Pharm.D. au moment de la réalisation du projet, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Bureau des affaires juridiques, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ⁴Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Santé Canada permet à un médecin d'importer un médicament non commercialisé au Canada pour traiter des patients atteints de maladies graves ou potentiellement mortelles lorsque les traitements habituels s'avèrent inefficaces, inadéquats ou indisponibles.

Objectif : Décrire l'histoire du programme d'accès spécial de médicaments (PAS) de Santé Canada.

Méthode : Il s'agit d'une revue documentaire effectuée à partir de Pubmed^{MD}, Google^{MD}, Google Scholar^{MD}, CanLii^{MD}, de bibliothèques universitaires et de personnes exposées au PAS, nous avons établi un fil du temps et commenté l'évolution du programme.

Résultats : En réponse au scandale de la thalidomide, la Loi sur les aliments et drogues a été amendée (1966) afin de permettre au médecin d'importer un médicament d'un autre pays; au départ, les autorisations étaient données par divisions cliniques à Santé Canada. De 1989 à 1994, une entité est créée afin de traiter toutes les demandes. En 1995, le programme de médicaments d'urgence est renommé PAS. En 1996, le programme gère aussi les demandes de médicaments sans ordonnance, biologiques et radiopharmaceutiques. Une revue complète des pratiques est menée (2007) afin de migrer à un processus électronique interne (2011-2016). Une consultation (2019) est menée afin de revoir le programme. On note une croissance importante du nombre de demandes (3000 en 1980 c. 27 000 en 2000 c. 14 000 en 2016).

Conclusion : Le PAS existe depuis plus de 50 ans au Canada. Ce mécanisme d'importation est essentiel à la prestation de soins adéquats au Canada et a un impact sur le travail de nombreux pharmaciens hospitaliers au pays.

ANALYSE DES ENJEUX CONTRACTUELS LIÉS À L'ACHAT DE MÉDICAMENTS VIA LE PROGRAMME D'ACCÈS SPÉCIAL DE SANTÉ CANADA

Jonathan Couture^{1,2}, Denis Lebel², Suzanne Atkinson², Guillaume Desmarais³, Jean-François Bussièrès^{2,4}

¹Candidat au Pharm.D. au moment de la réalisation du projet, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Bureau des affaires juridiques, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ⁴Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Depuis quelques années, certains fabricants exigent la signature d'une entente contractuelle impliquant l'établissement de santé et le praticien (médecin) pour que le médicament puisse être vendu au médecin dans le cadre du programme d'accès spécial (PAS), en sus de la complétion du formulaire A ou B exigé par Santé Canada.

Objectif : Décrire les principaux enjeux contractuels liés à l'achat de médicaments via le PAS de Santé Canada.

Méthode : Une analyse descriptive a été effectuée. À partir d'exemples de contrats proposés par des fabricants, nous avons établi un profil des clauses et identifié lors de discussions les principaux enjeux contractuels (i.e. préoccupations liées à la portée des clauses et leur application) pour l'établissement et le praticien.

Résultats : Quatre enjeux principaux ont été identifiés soit: 1) obligation que l'entente soit signée par un représentant de l'établissement (p.ex. président directeur général ou le chef du département de pharmacie) et le praticien qui n'est pas un employé de l'établissement; 2) prétention de l'entente à une responsabilité solidaire de l'établissement et du praticien; 3) possibilité de poursuite extraterritoriale de l'établissement et/ou du praticien; 4) limite à la couverture de l'établissement et/ou du praticien. En outre, il n'existe aucune entente type et le traitement de ces ententes est chronophage et peut causer des délais au traitement du patient.

Conclusion : Bien que l'utilisation de médicaments achetés via le PAS soit exceptionnelle, elle présente des enjeux contractuels et une réflexion s'impose afin d'optimiser la signature de telles ententes.

