

**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 11 novembre 2015.

Section du dépôt légal

Allergie à la pénicilline et réactions croisées aux bêta-lactamines : un défi à relever

Jean-Nicolas Boursiquot^{1,2}, M.D., M.Sc., FRCPC

¹Immunologue-Allergologue, Centre hospitalier universitaire de Québec – Centre hospitalier universitaire de Laval, Québec (Québec) Canada;

²Professeur de clinique, Faculté de médecine, Université de Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 14 avril 2015; Accepté après révision le 20 avril 2015

Introduction

L'allergie à la pénicilline représente un problème auquel le professionnel de la santé est fréquemment confronté. Depuis la découverte de la molécule par Sir Alexander Fleming, prix Nobel de médecine de 1945, cet antibiotique et ses dérivés n'ont cessé d'être employés pour combattre un grand nombre de maladies infectieuses. Les médicaments dérivés de la pénicilline sont souvent prescrits en raison de leur redoutable efficacité, de leur coût relativement bas et de leur bonne tolérabilité¹.

L'allergie à la pénicilline est une réaction d'hypersensibilité due à la présence d'anticorps de type IgE dirigés contre différents composants des métabolites du médicament. Les manifestations cliniques de cette allergie sont des signes cutanés (urticaire, œdème de Quincke), respiratoires (dyspnée, sibilances respiratoires, toux), digestifs (vomissements, diarrhée, douleur abdominale) ou cardiovasculaires (lipothymie, syncope) pouvant compromettre le pronostic vital du patient. Bien que rare (fréquence de 0,004 % à 0,015 %), l'anaphylaxie aux pénicillines existe. Il s'agit de la forme la plus grave d'allergie à la pénicilline et il est donc important de bien poser le diagnostic.

Les personnes qui se croient allergiques à la pénicilline décrivent bien souvent une vague histoire de réaction. Dans bien des cas, bien que les symptômes rapportés n'aident guère le clinicien à poser de façon sûre un diagnostic d'allergie à la pénicilline, un tel diagnostic est retenu sans argument solide. Il n'est donc pas étonnant de constater que seulement 10 % des personnes qui se disent allergiques à cette molécule le sont réellement³.

Une allergie à la pénicilline entraîne des conséquences importantes pour la santé et l'économie. L'utilisation d'antibiotiques à large spectre autres que les bêta-lactamines est associée à un risque accru de résistance bactérienne et peut ainsi empêcher une optimisation des soins médicaux au patient⁴. Du point de vue économique, l'emploi d'un antibiotique autre que la pénicilline ou ses dérivés entraînerait une augmentation estimée des coûts supérieure à 63 %⁵. D'autres études ont également démontré que le coût global des soins de santé est plus élevé pour les

patients présentant une infection et décrits comme étant allergiques à la pénicilline^{6,7}.

Un test cutané permet de prouver ou d'éliminer un diagnostic d'allergie à la pénicilline. Ce test cutané (test par piqûre [test *prick*] ou test intradermique) est sans danger et possède de surcroît une excellente valeur prédictive négative (environ 98 %)³. Une réintroduction orale du médicament, répartie en une ou deux doses, permet par la suite d'éliminer toute possibilité d'allergie.

Malheureusement, ce test n'est offert qu'en milieu spécialisé et doit être réalisé sous la supervision d'un médecin allergologue qui possède l'expertise pour valider l'interprétation du test et vérifier si un test de réintroduction orale est nécessaire. En attendant que le patient puisse consulter l'allergologue, le clinicien doit se tourner vers d'autres solutions. Souvent, il évitera les autres types de bêta-lactamines par crainte d'une réactivité croisée en présence de pénicilline. Cela est-il justifié?

Des études récentes ont mis en évidence un risque faible d'allergie croisée entre la pénicilline et la majorité des céphalosporines, des carbapénèmes et de l'aztréonam. Une méta-analyse menée par Pichichero et Casey montre qu'il existe une allergie croisée entre la pénicilline et les céphalosporines de première génération (fréquence estimée : 1 à 10 %). Les résultats de cette analyse montrent heureusement une réactivité croisée très faible en présence de céphalosporines de seconde génération et de troisième génération⁸. Les auteurs d'une autre étude publiée en 2006 rapportent que, dans une cohorte de 112 personnes reconnues allergiques à la pénicilline et soumises à un test cutané à l'imipénem-cilastatine, un seul patient (0,9 %) a obtenu un résultat positif à ce test⁹. L'administration de l'imipénem-cilastatine n'a entraîné aucune réaction indésirable chez les 111 autres patients. L'allergie croisée entre la pénicilline et l'aztréonam, quant à elle, n'a pas été démontrée¹⁰. Une réaction allergique peut provenir d'une sensibilisation aux chaînes latérales des céphalosporines mais ces chaînes ne sont cependant pas identiques d'une céphalosporine à une autre.

Le prescripteur doit donc bien connaître le risque de réactivité croisée entre les antibiotiques apparentés à la pénicilline. L'article de M^{me} Audrey Vachon, publié dans cette édition de *Pharmactuel*, est extrêmement intéressant puisqu'il définit les bêta-lactamines qui présentent une faible réactivité croisée en présence d'un autre antibiotique de cette même famille¹¹. Cet article pourrait permettre au pharmacien et au médecin de cibler un antibiotique de la famille de la pénicilline qui n'entraîne pas *a priori* de risque de réaction croisée. Un risque allergique reste cependant possible lors de l'administration du médicament. Il est donc important de reconnaître les signes cliniques d'une réaction allergique et d'être prêt à traiter cette dernière.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article

Références

1. Wright AJ. The penicillins. *Mayo Clin Proc* 1999;74:290-307.
2. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. [Nature and scope of adverse effects of penicillin with special reference to 151 deaths following anaphylactic shock]. *Schweiz Med Wochenschr* 1969;99:1252-7.
3. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:201-20.
4. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR et coll. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000;160:2819-22.
5. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy* 2003;33:501-6.
6. Macy E. Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge: effect on outpatient antibiotic use, cost, and clinical outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:281-5.
7. Harris AD, Sauberman L, Kabbash L, Greineder DK, Samore MH. Penicillin skin testing: a way to optimize antibiotic utilization. *Am J Med* 1999;107:166-8.
8. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:340-7.
9. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Guéant JL. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med* 2006;354:2835-7.
10. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology & Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.
11. Vachon A. Votre expérience avec un outil clinique pour mieux gérer les allergies croisées potentielles avec les bêta-lactamines. *Pharmactuel* 2015;48:97-102.

Quelle est la valeur ajoutée du pharmacien d'officine dans le dépistage du diabète de type 2? Description d'une expérience pilote marocaine

Saadia Skalli^{1,2,3}, D.Pharm., M.Sc., Dina Oulkadi^{4,5}, B.Pharm.

¹Pharmacien clinicien, Pharmacie Kasbah, Tanger, Maroc;

²Consultant en Pharmacovigilance et en Pharmacie Clinique, Tanger, Maroc;

³Collaborateur au Centre National Antipoison et de Pharmacovigilance, Rabat, Maroc;

⁴Pharmacienne, Pharmacie Dina, Tanger, Maroc;

⁵Présidente du Syndicat des pharmaciens d'officine, Tanger, Maroc

Soumis le 28 janvier 2015; Accepté après révision le 28 février 2015

Le nombre de cas de diabète dans le monde ne cesse d'augmenter¹. Cette augmentation s'explique notamment par un renforcement du dépistage dans tous les pays ainsi que par une amélioration de l'organisation des soins. La journée mondiale du diabète célébrée chaque année le 14 novembre met particulièrement en avant ces actions de dépistage menées par les différents professionnels de santé ou les associations de patients². Les pharmaciens d'officine de Tanger, au Maroc, se sont associés à l'élan suscité par la journée mondiale du diabète en proposant un dépistage communautaire au sein de leurs officines. Nous rapportons les résultats d'une étude pilote menée en parallèle à cette campagne et qui avait pour objectif d'évaluer d'une part la fréquence des cas de diabète dépistés en officine et, d'autre part, la faisabilité sur le terrain de cette action de santé publique, en vue de l'étendre à l'échelle nationale.

Selon les recommandations du comité d'éthique de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, le projet n'a pas été soumis au comité pour approbation, dans la mesure où il s'agit d'une étude à la fois observationnelle – l'échantillon provient d'un sous-groupe représentatif de la population habituellement dépistée pour le diabète – et non interventionnelle – les patients ont été suivis et pris en charge de manière habituelle. Sur le plan méthodologique, les pharmaciens d'officine de Tanger, au Maroc, ont mené les 14 et 15 novembre 2014 une campagne ciblée de sensibilisation et de dépistage du diabète de type 2 pour les patients à risque d'être diabétiques selon les critères de la Haute Autorité de Santé³. Cette initiative locale avait pour objectif de déceler des patients n'ayant pas reçu un diagnostic de diabète mais qui sont susceptibles d'être atteints de cette maladie, et de les sensibiliser aux complications potentielles associées à un dépistage tardif ou à un mauvais équilibre du diabète.

Un atelier de formation et d'information animé par un pharmacien clinicien et un médecin endocrinologue a précédé la campagne de sensibilisation, afin de standardiser la méthodologie et les pratiques de dépistage et d'uniformiser

les informations que les pharmaciens d'officine transmettent aux patients. L'évènement a été également diffusé sur deux chaînes radiophoniques nationales.

En pratique, un test de dépistage a été proposé aux patients susceptibles d'être diabétiques mais qui n'avaient pas reçu un tel diagnostic au moment du test. Le dépistage a commencé par le remplissage d'une fiche de recueil de données (âge, poids, antécédents familiaux et obstétricaux – antécédent d'enfant macrosome, défini par un poids de naissance supérieur à 4 kg ou au 90^e percentile selon les courbes de référence, ou de diabète gestationnel – et activité physique). Un consentement éclairé du patient a été systématiquement demandé. Des données sociodémographiques et physiopathologiques ont été recueillies, et les taux de glycémie capillaire (à jeun ou après un repas) ainsi que la tension artérielle systolique ou diastolique ont été mesurés. La période de l'étude comprenait la journée du vendredi 14 novembre ainsi que la matinée du samedi 15 novembre, pendant les horaires d'ouverture des pharmacies d'officine.

Au total, 64 pharmacies ont participé à l'étude et ont réalisé 1 177 tests. Ces tests étaient répartis de la façon suivante : 650 glycémies ont été réalisées sur la journée du vendredi et 527 effectuées pendant la demi-journée du samedi. L'âge moyen de la population concernée par le dépistage était de 47 ± 16 ans et le ratio femmes/hommes était de 1,8. Chaque pharmacie avait effectué entre 1 et 86 tests de dépistage, le nombre moyen étant de $10,27 \pm 1,84$ tests par pharmacie ($10,27 \pm 10,24$ tests réalisés le 14 novembre et $8,29 \pm 7,74$ tests réalisés le 15 novembre).

Au total, 182 tests (15,23 %) – dont 170 réalisés à jeun et 12 après un repas – ont détecté une anomalie glycémique de type hyperglycémie (définie par une glycémie $> 2,0$ g/l [$11,11$ mmol/l] quel que soit le moment de la journée, associée à des symptômes d'hyperglycémie). La plus forte glycémie dépistée était de $5,03$ g/l ($27,94$ mmol/l). Les patients présentant des anomalies glycémiques prononcées de type hyperglycémie ou hypoglycémie ont été réorientés

vers les médecins généralistes, les endocrinologues, les laboratoires de biologie médicale ou le service des urgences, selon l'urgence de la situation.