PRATIQUE DES SOINS PHARMACEUTIQUES AU QUÉBEC

Nathalie Marceau¹

¹Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, Montréal (Québec) Canada

Introduction : En 2015, 182 hôpitaux du Québec ont fusionné pour créer 34 établissements de santé, provoquant un bouleversement de la structure des départements de pharmacie. Ces fusions ont entraîné des enjeux associés aux activités des pharmaciens et à la planification des ressources. Afin de soutenir ces membres, l'Association des pharmaciens en établissement de santé du Québec a effectué une réflexion approfondie et proposé des recommandations face à la pratique globale et spécifique de la pharmacie d'établissement.

Objectifs : Effectuer des recommandations et publier des documents afin de soutenir l'harmonisation et l'optimisation de la pratique des pharmaciens d'établissements. Proposer des ratios patients/pharmacien pour la pratique spécifique.

Méthode : Effectuer une revue de la littérature et des consultations auprès des pharmaciens et des partenaires de la santé afin de soutenir la réflexion menant à la publication de documents et à des recommandations pour la pratique globale et spécifique.

Résultats : Publication d'un document sur la pratique globale incluant 10 recommandations, d'un tableau sur l'identification des patients vulnérables, d'un document sur le rôle du pharmacien aux soins intensifs incluant un ratio pharmacien : patients et mise en place d'un site web dédié. D'autres guides sont en rédaction : le rôle du pharmacien en infectiologie, en néphrologie, en psychiatrie et à l'urgence. Ils incluront des ratios patients/pharmacien.

Conclusion : Une organisation similaire des soins pharmaceutiques dans les départements de pharmacie ainsi qu'une vision commune du parcours de soins du patient peut aider à soutenir le développement de la profession.

Affiche présentée au 54^e ASHP Midyear Clinical Meeting, le 9 décembre 2019 à Las Vegas

ÉVALUATION DE LA CONFORMITÉ DE *PHARMACTUEL* AUX CRITÈRES RÉVISÉS DE DEUX ORGANISMES EXPERTS EN MATIÈRE D'ÉTHIQUE DE LA PUBLICATION

Christine Hamel¹, Julie Méthot^{2,3}, Vincent Leclerc²,
Christian Rochefort^{1,4,5}, Line Guénette^{3,6,7}, Émilie Mégrouèche⁸,
Jean-François Bussiès^{9,10}, Louise Mallet^{10,11}

¹Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada; ²Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada; ³Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁴Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke et Centre de recherche Charles-Lemoyne Saguenay-Lac-Saint-Jean, Sherbrooke (Québec) Canada; ⁵École des sciences infirmières de l'Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada; ⁶Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Québec (Québec) Canada; ⁷Centre de recherche du centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁸Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ⁹Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ¹⁰Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ¹¹Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Deux organismes reconnus au plan international concernant l'éthique, *Committee on Publication Ethics* (COPE) et *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), ont mis à jour leurs lignes directrices en 2018.

Objectif : Évaluer la conformité des lignes directrices du *Pharmactuel* en vigueur au 1er janvier 2020 concernant les critères révisés de l'ICMJE et COPE en matière d'éthique de la publication.

Méthode : Les nouveaux critères en matière d'éthique de l'ICMJE ($n = 56$) et de COPE ($n = 22$) ont été répertoriés. La conformité (totale ou partielle) de *Pharmactuel* par rapport à ces critères a par la suite été évaluée par la rédactrice en chef de *Pharmactuel* et validée par les membres du comité de rédaction.

Résultats : Parmi les 56 critères de l'ICMJE évalués, 31 étaient complètement conformes, 10 partiellement conformes, pour une conformité complète ou partielle de 73 %. Parmi les 22 critères de COPE évalués, 17 étaient complètement conformes et trois partiellement conformes, pour une conformité complète ou partielle de 91 %. Dix critères de l'ICMJE et un critère de COPE se rapportaient à des situations n'étant jamais survenues pour *Pharmactuel*. Pour la majorité des critères non conformes ou partiellement conformes, l'ajout d'information dans les politiques éditoriales ou les renseignements pour les auteurs ainsi que la création d'un document de régie interne uniformisant les pratiques au sein du comité de rédaction permettraient de corriger la non-conformité.

Conclusion : Des correctifs mineurs seront apportés et permettront à *Pharmactuel* d'atteindre un degré de conformité de 100 % par rapport aux critères de l'ICMJE et de COPE.