En tout, 295 patients (24,68 %) avaient une tension artérielle systolique ou diastolique indiquant une hypertension artérielle, selon la définition de la société européenne d'hypertension artérielle et de la société européenne de cardiologie⁴. La valeur moyenne de la tension artérielle systolique était de 129 ± 22 mmHg et celle de la tension artérielle diastolique était de 75 ± 40 mmHg. La tension artérielle maximale observée était de 230/100 mmHg (un patient). Pour certains de ces patients, le diagnostic d'hypertension artérielle était nouveau. Pour les autres, ce rappel de diagnostic reflétait soit un manque d'équilibre du traitement, soit une inobservance thérapeutique. Les patients ayant une hypertension artérielle soupçonnée ont été réorientés vers un médecin généraliste ou un cardiologue.

Globalement, cette étude transversale, la première du genre au Maroc, a mis en exergue un taux de dépistage du diabète par les pharmaciens d'officine similaire à celui rapporté en France par Halimi et coll. (19,8 %)⁵. D'autres études ont signalé un taux de détection d'une anomalie glycémique modérée ou compatible avec un diabète légèrement plus faible (11,2 % pour Böhme et coll. et 12,7 % pour Dhippayom et coll.)^{6,7}. De telles actions de dépistage réalisées par les pharmaciens d'officine peuvent s'étendre à d'autres types de troubles médicaux. Une étude menée aux États-Unis montre une détection d'anomalies de la glycémie et de la tension artérielle chez respectivement 15 % et 68 % des patients, ainsi qu'un taux élevé de dyslipidémies (66 %), notamment de type HDL⁸. Ces résultats illustrent à quel point il est important que le pharmacien d'officine participe à divers aspects de la santé publique qui viennent compléter et renforcer les

actions des autres professionnels de santé.

Les pharmaciens d'officine qui ont participé à l'étude ont néanmoins soulevé quelques limites à une telle campagne de dépistage, principalement d'ordre organisationnel, en raison de l'absence d'espaces d'échanges adaptés pour favoriser l'efficacité de leurs actions de prévention. Une enquête réalisée auprès de pharmaciens d'officine au Canada a fait ressortir d'autres limites à la réalisation d'actions de santé publique par les pharmaciens d'officine, comme le manque de temps, de coordination entre les professionnels de santé, de ressources humaines, de compensation financière ainsi que d'outils cliniques adaptés⁹.

En conclusion, cette action de dépistage a été grandement appréciée par les patients et leurs professionnels de santé (médecins et pharmaciens) et a permis de créer un élan d'enthousiasme au sein de la communauté pharmaceutique. Des actions de grande envergure, menées en collaboration par les différents syndicats de pharmaciens d'officine, sont nécessaires afin de faire rayonner le pharmacien clinicien d'officine sur le plan national et international.

Financement

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

Conflits d'intérêts

Les auteurs ont complété 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. Diabetes fact sheet N° 312. [en ligne] <http://www.who.int/diabetes/en/> (site visité le 19 février 2015).
2. International diabetes federation drives global action ahead of world diabetes day–November 14. [en ligne] <http://www.idf.org/international-diabetes-federation-drives-global-action-ahead-world-diabetes-day-november-14> (site visité le 19 février 2015).
3. Haute Autorité de Santé. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète Octobre 2014 [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf (site visité le 19 février 2015).
4. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
5. Halimi S, Hourmant M, Pene-Marie M, Boizel R. Évaluation de la faisabilité d'un co-dépistage diabète et maladies rénales dans les pharmacies d'officine. *Diabetes Metabolism* 2011;37(suppl 1):A12.
6. Böhme P, Agrinier N, Badia M, Durand M, Scheen A, Guillaume M et coll. Campagnes de sensibilisation au dépistage du diabète de type 2 dans les pharmacies. Comparaison de deux approches: glycémie capillaire et grille Findrisc. *Diabetes Metabolism* 2012;38(suppl 2):A7.
7. Dhippayom T, Fuangchan A, Tunpichart S, Chaiyakunapruk N. Opportunistic screening and health promotion for type 2 diabetes: an expanding public health role for the community pharmacist. *J Public Health* 2013;35:262-9.
8. Snella K, Canales A, Irons B, Sleeper-Irons R, Villarreal M, Levi-Derrick V et coll. Pharmacy- and community-based screenings for diabetes and cardiovascular conditions in high-risk individuals. *J Am Pharm Assoc* 2006;46:370-7.
9. Laliberté MC, Perreault S, Damestoy N, Lalonde L. Ideal and actual involvement of community pharmacists in health promotion and prevention: a cross-sectional study in Quebec, Canada. *BMC Public Health* 2012;12:192.

Traitement par association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique après un accident vasculaire cérébral mineur ou un accident ischémique transitoire (CHANCE trial)

Ann-Sophie Breault^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Sarah Grenier^{1,3}, B.Pharm., M.Sc.

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

²Pharmacienne, Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Québec (Hôpital St-Sacrement), Québec (Québec) Canada

Reçu le 4 septembre 2014; Accepté après révision le 19 janvier 2015

Titre de l'article : Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack¹.

Journal : N Engl J Med 2013;369:11-9.

Auteurs : Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C et coll.

Commanditaires : L'étude a été financée par le ministère des Sciences et des technologies de la république populaire de Chine. Les comprimés de clopidogrel et leur placebo ont été achetés auprès de la compagnie pharmaceutique Sanofi-Aventis.

Cadre de l'étude : Les antiplaquettaires sont des médicaments efficaces dans la prévention secondaire d'un événement ischémique cérébral. En cas de récurrence de ces événements sous traitement antiplaquettaire, des études ont fait état de la possibilité de combiner deux antiplaquettaires. Certaines de ces études n'ont démontré aucun avantage à l'association de clopidogrel et de l'acide acétylsalicylique (AAS) en matière de récurrence d'accident vasculaire cérébral (AVC). L'étude MATCH, publiée en 2004 et qui avait pour objectif d'évaluer la proportion de patients ayant eu une récurrence d'AVC, a démontré que l'association clopidogrel-AAS en prévention secondaire non seulement ne diminuait pas significativement le taux d'événements vasculaires cérébraux, mais augmentait les risques de saignements graves². L'étude a inspiré l'étude clinique CHANCE, qui a restreint sa période d'étude à 90 jours après la survenue d'un événement vasculaire cérébral, à savoir la période pendant laquelle le risque de récurrence est le plus élevé.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo, qui a été menée entre octobre 2009 et juillet 2012 dans 114 centres hospitaliers de Chine. Les participants à l'étude étaient répartis de façon aléatoire dans les 24 heures suivant l'apparition des premiers symptômes d'un événement vasculaire cérébral, défini comme un AVC mineur ou un accident ischémique transitoire (AIT).

Patients : Pour pouvoir participer à l'étude, les patients devaient être âgés d'au moins 40 ans, avoir reçu un diagnostic d'AVC mineur (score National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ≤ 3)³ ou d'AIT à haut risque de récurrence (score ABCD² ≥ 4)⁴, avoir la possibilité de commencer à suivre le traitement à l'étude dans les 24 heures qui suivent la survenue de l'événement et avoir rempli le formulaire de consentement. Les critères d'exclusion sont présentés dans le tableau I.

Interventions : Les participants à l'étude étaient répartis en deux groupes. Les patients du groupe clopidogrel-AAS recevaient une dose de clopidogrel une fois par jour de 300 mg le jour 1 et de 75 mg du jour 2 au jour 90, ainsi qu'une dose d'AAS de 75 à 300 mg (à la discrétion du prescripteur) le jour 1 et de 75 mg du jour 2 au jour 21, avec un placebo d'AAS du jour 22 au jour 90. Les patients du groupe AAS recevaient une dose d'AAS de 75 à 300 mg (à la discrétion du prescripteur) le jour 1 et de 75 mg du jour 2 au jour 90, avec un placebo de clopidogrel du jour 1 au jour 90.

La répartition aléatoire du patient se faisait dès qu'un diagnostic d'AVC était posé et que la possibilité d'un AVC de type hémorragique était exclue par imagerie par résonance magnétique (IRM) ou par tomodensitométrie (TDM). Le schéma de répartition aléatoire entre les deux groupes respectait un ratio 1:1. La durée de l'étude était de 90 jours. Deux visites de suivi étaient prévues, l'une au jour 21 (± 2 jours) et l'autre au jour 90 (± 7 jours).

Points évalués : Le critère d'évaluation primaire en matière d'efficacité était d'évaluer la fréquence d'une récurrence d'AVC ischémique ou hémorragique dans les 90 jours suivant la répartition aléatoire. Les critères d'évaluation

Pour toute correspondance : Ann-Sophie Breault, Institut universitaire en santé mentale de Québec, 2601, chemin de la Canardière, Québec (Québec) G1J 2G3, CANADA; Téléphone : 418 641-4182; Télécopieur : 418 663-5661; Courriel : ann-sophie.breault@institutsmq.qc.ca

Tableau I. Critères d'exclusion

- Diagnostic ou antécédent d'AVC hémorragique
- Indication de traitement anticoagulant
- Contre-indication à l'AAS ou au clopidogrel
- Hémorragie active
- Antécédents d'hémorragie intracrânienne
- Saignement gastro-intestinal
- Chirurgie majeure au cours des 3 derniers mois
- Angioplastie ou chirurgie vasculaire prévue dans les 3 mois suivant la répartition aléatoire
- Intervention ou chirurgie qui nécessite que le patient cesse de prendre les médicaments à l'étude
- Atteinte cérébrale majeure non ischémique
- Anticoagulation reçue dans les 10 jours précédant la répartition aléatoire
- AIT ou AVC mineur provoqué par une angioplastie ou par une chirurgie
- Espérance de vie inférieure à 3 mois
- Patientes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception fiable ou qui sont incapables de fournir un test de grossesse négatif
- Prise d'un médicament en investigation

Abréviations : AAS : acide acétylsalicylique; AIT : accident ischémique transitoire; AVC : accident vasculaire cérébral

Tableau II. Caractéristiques des patients au début de l'étude¹

Caractéristiques	Groupe placebo-AAS <i>n</i> = 2 586	Groupe clopidogrel-AAS <i>n</i> = 2 584
Âge moyen (ans)	62	63
Femme, <i>n</i> (%)	898 (34,7)	852 (33,0)
Tension artérielle systolique médiane (mm Hg)	150	150
Tension artérielle diastolique médiane (mm Hg)	90	90
IMC médian (kg/m ²)	25	25
Antécédents médicaux		
AVC ischémique, <i>n</i> (%)	517 (20,0)	516 (20,0)
AIT, <i>n</i> (%)	80 (3,1)	94 (3,6)
Infarctus du myocarde, <i>n</i> (%)	53 (2,0)	43 (1,7)
Angine de poitrine, <i>n</i> (%)	87 (3,4)	97 (3,8)
Insuffisance cardiaque, <i>n</i> (%)	38 (1,5)	42 (1,6)
Fibrillation auriculaire ou flutter, <i>n</i> (%)	48 (1,9)	48 (1,9)
Dysfonction valvulaire cardiaque, <i>n</i> (%)	10 (0,4)	4 (0,2)
Hypertension, <i>n</i> (%)	1 683 (65,1)	1 716 (66,4)
Diabète, <i>n</i> (%)	543 (21,0)	550 (21,3)
Dyslipidémie, <i>n</i> (%)	283 (10,9)	290 (11,2)
Embolie pulmonaire, <i>n</i> (%)	1 (< 0,1)	0
Ex-fumeur ou fumeur, <i>n</i> (%)	1 105 (42,7)	1 116 (43,2)
Durée moyenne avant la répartition aléatoire ^a (heure)	13	13
Durée avant la répartition aléatoire < 12 heures, <i>n</i> (%)	1 280 (49,5)	1 293 (50,0)
Durée avant la répartition aléatoire ≥ 12 heures, <i>n</i> (%)	1 306 (50,5)	1 291 (50,0)
AIT comme événement principal, <i>n</i> (%)	728 (28,2)	717 (27,7)
AVC mineur comme événement principal, <i>n</i> (%)	1 858 (71,8)	1 867 (72,3)
Score ABCD ² médian ^{a,b}	4	4

Abréviations : AAS : acide acétylsalicylique; AIT : accident ischémique transitoire; AVC : accident vasculaire cérébral; IMC : indice de masse corporelle

^a Les données sont présentées sous forme de médiane.

^b Les données ne sont que pour les 1 445 patients ayant subi un AIT. L'ABCD² évalue le risque d'AVC et est basé sur l'âge, l'hypertension artérielle, les caractéristiques cliniques, la durée de l'AIT, et la présence ou l'absence d'un diabète. Le score se situe entre 0 et 7. Un score élevé indique un plus grand risque à court terme.

secondaires en matière d'efficacité étaient d'évaluer la fréquence d'un événement vasculaire tel qu'un nouvel AVC ou AIT, un infarctus du myocarde, un décès de cause cardiovasculaire ou un décès toutes causes confondues. Le critère d'évaluation primaire en matière d'innocuité était la survenue de saignements modérés à graves selon les critères GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*)⁵. Selon ces critères, un saignement est modéré s'il requiert une transfusion; un saignement est grave s'il est intracérébral et peut compromettre le pronostic vital.

Résultats : Entre octobre 2009 et juillet 2012, l'étude a sélectionné 5 170 patients provenant de 114 sites différents. De ces 5 170 patients, 2 584 ont été affectés au groupe clopidogrel-AAS et 2 586 au groupe AAS. Les caractéristiques des patients de chacun des groupes étaient comparables et sont présentées au tableau II. Durant l'étude, 165 patients (6,4 %) du groupe clopidogrel-AAS et 146 patients (5,6 %) du groupe AAS ont interrompu le traitement prématurément. Au total, 20 patients du groupe clopidogrel-AAS et 16 patients du groupe AAS ont été perdus lors du suivi.

Les résultats relatifs aux critères d'évaluation en matière d'efficacité et d'innocuité sont présentés dans le tableau III. Pour le critère d'évaluation primaire en matière d'efficacité, 212 patients (8,2 %) du groupe clopidogrel-AAS ont eu une récurrence d'AVC dans les 90 jours, comparativement à 303 patients (11,7 %) du groupe AAS (rapport de risques [RR] : 0,68; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,57 à 0,81; $p < 0,001$). Les AVC fatals ou invalidants ont touché 135 patients (5,2 %) du groupe clopidogrel-AAS et 177 patients (6,8 %) du groupe AAS (RR:0,75;IC 95 %:0,60–0,94; $p = 0,01$). Un total de 204 patients (7,9 %) dans le groupe clopidogrel-AAS et de 295 patients (11,4 %) dans le groupe AAS ont subi un AVC ischémique (RR:0,67;IC 95 %:0,56–0,81; $p < 0,001$). Par ailleurs, dans chacun des groupes, 8 patients (0,3 %) ont subi un AVC hémorragique. Au total, 216 patients (8,4 %) du groupe clopidogrel-AAS et 307 patients (11,9 %) du groupe AAS (différence statistiquement significative, $p < 0,001$) ont souffert d'un événement répondant au critère d'évaluation secondaire de survenue d'événements vasculaires combinés (AVC ischémique ou hémorragique, infarctus du myocarde ou décès de cause cardiovasculaire). Cependant, à part l'AVC ischémique, aucun autre critère d'évaluation secondaire pris individuellement n'était associé à des différences statistiquement significatives entre les deux groupes.

Parmi les événements répondant aux critères d'évaluation en matière d'innocuité, un saignement modéré ou grave a été observé chez sept patients (0,3 %) du groupe clopidogrel-AAS et chez huit patients (0,3 %) du groupe AAS ($p = 0,73$). La fréquence de survenue de tous les saignements confondus était de 2,3 % dans le groupe clopidogrel-AAS et de 1,6 % dans le groupe AAS (RR:1,41;IC 95 %:0,95–2,10; $p = 0,09$). Les différences entre les deux groupes ne sont pas statistiquement significatives, mais on a observé plus de saignements légers et de tous types dans le groupe clopidogrel-AAS. Les autres effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes.

Tableau III. Principaux résultats selon les critères d'évaluation en matière d'efficacité et d'innocuité¹

Critères d'évaluation	Groupe placebo-AAS (n = 2586)	Groupe clopidogrel-AAS (n = 2 584)	Rapport de risques (IC à 95 %)	p
Critère d'évaluation primaire, n (%)				
AVC	303 (11,7)	212 (8,2 %)	0,68 (0,57 – 0,81)	< 0,001
Critères d'évaluation secondaires, n (%)				
AVC, infarctus du myocarde ou décès de cause cardiovasculaire	307 (11,9)	216 (8,4)	0,69 (0,58 – 0,82)	< 0,001
AVC ischémique ^a	295 (11,4)	204 (7,9)	0,67 (0,56 – 0,81)	< 0,001
AVC hémorragique	8 (0,3)	8 (0,3)	1,01 (0,38 – 2,70)	0,98
Infarctus du myocarde	2 (0,1)	3 (0,1)	1,44 (0,24 – 8,63)	0,69
Décès de cause cardiovasculaire	5 (0,2)	6 (0,2)	1,16 (0,35 – 3,79)	0,81
Décès toutes causes confondues	10 (0,4)	10 (0,4)	0,97 (0,40 – 2,33)	0,94
AIT ^o	47 (1,8)	39 (1,5)	0,82 (0,53 – 1,26)	0,36
Critères d'évaluation en matière d'innocuité : Saignement, n (%)				
Grave	4 (0,2)	4 (0,2)	0,94 (0,24 – 3,79)	0,94
Modéré	4 (0,2)	3 (0,1)	0,73 (0,16 – 3,26)	0,68
Léger	19 (0,7)	30 (1,2)	1,57 (0,88 – 2,79)	0,12
Tout type de saignement	41 (1,6)	60 (2,3)	1,41 (0,95 – 2,10)	0,09

Abréviations : AAS : acide acétylsalicylique; AIT : accident ischémique transitoire; AVC : accident vasculaire cérébral

^a Pour AVC ischémique : diminution du risque absolu (ARR) = 3,5 %; diminution du risque relatif (RRR) = 0,3; nombre nécessaire à traiter (NNT) = 29

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? Oui. Les patients étaient affectés aux groupes de traitement de façon aléatoire, selon un schéma 1:1 après répartition aléatoire par système téléphonique automatisé.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Oui. Les conclusions de l'étude tiennent compte de tous les patients ayant participé à l'étude. L'analyse a été réalisée en intention de traiter. Ainsi, tous les patients ayant reçu au moins une dose de médicaments ont été inclus, y compris les 36 patients perdus lors du suivi ($n = 36$). Sur ces 36 patients, 20 patients (0,8 %) étaient dans le groupe clopidogrel-AAS et 16 patients (0,6 %) étaient dans le groupe AAS. Sur 311 patients ayant interrompu le traitement avant la fin de l'étude, 165 (6,4 %) étaient dans le groupe clopidogrel-AAS et 146 (5,6 %) étaient dans le groupe AAS.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? Oui. Selon les données, tous les patients – sauf 36 perdus lors du suivi – se sont présentés à leur visite finale, 90 jours après la répartition aléatoire.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? Oui. Chacun des sujets inclus dans l'étude a été évalué dans le groupe dans lequel il avait été réparti (intention de traitement). Les auteurs ont également effectué une analyse <i>per protocol</i> , dont les résultats sont disponibles dans les documents complémentaires à l'article, mais ils ne se sont pas servis de ces résultats dans la conclusion de l'étude.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? Oui. L'étude a été réalisée à double insu. Les auteurs ont utilisé un double placebo afin de préserver le double insu.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? Oui. Les caractéristiques démographiques et cliniques des sujets à l'étude étaient similaires dans les groupes.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? Non disponible. Tous les patients des deux groupes avaient deux visites de suivi prévues à l'étude (jour 21 et jour 90). Par contre, l'étude ne mentionne pas si certains patients ont dû avoir des visites supplémentaires ou s'ils avaient accès à du personnel en dehors de ces visites. Il est donc difficile de déterminer si les groupes ont été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche. Un faible pourcentage de patients a reçu une prévention secondaire (antihypertenseurs, statines, etc.), mais ce pourcentage était comparable pour les deux groupes.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Le traitement par clopidogrel et AAS a permis de réduire le risque de récurrence d'AVC de 32 % par rapport au traitement par AAS seul (303 récurrences [11,7 %] dans le groupe clopidogrel-AAS par rapport à 212 récurrences [8,2 %] dans le groupe AAS). Ainsi, la réduction du risque relatif est de 32 % et le nombre nécessaire à traiter (NNT) est de 29. Cette valeur de NNT signifie que 29 patients doivent être traités par clopidogrel-AAS pour éviter une récurrence d'AVC dans les 90 jours suivant l'événement primaire. En ce qui concerne les risques de saignement tous types confondus, il est important de remarquer que ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs et que la majorité de ces saignements étaient légers selon l'échelle de classification GUSTO ⁵ .
Quelle est la précision de l'effet évalué? Les intervalles de confiance sont étroits, aussi bien pour le critère d'évaluation primaire en matière d'efficacité que pour les critères d'évaluation secondaires d'événement vasculaire combiné et d'AVC ischémique.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? Non. Cette étude a été menée auprès d'une population chinoise. D'abord, le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2C19 (CYP 2C19), qui métabolise le clopidogrel, est plus fréquent dans cette population et peut avoir un effet sur le métabolisme de ce médicament ⁶ . De plus, bien que les outils diagnostiques et thérapeutiques couramment utilisés aux États-Unis soient disponibles dans la plupart des hôpitaux de la République populaire de Chine, certains patients n'ont pas les moyens d'accéder à ces niveaux de soins ^{7,8} . Ensuite, les pratiques de prévention secondaire sont moins rigoureuses en Chine. Ainsi, selon les auteurs, le traitement de l'hypertension, du diabète et des dyslipidémies est moins optimal que celui habituellement prescrit à la population nord-américaine. Une telle différence entraîne des répercussions importantes sur les résultats de l'étude CHANCE. En effet, si le contrôle de ces facteurs de risque avait été plus rigoureux, les auteurs auraient probablement observé moins d'événements ischémiques dans les deux groupes. Enfin, la fréquence d'athérosclérose au niveau des artères intracrâniennes de gros calibres est plus élevée dans la population chinoise ⁷ . Tous ces éléments font que les résultats de cette étude ne peuvent pas être extrapolés à la population nord-américaine. Plus d'études sont donc nécessaires pour valider l'efficacité et l'innocuité de l'association clopidogrel-AAS pour une population semblable à la nôtre sur le plan de la génétique, du contrôle des facteurs de risque et des lignes directrices en matière de prévention secondaire.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? Oui et Non. De façon générale, la prise de médicaments qui ont un effet sur le risque de saignement est signalée. Il aurait été intéressant d'avoir plus de détails sur le type d'antihypertenseurs utilisés et sur l'observance thérapeutique. Le moment de survenue des événements a une importance clinique et peut influencer l'interprétation des résultats, mais les auteurs ne mentionnent pas cette donnée.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? Oui. Le taux de récurrence d'événements vasculaires cérébraux est passé de 11,7 % dans le groupe AAS seul à 8,2 % dans le groupe clopidogrel-AAS. L'analyse de ces données permet d'obtenir une diminution du risque absolu (ARR) de 3,5 % et une diminution du risque relatif (RRR) de 30 %, à savoir un NNT à 29 pour prévenir un AVC ischémique ou hémorragique sur 90 jours égal. Ces calculs ont été réalisés à partir des résultats obtenus en fonction du critère d'évaluation primaire. Le NNT demeure à 29 lorsqu'on évalue les résultats selon le critère d'évaluation secondaire de récurrence d'AVC ischémique.

Discussion

Wang et coll. rapportent que moins de 24 heures après l'apparition des symptômes associés à un AVC ischémique non cardio-embolique mineur ou à un AIT à haut risque de récurrence, un traitement à clopidogrel-AAS pour 21 jours puis clopidogrel seul pour un total de 90 jours est plus efficace qu'un traitement à l'AAS seul pour réduire le taux

de récurrence d'un événement vasculaire cérébral ischémique. À l'heure actuelle, les lignes directrices de l'*American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) pour la prévention secondaire de l'AVC mentionnent qu'en cas d'AVC ischémique non cardio-embolique, l'AAS est l'antiplaquettaire de premier choix, tandis que le clopidogrel est réservé en cas d'allergie ou de contre-indication à l'AAS⁹. L'étude MATCH, publiée en 2004, a

comparé l'association clopidogrel-AAS au clopidogrel seul pour les patients faisant une récurrence d'AVC ischémique ou d'AIT. Cette étude a démontré qu'un traitement par clopidogrel-AAS pendant 18 mois ne diminuait pas significativement les risques de récurrence, mais augmentait les risques de saignements graves². L'étude CHARISMA, publiée en 2006, obtient des résultats similaires¹⁰. Il s'agit d'une comparaison de l'association clopidogrel-AAS avec l'AAS seul durant une période de suivi de 28 mois. L'essai clinique CHANCE s'est inspiré des études MATCH et CHARISMA pour restreindre sa période d'observation aux 90 jours qui suivent un AVC ischémique ou un AIT, à savoir la période pendant laquelle le risque de récurrence est le plus élevé. Jusqu'à ce jour, la seule indication reconnue pour l'association clopidogrel-AAS est le traitement après un syndrome coronarien aigu, et les principaux avantages de ce traitement sont perceptibles dans les trois mois. Cette indication découle des résultats de l'étude CURE, publiée en 2002¹¹.

Globalement, les points forts de l'étude CHANCE sont la qualité de sa structure, la pertinence du sujet après la publication de l'étude MATCH, son caractère multicentrique, l'absence de conflit d'intérêts et la similarité entre les deux groupes à l'étude. De plus, par rapport aux autres études sur le sujet, il était adéquat de limiter la période d'observation aux 90 jours qui suivent un événement vasculaire cérébral, puisqu'il s'agit de la période pendant laquelle le risque de récurrence est le plus élevé. Les critères d'inclusion étaient choisis de manière adéquate afin de sélectionner les patients ayant subi des AVC mineurs et des AIT à haut risque de récurrence, à savoir les patients présentant des comorbidités (diabète, dyslipidémie, insuffisance cardiaque) et dont les symptômes d'événement vasculaire cérébral sont présents depuis moins de 24 heures. Pour le groupe clopidogrel-AAS, les doses de charge (300 mg au jour 1) et de maintien (75 mg du jour 2 à 90) de clopidogrel sont considérées adéquates. Pour les deux groupes, les doses de maintien d'AAS (75 mg du jour 2 à 21 pour le groupe clopidogrel-AAS et 75 mg du jour 2 à 90 pour le groupe AAS) sont jugées adéquates selon les lignes directrices pour le traitement d'un AVC ou d'un AIT⁹. Avant d'inclure les patients à l'étude, il était donc adéquat d'exclure un AVC de type hémorragique au moyen d'un TDM ou d'une IRM. L'analyse des résultats en intention de traiter ainsi que le nombre de patients inclus dans cette analyse sont des points forts de cette étude. En effet, le nombre de patients initialement prévu a été atteint, ce qui confère à l'étude une puissance de 90 %, et le nombre de patients perdus lors du suivi était relativement faible (36 patients [0,7 %]).

L'étude CHANCE comporte plusieurs points faibles majeurs. Pour commencer, les participants à l'étude ont été sélectionnés dans la population chinoise. Pour les raisons mentionnées dans la grille d'évaluation clinique, l'étude présente ainsi une faible validité externe et il est pratiquement impossible d'en extrapoler les résultats à la population nord-américaine. De plus, en comparant les durées d'administration de l'AAS entre les deux groupes, il est possible de remettre en question la validité des conclusions tirées par les auteurs. En effet, les auteurs émettent l'hypothèse qu'un traitement de trois mois par clopidogrel et AAS réduit le risque de récurrence d'AVC par rapport à un traitement par AAS seul. Cependant, l'AAS n'est

plus administré dans le groupe clopidogrel-AAS à partir du jour 21. Par conséquent, à partir du jour 21, les auteurs comparent un traitement par clopidogrel seul – et non par clopidogrel-AAS – à un traitement par AAS. En outre, les auteurs ne mentionnent aucunement dans leur discussion les résultats non statistiquement significatifs en matière d'innocuité. En ce qui concerne les critères d'évaluation en matière d'efficacité, le fait que les auteurs y aient inclus les AVC hémorragiques est sujet à critique, puisque la survenue d'un tel événement répond davantage à un critère d'évaluation en matière d'innocuité. De plus, les critères d'évaluation en matière d'innocuité auraient dû inclure non seulement la gravité des saignements, mais également leur type, puisque les répercussions des saignements varient en fonction du type de saignement. De surcroît, en ce qui concerne les critères d'évaluation en matière d'efficacité et d'innocuité, les auteurs ne mentionnent pas à quel moment la récurrence d'un événement vasculaire cérébral ou les saignements se sont produits. Il aurait été intéressant de savoir si les récurrences se produisent majoritairement dans les 2 premiers jours après l'événement, comme le mentionne la documentation scientifique¹². Les éléments présentés en documents complémentaires à l'article montrent que le nombre de patients ayant subi une thrombolyse n'est pas nul, contrairement à ce qui est rapporté par les auteurs. Ainsi, ces patients devant attendre 24 heures après la thrombolyse avant d'être répartis de façon aléatoire auraient dû être exclus de l'étude¹³. Ensuite, il est important de noter qu'un total de 18 patients ont été inclus de façon inappropriée, parce qu'ils étaient âgés de moins de 40 ans, que leur score ABCD² était inférieur à 4 ou que leur répartition aléatoire avait eu lieu plus de 24 heures après l'événement. Environ 11 % des patients de chaque groupe prenaient de l'AAS au moins 24 heures avant leur admission à l'hôpital, ce qui pourrait avoir eu une influence sur le taux de récurrence, particulièrement pour le groupe AAS. Pour conclure, la visite de suivi se faisait au jour 21 ($\pm$ 2 jours) et la visite finale, au jour 90 ($\pm$ 7 jours). Toutefois, les auteurs ne font pas mention des éléments évalués lors de ces suivis ni de l'évaluation de l'adhésion des patients à leur traitement.

En ce qui concerne les répercussions cliniques de l'étude CHANCE, l'extrapolation des résultats est limitée à la population chinoise et il est quasiment impossible d'appliquer ces résultats à la population nord-américaine. Une autre étude sera donc nécessaire afin de valider l'efficacité et l'innocuité de l'association de clopidogrel et d'AAS pour une population similaire à la nôtre sur le plan des habitudes de vie et de la génétique. Dans l'étude américaine POINT, dont le recrutement a débuté en octobre 2009, on compare l'association de clopidogrel (dose de charge de 600 mg) et d'AAS à l'AAS seul pour des sujets ayant souffert d'AVC mineur ou d'AIT. Le traitement débute dans les 12 heures après l'événement et se poursuit durant 90 jours. Le critère d'évaluation primaire de cette étude est la survenue d'un nouvel événement vasculaire ischémique. La fin de l'étude POINT est prévue pour 2017¹⁴.

Conclusion

En conclusion, l'étude CHANCE démontre que pour les patients ayant subi un AVC mineur ou un AIT à haut risque de récurrence et dont les symptômes sont présents depuis moins de 24 heures,

un traitement par association de clopidogrel et d'AAS pour 21 jours puis par clopidogrel seul pour un total de 90 jours est plus efficace qu'un traitement par AAS seul pour réduire la récurrence d'un événement vasculaire cérébral ischémique. De plus, l'association clopidogrel-AAS n'entraîne pas plus de saignements que l'AAS seul (résultat non statistiquement significatif). Ces résultats ne sont cependant pas généralisables à la population nord-américaine, et les résultats de l'étude POINT seront nécessaires avant de modifier la pratique.

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

L'article a été rédigé dans le cadre du cours *Information sur les médicaments basée sur la preuve* (PHA-6074) de la maîtrise en pharmacothérapie avancée de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.

Références

1. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C et coll. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9.
2. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M et coll. Aspirin and clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
3. National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. [en ligne] http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf. (site visité le 19 septembre 2014).
4. National Stroke Association. Transient Ischemic Attack (TIA). Prognosis and key management considerations: ABCD score. [en ligne] www.stroke.org. (site visité le 19 septembre 2014).
5. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
6. Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:93-109.
7. Liu L, Wang D, Wong KS, Wang Y. Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority. *Stroke* 2011;42:3651-4.
8. Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke* 2006;1:158-9.
9. American Heart Association. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.
10. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et coll. (CHARISMA investigators). Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
11. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK et coll. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:1506,1716.
12. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62:569-73.
13. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM et coll. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.
14. Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trial home page. [en ligne] <http://www.pointtrial.org>. (site visité le 19 septembre 2014).

Étude SAVOR-TIMI 53 : évaluation du risque cardiovasculaire de la saxagliptine pour les patients atteints d'un diabète de type 2

Oana Anamaria Ududec^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Silva Vujanovic^{1,3}, B.Pharm., M.Sc.,

Rodolphe Kénol-Maurrasse^{1,4}, Pharm.D., M.Sc.,

¹Candidat(e) à la Maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, CSSS Argenteuil, Lachute (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, Centre universitaire de santé McGill (Québec) Canada

Reçu le 17 octobre 2014; Accepté après révision par les pairs le 13 janvier 2015

Titre : *Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. N Engl J Med 2013;369:1317-26¹.

Auteurs : Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et coll.

Commanditaire : Des représentants des commanditaires AstraZeneca et Bristol-Myers Squibb ont participé à toutes les étapes de l'étude (conception, collecte des données et suivi).

Cadre de l'étude : Les patients atteints d'un diabète de type 2 courent deux fois plus de risques de souffrir d'une complication cardiovasculaire majeure au cours de leur vie que les patients non diabétiques². L'optimisation du contrôle glycémique est une stratégie efficace pour diminuer les complications diabétiques microvasculaires³. Le défi clinique consiste à reconnaître les agents antihyperglycémiques qui diminueraient les événements cardiovasculaires. De plus, depuis l'avis émis par Santé Canada et par la *Food and Drug Administration* (FDA), qui associe la rosiglitazone à des risques cardiovasculaires et qui déconseille fortement aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque de prendre ce médicament, l'innocuité cardiovasculaire des nouveaux antihyperglycémiques est devenue un des objectifs prioritaires des études cliniques^{4,5}. Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (iDPP4) constituent une classe thérapeutique intéressante pour traiter le diabète de type 2, car ils entraînent un faible risque d'hypoglycémie et n'ont aucun effet sur le poids corporel⁶. Des études expérimentales laissent également entendre que l'augmentation du taux sanguin des incrétones engendrée par les iDPP4 aurait un effet positif sur la fonction cardiaque^{7,8}. L'étude évaluée dans cet article a étudié l'innocuité et l'efficacité de la saxagliptine en ce qui a trait à la survenue de complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques susceptibles de souffrir d'événements cardiovasculaires.

Protocole de recherche : Il s'agit d'un essai clinique multicentrique de phase IV à répartition aléatoire et à double insu, contrôlé par placebo. Au total, 788 centres provenant de 26 pays répartis sur plusieurs continents ont participé à l'étude. L'étude planifiait des visites physiques tous les six mois ainsi que des appels téléphoniques trimensuels. Le suivi total prévu initialement était de 60 mois. Un comité indépendant d'experts en maladies cardiovasculaires et pancréatiques était responsable de réviser les événements des objectifs primaire et secondaires. Ce comité ne savait pas dans lequel des deux groupes étaient répartis les participants. Les analyses étaient effectuées en intention de traiter.

Patients : Les patients admissibles, qui avaient reçu un diagnostic de diabète de type 2, devaient avoir un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) compris entre 6,5 et 12 %, et avoir un antécédent établi de maladie cardiovasculaire ou présenter de multiples facteurs de risque d'événement cardiovasculaire. Un patient ayant une maladie cardiovasculaire établie était défini comme une personne âgée d'au moins 40 ans ayant un antécédent d'événement clinique associé à l'athérosclérose coronarienne, cérébrovasculaire ou périphérique. Un patient présentant de multiples facteurs de risque cardiovasculaire était défini comme une personne d'un âge égal ou supérieur à 55 ans pour un homme ou 60 ans pour une femme et qui présentait au moins un des facteurs de risque suivants : dyslipidémie, hypertension, tabagisme actif. Les critères d'exclusion étaient les suivants : thérapie à base d'iDPP4 ou d'agoniste du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) au cours des six derniers mois; insuffisance rénale terminale, dialyse à long terme; transplantation rénale ou taux de créatinine sérique supérieur ou égal à 530 µmol/L.

Interventions : Les patients étaient répartis de façon aléatoire dans le groupe recevant de la saxagliptine ou un placebo selon un ratio 1:1. Le traitement par voie orale était ajusté en fonction de la fonction rénale, soit 5 mg une fois par jour si le taux de filtration glomérulaire (TFG) était supérieur à 50 ml/min ou 2,5 mg une fois par jour si le TFG était inférieur ou égal à 50 ml/min. En cas de détérioration de la fonction rénale après le début du traitement (chute du TFG à un taux inférieur à 50 ml/min), un seul ajustement de dose à 2,5 mg une fois par jour était permis. Les traitements concomitants reçus par les patients pour la maîtrise du diabète ou de la maladie cardiovasculaire étaient à la discrétion du médecin traitant.

Pour toute correspondance : Oana Anamaria Ududec, Hôpital général juif, 3755, rue Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1E2, CANADA; Téléphone : 514 340-8222, poste 5026; Télécopieur : 514 340-8201; Courriel : oana.bucos@hotmail.com

Points évalués : L'objectif primaire en matière d'efficacité et d'innocuité consistait en la survenue combinée de décès dus à des causes cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde (IM) non fatal ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal. Le principal objectif secondaire sur le plan de l'efficacité comprenait les éléments de l'objectif primaire, les hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque, d'une revascularisation coronarienne et d'une angine de poitrine instable, ainsi que l'apparition d'hypoglycémies et de pancréatites. D'autres objectifs secondaires sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité incluaient la mesure individuelle de chaque élément de l'objectif primaire.

Résultats : De mai 2010 à décembre 2011, un total de 16 492 patients ont été sélectionnés. Les caractéristiques pertinentes de la population à l'étude sont résumées dans le tableau I. La durée médiane de suivi était de 2,1 ans et la durée maximale de suivi était de 2,9 ans. La durée totale de suivi était respectivement de 16 884 personnes-années pour le groupe saxagliptine et de 16 761 personnes-années pour le groupe placebo.

Au total, 613 patients du groupe saxagliptine (7,3 %) et 609 patients du groupe placebo (7,2 %) ont souffert d'un événement cardiovasculaire répondant aux critères de l'objectif primaire d'efficacité et d'innocuité (rapport de risque [RR] : 1,00; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,89–1,12; $p = 0,99$ pour la supériorité et $p < 0,001$ pour la non-infériorité). Parmi les événements répondant aux critères des objectifs secondaires, le seul résultat statistiquement significatif observé était une augmentation du nombre d'hospitalisations dues à une insuffisance cardiaque dans le groupe saxagliptine par rapport au groupe placebo (3,5 % contre 2,8 %; RR:1,27; IC 95 %:1,07–1,51; $p < 0,007$). Les résultats relatifs aux objectifs primaire et secondaires sont présentés dans le tableau II.

Tableau I. Caractéristiques des patients au début de l'étude

Caractéristique	Saxagliptine (n = 8 280)	Placebo (n = 8 212)
Âge (années) ^a	65,1 ± 8,5	65,0 ± 8,6
Sexe féminin (%)	2 768 (33,4)	2 687 (32,7)
IMC (kg/m ²) ^a	31,1 ± 5,5	31,2 ± 5,7
Temps écoulé depuis le diagnostic de diabète de type 2, années ^b	10,3 (5,2 – 16,7)	10,3 (5,3 – 16,6)
Maladie athérosclérotique (%)	6 494 (78,4)	6 465 (78,7)
Hypertension (%)	6 725 (81,2)	6 767 (82,4)
Dyslipidémie (%)	5 895 (71,2)	5 844 (71,2)
IM antérieur (%)	3 147 (38,0)	3 090 (37,6)
Insuffisance cardiaque (%)	1 056 (12,8)	1 049 (12,8)
Revascularisation coronarienne antérieure (%)	3 566 (43,1)	3 557 (43,3)
Taux d'HbA1c (% moyen) ^a	8,0 ± 1,4	8,0 ± 1,4
Clcr estimée, débit (ml/min) ^a	72,5 ± 22,6	72,7 ± 22,6

^aRésultats présentés en tant que moyenne ± écart type

^bRésultats présentés en tant que médiane (écart interquartile)

Abbréviations : Clcr : clairance à la créatinine; HbA1c : hémoglobine glyquée; IM : infarctus du myocarde; IMC : indice de masse corporelle

Tableau II. Objectifs primaire et secondaires sélectionnés

Efficacité/Innocuité	Saxagliptine (%) ^a	Placebo (%) ^a	RR (IC 95 %)	Valeur p
Mortalité cardiovasculaire, IM non fatal, AVC non fatal	613 (7,3)	609 (7,2)	1,00 (0,89 – 1,12)	0,99
Mortalité cardiovasculaire, IM non fatal, AVC non fatal, insuffisance cardiaque, revascularisation coronarienne	1 059 (12,8)	1 034 (12,4)	1,02 (0,94 – 1,11)	0,66
Mortalité toutes causes confondues	420 (4,9)	378 (4,2)	1,11 (0,96 – 1,27)	0,15
Mortalité cardiovasculaire	269 (3,2)	260 (2,9)	1,03 (0,87 – 1,22)	0,72
IM	265 (3,2)	278 (3,4)	0,95 (0,80 – 1,12)	0,52
AVC ischémique	157 (1,9)	141 (1,7)	1,11 (0,88 – 1,39)	0,38
Hospitalisations pour angine instable	97 (1,2)	81 (1,0)	1,19 (0,89 – 1,60)	0,24
Hospitalisations pour insuffisance cardiaque	289 (3,5)	228 (2,8)	1,27 (1,07 – 1,51)	0,007
Hospitalisations pour revascularisation coronarienne	423 (5,2)	459 (5,6)	0,91 (0,80 – 1,04)	0,18
Taux de créatinine deux fois plus élevé, mise en route d'une dialyse, transplantation rénale, taux de créatinine supérieur à 530 µmol/l	194 (2,2)	178 (2,0)	1,08 (0,88 – 1,32)	0,46
Hospitalisations pour hypoglycémie	53 (0,6)	43 (0,5)	1,22 (0,82 – 1,83)	0,33
Hypoglycémie	1 264 (15,3)	1 104 (13,4)		< 0,001
Pancréatite	24 (0,3)	21 (0,3)		0,77

Abbréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde; RR : risque relatif

^a Les données sont présentées dans le format n (%)

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? Oui. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans les deux groupes de traitement. La répartition a été faite par bloc de quatre et a été stratifiée selon le risque cardiovasculaire (diagnostic établi de maladie cardiovasculaire ou facteurs de risque multiples pour un événement cardiovasculaire) et selon la fonction rénale (TFG supérieur à 50 ml/min, entre 30 et 50 ml/min, inférieur à 30 ml/min).
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Oui. Les analyses ont pris en considération tous les sujets répartis de façon aléatoire dans les deux groupes.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? Oui. Malgré la prévision initiale d'un suivi de 60 mois (cinq ans) pour un nombre total prédit d'événements d'au moins 1 040, un suivi médian d'uniquement 2,1 ans pour chacun des deux groupes a été nécessaire pour atteindre la quantité estimée d'événements (613 dans le groupe saxagliptine et 609 dans le groupe placebo). Très peu de patients (28) ont été perdus lors du suivi.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? Oui. Les analyses statistiques ont été faites selon l'intention de traiter (ITT). Des analyses statistiques selon une ITT modifiée ont été également réalisées, en excluant des deux groupes les patients assignés, mais qui n'ont jamais reçu le traitement prévu par la répartition aléatoire. Les résultats des deux types d'analyses sont similaires.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? Oui. L'administration des traitements s'est faite à l'aveugle tout au long de l'étude, autant pour les patients que pour les médecins qui diagnostiquaient la survenue d'un événement répondant aux critères des objectifs de l'étude.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? Oui. Les caractéristiques démographiques et les troubles médicaux des patients étaient similaires dans les deux groupes. De plus, les patients des deux groupes suivaient des traitements hypoglycémisants et cardiovasculaires semblables au moment de la répartition aléatoire.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? Oui. Les autres médicaments que les patients prenaient pour le traitement du diabète ou des maladies cardiovasculaires étaient laissés à la discrétion du médecin traitant. Seuls les traitements à base d'iDPP4 ou d'agoniste du GLP-1 ne pouvaient pas être prescrits aux patients pendant l'étude. En général, l'utilisation des médicaments cardiovasculaires et des autres agents hypoglycémisants était similaire entre les deux groupes, sauf la prise d'insuline qui était plus importante dans le groupe placebo.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Quelle est la précision de l'effet évalué? Cette étude n'a pas montré de résultat statistiquement significatif selon l'objectif primaire d'efficacité et d'innocuité. La saxagliptine ne fournit pas d'avantage clinique en ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire, l'IM non fatal et l'AVC non fatal. La saxagliptine n'a pas montré non plus de désavantage comparé au placebo pour les deux objectifs principaux de l'étude. Par contre, ce médicament a été associé à une augmentation de 27 % du risque relatif d'hospitalisation due à une insuffisance cardiaque (3,5 % contre 2,8 %; RR:1,27; IC 95 %:1,07–1,51; $p = 0,007$). Cela correspond à un nombre nécessaire pour nuire de 143, c'est-à-dire que 143 personnes devraient être traitées avec la saxagliptine pendant 2,1 années pour qu'une personne soit hospitalisée en raison d'une insuffisance cardiaque.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? Oui. Cependant, certains patients vulnérables rencontrés dans la pratique sont peu représentés dans l'étude, notamment les patients très âgés (âge égal ou supérieur à 80 ans) ou les patients ayant une maladie cardiovasculaire non maîtrisée (IM récents ou hospitalisations fréquentes en raison d'une insuffisance cardiaque). Une proportion non négligeable (14 %) de patients âgés de plus de 75 ans est tout de même incluse dans l'étude.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts cliniques » ont été pris en considération? Oui. Les événements cliniquement pertinents habituellement évalués dans les études portant sur les effets cardiovasculaires ont été pris en considération. De plus, les objectifs secondaires comprenaient un éventail d'effets indésirables (décrits dans l'annexe de l'étude), notamment la survenue de pancréatites et d'hypoglycémies associées à la prise d'iDPP4.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? Oui. Les effets du traitement étudié sont neutres selon les critères d'évaluation des objectifs primaire et secondaires. L'absence d'effet protecteur ou délétère sur le plan cardiovasculaire démontre l'utilisation sécuritaire de la saxagliptine. La pertinence clinique de l'augmentation des hospitalisations dues à une insuffisance cardiaque reste discutable.

Discussion

Le diabète de type 2 est un problème mondial grandissant qui touchait 285 millions d'adultes en 2012⁹. Les données les plus récentes de l'Agence de la santé publique du Canada indiquent que 2,4 millions de Canadiens et de Canadiennes en sont atteints¹⁰. En 2019, ce nombre pourrait atteindre 3,7 millions¹⁰. Le diabète entraîne de multiples complications, notamment macrovasculaires, comme des IM et des AVC qui sont associés à une plus grande mortalité cardiovasculaire¹¹. Plusieurs études ont comparé l'effet d'un équilibre traditionnel (taux d'HbA1c d'environ 7 à 8 %) ou strict (taux d'HbA1c inférieur à 6,5 %) du diabète de type 2 sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs¹²⁻¹⁴. Ainsi, selon l'étude ADVANCE, la baisse du taux d'HbA1c à une valeur inférieure à 6,5 % entraîne une diminution du nombre de complications microvasculaires, mais ne diminue pas de manière significative le nombre de

complications macrovasculaires ou le taux de mortalité toutes causes confondues¹². L'étude ACCORD a même mis en évidence une augmentation du nombre de décès associés à un équilibre strict du diabète, soit un taux cible d'HbA1c inférieur à 6,5 %¹³. Des études ont également démontré l'effet du type d'hypoglycémiant (metformine, sulfonyles ou insuline) sur la survenue d'événements cardiovasculaires. Cependant, bien que la metformine se soit montrée efficace pour diminuer le nombre de complications macrovasculaires, les résultats sont généralement peu concluants pour les autres agents¹⁴⁻¹⁶.

La saxagliptine est un inhibiteur compétitif et réversible de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4¹⁷. Cette inhibition augmente la concentration plasmatique des incrétines GLP-1 et GIP. Ces incrétines, à leur tour, stimulent la libération de l'insuline et inhibent la libération du glucagon des cellules pancréatiques de façon glucose-dépendante, ce qui fait ainsi baisser la

glycémie plasmatique sans provoquer d'hypoglycémie¹⁷. Plusieurs publications scientifiques indiquent que les iDPP4, notamment la saxagliptine, auraient un effet cardiovasculaire protecteur^{7,8,18-22}. Cette observation serait due à des effets vasodilatateurs, anti-inflammatoires et anti-athérosclérotiques de ces molécules^{23,24}. Au Québec, la saxagliptine est remboursée par le régime général d'assurance médicaments quand elle est utilisée en association avec la metformine ou une sulfonylurée²⁵.

L'étude SAVOR-TIMI 53 n'a pas trouvé que la saxagliptine diminuait le taux de mortalité cardiovasculaire par rapport au placebo. Les résultats de l'étude ont cependant mis en évidence une augmentation du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque pour les personnes prenant de la saxagliptine. Par contre, la prise de ce médicament ne semblait pas augmenter la survenue d'autres événements cardiovasculaires par rapport au placebo. L'étude SAVOR-TIMI 53 n'a également pas montré d'augmentation du nombre de pancréatites pour les patients prenant de la saxagliptine, ce qui était rassurant étant donné que cet effet secondaire était associé à la sitagliptine, un autre iDPP4 sur le marché²⁶.

L'étude SAVOR-TIMI 53 présente plusieurs points forts. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase IV à répartition aléatoire, avec une grande taille d'échantillon ($n = 16\,492$) et menée à double insu. C'est l'une des premières études examinant directement si la saxagliptine entraînait un bienfait en matière du taux de mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues. D'ailleurs, les auteurs ont bien répondu aux exigences émises par la FDA en ayant comme objectif de recherche la survenue des événements cardiovasculaires et en basant leurs définitions d'objectifs sur celles proposées par cet organisme. Les objectifs de l'étude regroupaient des événements importants sur le plan clinique, à savoir un décès toutes causes confondues ou une hospitalisation. Le statut vital à la fin de l'étude a été décrit pour 99,1 % des patients, avec seulement 28 patients perdus lors du suivi. Enfin, un comité indépendant composé d'experts en maladies cardiovasculaires et pancréatiques, qui ne savait pas dans quel groupe appartenaient les participants, était responsable de réviser les événements survenus durant l'étude.

L'étude présente néanmoins plusieurs faiblesses. D'abord, la durée de l'étude est trop courte (2,1 années) pour véritablement évaluer les bienfaits et les risques à long terme associés à la prise de saxagliptine. En ce qui concerne la validité interne de l'étude, l'ajustement de la médication concomitante laissé à la discrétion du médecin traitant introduit un biais de confusion. En effet, d'autres médicaments (comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants et les inhibiteurs des canaux calciques) ont un effet protecteur cardiovasculaire reconnu, particulièrement pour les patients susceptibles de manifester des événements cardiovasculaires (y compris le diabète) ou qui présentent des antécédents cardiovasculaires^{12,22,27-30}. Ensuite, les patients de l'étude représentent une population atteinte de diabète de type 2 depuis de nombreuses années (durée médiane = 10,3 ans) et qui est très susceptible de souffrir de trouble cardiovasculaire. Les résultats de l'étude sont donc peu généralisables à des patients nouvellement diagnostiqués

ou pour lesquels le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire est plus faible. L'effet à plus long terme de la saxagliptine pour des patients nouvellement diabétiques reste donc à étudier. Également, certains patients vulnérables rencontrés en pratique sont peu représentés dans l'étude, notamment les patients très âgés (de plus de 80 ans) ou les patients ayant une maladie cardiovasculaire non contrôlée (IM récent ou hospitalisations fréquentes pour insuffisance cardiaque). Enfin, les auteurs n'ont pas mentionné si les cas d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque du groupe saxagliptine représentent de nouveaux cas ou une exacerbation des symptômes chez des patients qui étaient déjà connus comme souffrant d'insuffisance cardiaque au début de l'étude. Par ailleurs, l'étude n'a pas mesuré l'observance thérapeutique. L'inobservance était un facteur d'exclusion à la sélection des patients, mais les auteurs omettent de fournir une définition claire et complète de l'inobservance thérapeutique, ce qui diminue l'applicabilité des résultats à la pratique. De plus, il aurait été intéressant qu'une analyse per protocole soit effectuée comme analyse de sensibilité, étant donné que cette dernière est plus conservatrice que l'analyse ITT pour les analyses de non-infériorité. Enfin, le fabricant du médicament a participé de manière significative à la conception de l'étude, à la collecte des données et au suivi. Même si le fabricant n'a pas été mis à contribution pour l'analyse des résultats et que les résultats ne sont pas en faveur du médicament, l'influence exacte du fabricant sur l'étude est difficile à déterminer.

L'étude SAVOR-TIMI 53 ne démontre pas un effet protecteur cardiovasculaire de la saxagliptine après 2,1 ans de traitement. Ceci laisse à croire qu'une approche multifactorielle (traitement médicamenteux et changements du mode de vie) est nécessaire pour observer une diminution du risque cardiovasculaire, ou encore qu'un effet protecteur de la saxagliptine s'observerait à plus long terme¹⁵. L'étude a même mis en évidence une augmentation du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque pour les patients présentant plusieurs facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Ce résultat a été suivi par une alerte émise par la FDA⁴. Cette observation contribue au débat portant sur l'utilisation de la saxagliptine, particulièrement pour les patients souffrant déjà d'insuffisance cardiaque. Étant donné que l'augmentation du risque absolu est de 0,7 % (3,5 % saxagliptine contre 2,8 % placebo), les cardiologues et les endocrinologues s'entendent sur le fait que la saxagliptine peut encore être utilisée, mais qu'ils doivent rester vigilants face au risque d'insuffisance cardiaque comme effet secondaire et qu'ils doivent surveiller plus étroitement leurs patients au cours des six premiers mois de traitement. Par ailleurs, une méta-analyse publiée en 2014 rappelle que SAVOR-TIMI 53 est la seule étude ayant démontré une augmentation du nombre d'hospitalisations associées à l'insuffisance cardiaque pour les patients exposés aux iDPP4¹⁹. Les auteurs de cette méta-analyse mentionnent également que ce résultat pourrait être attribué au hasard, en raison de l'augmentation du nombre d'objectifs secondaires évalués et des caractéristiques de la population à l'étude (risque cardiovasculaire élevé)¹⁹. D'ailleurs, EXAMINE, une autre étude qui s'est penchée sur le risque d'événements cardiovasculaires associé à la prise d'iDPP4, n'a pas mis en évidence d'augmentation statistiquement significative du nombre d'effets secondaires cardiovasculaires pour les patients qui avaient subi un IM

récent et qui prenaient de l'alogliptine³¹. Dans ce contexte, les lignes directrices de 2013 de l'Association canadienne du diabète continuent à recommander l'ajout de saxagliptine à la metformine pour les patients qui ne réussissent pas à atteindre le taux d'HbA1c ciblé³².

En conclusion, l'étude SAVOR-TIMI appelle à la prudence lorsque la saxagliptine est prescrite à des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Cependant, d'autres études à plus long terme sont nécessaires pour confirmer les effets cardiovasculaires délétères ou protecteurs des iDPP4.

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 de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables et les collaborateurs. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et coll. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
- Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pemina MJ, D'Agostino RB, Savage PJ et coll. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728-35.
- Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Objectifs du contrôle de la glycémie. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl 5):394-7.
- Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA to review heart failure risk with diabetes drug saxagliptin (marketed as Onglyza and Kombiglyze XR). [en ligne] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM385315.pdf> (site visité le 7 juin 2014).
- Hiatt WR, Kaul S, Smith RJ. The cardiovascular safety of diabetes drugs—insights from the rosiglitazone experience. *N Engl J Med* 2013;369:1285-7.
- Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R et coll. Pharmacothérapie du diabète de type 2. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl 5):428-36.
- Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694-9.
- Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H2401-8.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14.
- Agence de la santé publique du Canada. Le diabète au Canada : Perspective de santé publique sur les faits et chiffres. [en ligne] <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/highlights-saillants-fra.php> (site visité le 10 juin 2014).
- Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N et coll. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et coll. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB et coll. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- Turner RC, Holman RR, Cull CA, Stratton IM, Matthews DR, Frighi V et coll. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- Bristol-Myers Squibb. Monographie de la saxagliptine (Onglyza). Montréal, Canada. Avril 2013.
- Scheller NM, Mogensen UM, Andersson C, Vaag A, Torp-Pedersen C. All-cause mortality and cardiovascular effects associated with the DPP-IV inhibitor sitagliptin compared with metformin, a retrospective cohort study on the Danish population. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:231-6.
- Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:112-20.
- Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DS et coll. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;110:826-33.
- Cobble ME, Frederick R. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:6.
- Frederick R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglund N, Harris S et coll. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122:16-27.
- Dhindsa S, Jialal I. Potential anti-atherosclerotic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2014;14:463.
- Rizzo M, Rizvi AA, Spinass GA, Rini GB, Berneis K. Glucose lowering and anti-atherogenic effects of incretin-based therapies: GLP-1 analogues and DPP-4-inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1495-503.
- RAMQ. Médicaments d'exception – Indications reconnues pour paiement. [en ligne] <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/Annexe-9.pdf> (site visité le 7 juin 2014).
- Merck. Monographie de la sitagliptine (Januvia). Kirkland, Québec. Février 2013.
- Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G et coll. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
- Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal trial in myocardial infarction with angiotensin II antagonist losartan. *Lancet* 2002;360:752-76.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et coll. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial—blood pressure lowering arm: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et coll. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
- Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R et coll. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada: pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl 1):S61-8.

Description de l'utilisation du formulaire informatisé *Bilan comparatif des médicaments et ordonnance médicale transfert et départ* pour la rédaction des ordonnances de départ à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

Thomas Lefebvre^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Julie Racicot^{3,4}, B.Pharm., M.Sc.,
Paul Poirier^{5,6}, MD, Ph.D., FRCPC, FACC, FAHA

¹Candidat au programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval et Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec (Québec) Canada;

²Pharmacien, Centre de santé et de services sociaux d'Arthabaska-et-de-l'Érable, Hôtel-Dieu d'Arthabaska, Victoriaville (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec (Québec) Canada;

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

⁵Cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec (Québec) Canada;

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

Reçu le 23 juillet 2014; Accepté après révision par les pairs le 10 novembre 2014

Résumé

Objectif : Décrire les retombées de l'informatisation et de la réconciliation du formulaire *Bilan comparatif des médicaments et ordonnance médicale transfert et départ* sur la transmission des informations concernant les médicaments. Comparer ces retombées à celles d'une ordonnance de départ traditionnelle.

Méthodologie : Un schéma 1:3 a permis de sélectionner les dossiers de façon aléatoire à partir d'une liste des départs de patients hospitalisés à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec pour la période du 1^{er} septembre au 14 novembre 2013. Un outil évaluant le type d'ordonnance utilisé, les divergences observées et la médication prescrite a servi pour l'analyse.

Résultats : Des 150 dossiers analysés, 56 % comportaient un bilan comparatif des médicaments (BCM) informatisé prescrits lors du départ et 44 % une ordonnance de départ traditionnelle. L'analyse primaire a montré que le nombre de divergences non intentionnelles était moindre dans le groupe ayant reçu un BCM informatisé que dans le groupe ayant reçu une ordonnance traditionnelle (7 contre 44 %, $p < 0,0001$). Une seconde analyse évaluant le nombre de patients associés à au moins une divergence a permis de démontrer que les divergences non intentionnelles étaient moins fréquentes dans le groupe ayant reçu un BCM informatisé que dans le groupe ayant reçu une ordonnance traditionnelle (7 contre 29 %, $p < 0,0001$). Quelle que soit la méthode utilisée pour la rédaction des ordonnances de départ, le nombre de médicaments prescrit au patient influence peu la quantité de divergences observées lors du départ de l'hôpital.

Conclusion : L'utilisation d'un formulaire de type BCM informatisé réconcilié au moment du départ permet de réduire le nombre de divergences non intentionnelles de façon statistiquement et cliniquement significative. L'informatisation du BCM aurait avantage à être mise en œuvre dans tout l'établissement ainsi que dans un plus grand nombre de centres hospitaliers.

Mots clés : Bilan comparatif des médicaments, BCM, divergences, informatisation, ordonnance de départ

Introduction

Au Canada, les médicaments sont responsables de près du quart des hospitalisations. En 2008, le coût annuel de ces hospitalisations se chiffrait entre 2,2 et 5,6 milliards de dollars canadiens¹. Presque 28 % des visites aux urgences sont secondaires à un problème d'utilisation des médicaments et 70 % de ces visites auraient pu être prévenues². Étant donné l'importance de ce problème, la

mise en œuvre d'une méthode standardisée de suivi de la médication s'est imposée.

Depuis 2006, le bilan comparatif des médicaments (BCM) est une pratique organisationnelle exigée par Agrément Canada³. L'objectif principal du BCM est de prévenir les complications et les décès résultant d'un accident lié à l'utilisation des médicaments. Le bilan vise à dresser une liste complète des médicaments pris à domicile par le patient lors

de son admission à l'hôpital et à comparer les divergences entre cette liste et les ordonnances émises à l'admission, au transfert, au départ de l'hôpital et lors du suivi ambulatoire du patient⁴. La mise en œuvre du BCM dans nos milieux de soins a entraîné une diminution importante du nombre d'erreurs liées à la médication^{5,6}. En effet, selon le rapport d'Agrément Canada de 2009, le taux de divergences non intentionnelles (modification, ajout ou omission involontaire d'un médicament) a connu une diminution de 50 % depuis l'introduction du BCM dans le cadre de la campagne *Des soins de santé plus sécuritaires maintenant*⁷.

Par ailleurs, l'informatisation du BCM dans les unités de soins de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) a débuté progressivement en 2010. À l'arrivée du patient dans l'établissement, un BCM est réalisé par le pharmacien, avec l'aide d'un assistant technique en pharmacie dans certains secteurs, puis les informations du BCM sont saisies dans le logiciel de la pharmacie. Dans certaines cliniques préopératoires, les infirmières valident auprès des patients la liste des médicaments qu'ils prennent à domicile, puis elles télécopient à la pharmacie la liste annotée afin qu'elle soit incluse dans le dossier patient informatisé. Le logiciel de la pharmacie permet de classer tous les médicaments d'un patient en deux catégories : les ordonnances actives à l'hôpital et les ordonnances inactives (médication prise à domicile, mais que le patient a cessé de prendre depuis son admission ou dont la prescription a été modifiée ou n'a pas été renouvelée depuis l'admission du patient). La pharmacie imprime quotidiennement un formulaire contenant ces deux catégories d'ordonnances et l'ajoute au dossier du patient. Ce formulaire, qui s'intitule *Bilan comparatif des médicaments et ordonnance médicale transfert et départ*, est utilisé par le prescripteur pour rédiger les ordonnances lors du transfert ou du départ du patient. Ce formulaire est donc un BCM informatisé réconcilié, puisqu'il comporte aussi bien la liste de la médication active que la liste de la médication prise avant l'admission. Une copie de ce formulaire est présentée à la figure 1 de l'annexe.

Malgré les données de la documentation scientifique portant sur les répercussions des BCM sur les erreurs médicamenteuses lors du transfert et du départ des patients, peu d'études se sont intéressées aux conséquences de l'utilisation de ce formulaire informatisé réconcilié. Nous voulions évaluer à quel point la présence de cette liste de la médication active sur le formulaire BCM informatisé représentait une amélioration. Ainsi, l'objectif principal de la présente étude consiste à décrire les retombées de l'utilisation du formulaire BCM informatisé réconcilié pour la rédaction de l'ordonnance du départ sur la transmission des informations sur les médicaments, par rapport à une ordonnance de départ traditionnelle. Cette étude comporte également deux objectifs secondaires : 1) évaluer l'utilisation du BCM informatisé par les médecins; 2) évaluer les conséquences du nombre de médicaments au dossier sur la quantité de divergences observées lors du départ du patient.

La plupart des hôpitaux de la province utilisent au moins en partie un BCM. Cependant, le niveau et le procédé d'informatisation des formulaires BCM et de leur intégration au dossier patient varient selon les centres hospitaliers. Ainsi, peu d'établissements utilisent le BCM informatisé réconcilié préparé à l'admission du patient lors du départ de ce dernier.

Les résultats de cette étude, qui évaluent les répercussions de l'informatisation du BCM, pourront influencer l'ensemble de la pratique hospitalière québécoise.

Méthodologie

Cette étude transversale descriptive nous a permis de décrire l'utilisation du formulaire BCM sur une période de temps précise et ciblée dès le commencement de l'épisode de soins hospitaliers. La population à l'étude était composée de l'ensemble des patients ayant quitté l'IUCPQ entre le 1^{er} septembre et le 14 novembre 2013 et pour lesquels nous devions donc retrouver au dossier archivé soit une copie du BCM informatisé soit une ordonnance traditionnelle. L'ordonnance traditionnelle pouvait être une liste de la médication active (prise à l'hôpital) ou une ordonnance manuscrite utilisée comme ordonnance de départ. Les dossiers devaient également comporter une liste officielle de la médication prise à domicile, soit un BCM d'admission ou un profil pharmacologique provenant de la pharmacie communautaire. Les dossiers étaient exclus lorsque le profil pharmacologique était antérieur de plus d'un mois à la date d'admission, en raison du risque de manque d'information pouvant influencer le déroulement de l'hospitalisation.

La sélection aléatoire des patients a été réalisée de façon probabiliste selon un ratio 3:1 à partir d'une liste indiquant le numéro de dossier des patients ayant quitté l'IUCPQ entre le 1^{er} septembre et le 14 novembre 2013. Cette liste a été produite par l'administration hospitalière et extraite du logiciel Gesphar^{MD}. Tous les patients satisfaisant aux critères de l'étude ont été inclus, jusqu'à l'atteinte de la taille de l'échantillon prévue, soit 150 patients. Cette taille d'échantillon estimée correspond à celle des études retrouvées dans la documentation scientifique. Cette taille a été fixée comme étant la taille minimale nécessaire pour pouvoir comparer les groupes ayant reçu une ordonnance de départ soit de type BCM informatisée, soit de type traditionnel. La direction des services professionnels de l'IUCPQ a approuvé l'étude.

Lors de l'analyse rétrospective des dossiers archivés réalisée au cours de l'hiver 2013-2014, le chercheur principal a comparé la liste des médicaments pris par le patient avant son admission, la liste présente dans le dossier du patient dans les dernières 24 heures d'hospitalisation, et les ordonnances rédigées lors du départ du patient. Cette analyse a fait appel à quatre grandes catégories de divergences. La catégorie principale, définie comme susceptible de porter préjudice au patient, comprend les divergences non intentionnelles qui se produisent lorsque le prescripteur ajoute, modifie, ou interrompt involontairement la prise d'un médicament³. D'autres divergences sont sans conséquence pour les patients et nous les avons définies de la façon suivante : les divergences intentionnelles consignées se produisent lorsque le prescripteur décide volontairement d'ajouter, de modifier ou d'interrompre la prise d'un médicament tout en inscrivant sa décision dans le dossier médical ou dans sa note de départ³; nous retrouvons donc une preuve de l'action dans le dossier médical. Les divergences intentionnelles non consignées sont semblables à la catégorie précédente, mis à part que le prescripteur n'inscrit pas son intervention dans le dossier médical³. Afin d'évaluer ce type de divergence, nous

devions retrouver les raisons motivant la divergence relevée dans les notes médicales et les ordonnances prescrites au cours de l'hospitalisation. Finalement, lorsque nous ne pouvions expliquer l'écart établi en raison de l'absence d'information sur l'intention du prescripteur, nous avons catégorisé la divergence comme indéterminée³. Nous avons également classé les divergences relevées selon les six sous-catégories suivantes : 1) omission, 2) erreur de dose, 3) posologie différente, 4) substitution, 5) voie d'administration modifiée, 6) ajout. Lors de la mise en évidence de divergences non intentionnelles, nous avons également évalué de façon systématique les hospitalisations subséquentes si elles étaient disponibles dans le dossier archivé, afin d'établir de possibles conséquences cliniques.

Deux analyses des résultats primaires ont été effectuées. Premièrement, les deux groupes ont été étudiés en fonction du nombre total de divergences. Deuxièmement, afin d'avoir une meilleure image de la pratique réelle, en tenant compte du fait que plusieurs divergences peuvent provenir d'un nombre plus restreint de patients pour lesquels les prescripteurs étaient moins efficaces, nous avons étudié le nombre de patients pour lesquels au moins une divergence a pu être relevée.

Au cours de la collecte de données, une grille de critères et de commentaires validée par une résidente en pharmacie puis remplie par le chercheur principal a servi à évaluer l'utilisation du formulaire BCM informatisé par les différents prescripteurs. Les principaux critères nous permettant de juger du caractère adéquat ou inadéquat de l'utilisation du formulaire BCM informatisé étaient la présence ou non de la signature du prescripteur sur l'ensemble des pages du document et l'absence ou la présence d'incongruité dans le renouvellement de la prescription des médicaments (par exemple, absence ou présence de doublons). La mention adéquate ou inadéquate était inscrite dans le fichier de collecte de données et un commentaire décrivant l'usage inadéquat y était ajouté, le cas échéant. Afin d'évaluer les conséquences du nombre de médicaments dans le dossier sur la quantité de divergences lors du départ du patient, nous avons calculé la corrélation entre le nombre de médicaments actifs et inactifs au départ de l'unité de soins et la quantité de divergences rencontrées lors du départ. Selon les seuils couramment acceptés, la corrélation est faible ou négligeable lorsque la valeur absolue de la corrélation se situe respectivement entre 0,2 et 0,4 ou entre 0,0 et 0,2⁸.

Nous avons analysé les données recueillies à l'aide des logiciels Excel 2011 de Microsoft^{MD} et MATLAB 8 de MathWorks^{MD}. Le calcul des moyennes et des écarts types nous a permis de décrire les variables quantitatives, à savoir l'âge et le nombre de médicaments actifs et inactifs lors du départ du patient. Pour les variables qualitatives (c.-à-d., les divergences), des proportions ont été calculées. Les proportions ont été comparées à l'aide du test du Khi carré et une valeur *p* inférieure à 0,05 (risque d'erreur) a été considérée comme étant statistiquement significative.

Résultats

Au total, 286 dossiers ont été retenus au début de l'étude. De ce nombre, 136 ont été rejetés (25 ne comportaient pas de liste de la médication prise à domicile, 64 n'avaient pas de

copie de l'ordonnance de départ, 12 patients ne prenaient aucune médication avant l'hospitalisation et 35 dossiers étaient incomplets en ce qui concerne le processus d'archivage). Au final, 150 dossiers ont été inclus dans l'étude puis séparés entre deux groupes selon le type d'ordonnances de départ : 56 % des patients (*n* = 84) ont été inclus dans le groupe BCM de départ informatisé et réconcilié (BCMi) et 44 % (*n* = 66) ont été inclus dans le groupe autres types d'ordonnances de départ (« autres »). Dans 90 % des cas du groupe « autres », le profil de la médication active servait de modèle pour la rédaction de l'ordonnance lors du départ de l'hôpital. Ce profil ne comportait que la médication ajoutée au cours de l'épisode de soins à l'hôpital, contrairement au formulaire BCMi qui comprenait toute la médication prise à domicile, qu'elle ait été prescrite ou non à l'hôpital. Pour le reste des cas du groupe « autres » (10 %), les ordonnances étaient rédigées de façon manuscrite sur un formulaire entièrement vierge. La répartition des groupes selon les unités d'admission (tableau I) reflète bien le processus progressif d'informatisation du formulaire BCM dans les unités de soins de l'IUCPQ. Le tableau I présente également les caractéristiques de l'échantillon à l'étude, soit un âge avancé et un nombre de médicaments élevé, ce qui est très représentatif de la population usuelle des patients de l'IUCPQ.

Parmi les divergences relevées dans le groupe BCMi, 23 % étaient intentionnelles et consignées, 25 % intentionnelles mais non consignées, et 13 % non intentionnelles. Dans le groupe « autres », 45 % des divergences étaient intentionnelles et consignées, 11 % étaient intentionnelles mais non consignées, et 26 % non intentionnelles. La proportion de divergences indéterminées était importante dans les deux groupes (39 % et 18 % respectivement pour les groupes BCMi et « autres »).

Tableau I. Description des participants à l'étude

Caractéristiques	BCMi de départ	Autres types d'ordonnances de départ
Âge (ans), M ± ET	64 ± 18	74 ± 12
Nombre de médicaments au départ, M ± ET	20 ± 8	14 ± 6
Unités d'admission, %		
Cardiologie	20	35
Pneumologie	5	27
Chirurgie cardiaque	24	2
Chirurgie thoracique	2	3
Chirurgie bariatrique	27	0
Chirurgie générale	2	2
Médecine interne	16	32
Gériatrie	5	0
Divergences, %		
Intentionnelles consignées	23	45
Intentionnelles non consignées	25	11
Non intentionnelles	13	26
Indéterminées	39	18

Abréviations : BCMi : bilan comparatif des médicaments informatisé; M ± ET : moyenne ± écart-type

Nous avons préalablement comparé les deux groupes en fonction du nombre total de divergences. Les divergences non intentionnelles (celles susceptibles de porter préjudice au patient) se retrouvaient chez 7 % des patients du groupe BCMi comparativement à 44 % des patients du groupe « autres » ($p < 0,0001$). Les divergences intentionnelles et consignées, qui sont souhaitées et considérées sans conséquence pour les patients, étaient quant à elles moins fréquentes dans le groupe BCMi que dans le groupe « autres » (13 % contre 76 % respectivement, $p < 0,0001$). Le taux de divergences intentionnelles mais non consignées (14 % contre 18 %), ainsi que celui des divergences indéterminées (23 % contre 29 %) était comparable pour les deux groupes (tableau II). Contrairement au groupe BCMi, dans lequel aucune complication médicale n'a été observée, nous avons relevé deux patients dans le groupe « autres » pour lesquels les divergences non intentionnelles ont entraîné des complications médicales importantes. Un patient, qui avait subi l'implantation d'un tuteur et qui n'avait pas reçu de prescription d'antiplaquettaire à son départ de l'hôpital, a été de nouveau admis en raison d'une sténose de son tuteur. Un autre patient, admis pour péricardite et pour lequel la colchicine ne figurait pas sur l'ordonnance de départ, a été de nouveau hospitalisé en raison d'une exacerbation de son état.

Le tableau II présente également l'analyse secondaire qui a été réalisée pour comparer les différents types d'ordonnances de départ en fonction du nombre de patients associés à au moins une divergence de chaque type. Dans le groupe BCMi, 7 % des patients étaient associés à au moins une divergence non intentionnelle, comparativement à 29 % des patients dans le second groupe ($p < 0,0001$). Le nombre de patients associés à au moins une divergence intentionnelle consignée était également moins important pour les patients ayant reçu un formulaire BCMi que pour ceux ayant reçu une ordonnance de départ traditionnelle (10 % contre 33 % respectivement, $p < 0,0001$). Les deux autres catégories de divergences étaient toujours comparables, quel que soit le type d'ordonnance de départ utilisé par les prescripteurs. Une stratification des résultats de la seconde analyse a été effectuée en fonction de l'unité d'admission des patients à l'étude, en raison des différences interdépartementales de degré de mise en œuvre du BCMi réconcilié et de la présence ou non d'un pharmacien. Le tableau III présente les résultats concernant les divergences non intentionnelles.

Quels que soient le type d'ordonnance de départ utilisé et la catégorie de divergence relevée, les omissions représentaient la sous-catégorie la plus importante des écarts rencontrés (50 à 80 % des divergences selon les groupes), suivies des erreurs de doses et de posologies (en proportion variable selon les groupes).

Les divergences en relation avec la médication ajoutée dans les dernières 24 heures de l'hospitalisation correspondent à moins de 10 % des divergences relevées et étaient principalement catégorisées comme intentionnelles consignées et non consignées. Aucune erreur ayant des répercussions cliniques en lien avec la médication du patient ne découlait de ces divergences.

Pour ce qui est de l'utilisation du BCMi par les médecins, une utilisation adéquate du nouveau formulaire BCMi a été

observée chez 77 % des patients inclus dans l'étude. L'emploi inadéquat correspondait en grande majorité à une absence de signature des prescripteurs sur toutes ou certaines des pages de prescription médicamenteuse. Dans une moindre mesure, on a parfois observé que le prescripteur ne remplissait que la première page du formulaire et omettait de remplir les pages suivantes.

Puisque les participants à l'étude prenaient une quantité importante de médicaments, nous avons analysé la corrélation entre le nombre de médicaments actifs et inactifs au départ de l'unité de soins et la quantité de divergences rencontrées lors du départ du patient. Les résultats ont montré une corrélation respective de 0,24 et de 0,05 pour les groupes BCMi et « autres ».

Tableau II. Analyses primaires et secondaires

Nombre total de divergences par patient selon les groupes

Types de divergences	BCMi de départ (%)	Autres types d'ordonnances de départ (%)	<i>p</i>
Intentionnelles consignées	13	76	< 0,0001
Intentionnelles non consignées	14	18	0,35
Non intentionnelles	7	44	< 0,0001
Indéterminées	23	29	0,42

Patients présentant au moins une divergence

Types de divergences	BCMi de départ (%)	Autres types d'ordonnances de départ (%)	<i>p</i>
Intentionnelles consignées	10	33	< 0,0001
Intentionnelles non consignées	11	14	0,36
Non intentionnelles	7	29	< 0,0001
Indéterminées	13	23	0,06

Abréviation : BCMi : bilan comparatif des médicaments informatisé

Tableau III. Patients présentant au moins une divergence non intentionnelle, selon les départements

Unités d'admission	BCMi de départ (%)	Autres types d'ordonnances de départ (%)	<i>p</i>
Cardiologie	0	39	< 0,0001
Pneumologie	25	22	0,57
Chirurgie cardiaque	5	100	< 0,0001
Chirurgie bariatrique	4	—	—
Chirurgie thoracique	50	0	0,42
Chirurgie générale	5	100	< 0,0001
Médecine interne	8	24	0,11
Gériatrie	0	—	—

Abréviation : BCMi : bilan comparatif des médicaments informatisé

Discussion

Les résultats de cette étude démontrent que l'utilisation du formulaire informatisé réconcilié *Bilan comparatif des médicaments et ordonnance médicale transfert et départ* pour rédiger l'ordonnance médicamenteuse lors du départ d'un patient permet un meilleur suivi de la médication prise à domicile ainsi que celle prescrite au cours de l'épisode de soins. Les résultats de l'étude démontrent la commodité et la simplicité du procédé d'utilisation de ce formulaire, ce qui encourage son déploiement dans la totalité des unités de soins de l'IUCPO.

Une étude publiée en 2009 dans *American Journal of Health-System Pharmacy* a estimé la fréquence des divergences observées lors du départ de l'hôpital et associées à l'utilisation d'un formulaire manuscrit semblable au BCM. Les chercheurs ont démontré une réduction des erreurs médicamenteuses de 90 % à 47 % pour des patients quittant un département de chirurgie. Dans le cadre de la présente étude, de telles erreurs seraient considérées comme des divergences non intentionnelles. Pour des patients quittant une unité de médecine, l'utilisation du formulaire manuscrit combiné à un questionnaire complet de l'équipe pharmaceutique a entraîné une réduction de 57 % à 33 % de ces divergences, par rapport à une méthode où seul un profil pharmaceutique était utilisé avec un rôle limité des pharmaciens⁹. Cette étude a mis en lumière un nombre beaucoup plus important de divergences non intentionnelles que celui observé dans notre établissement. Cependant, la diminution significative du nombre de ces divergences à la suite de l'utilisation d'un formulaire semblable au BCM québécois se compare à la diminution statistiquement significative observée dans notre établissement à la suite de l'informatisation du formulaire.

Une étude réalisée à l'Hôpital l'Enfant-Jésus de Québec (HEJ) et menée auprès de 108 sujets, publiée dans *Pharmactuel* en 2012, présente un protocole de recherche semblable au nôtre. Les chercheurs de cette étude ont évalué les conséquences de l'utilisation de différents types d'ordonnances de départ sur la transmission des données sur la médication entre les différents prestataires de soins¹⁰. Un des types d'ordonnance de départ évalués était un BCM informatisé où la médication prescrite durant l'hospitalisation était ajoutée de façon manuscrite. Une analyse en deux temps a permis d'évaluer les divergences entre l'ordonnance de départ et la médication prise par le patient avant son admission, en plus d'évaluer les divergences entre la médication prescrite dans les dernières 24 heures d'hospitalisation et l'ordonnance de départ. Les chercheurs n'ont mis en évidence aucune divergence non intentionnelle par rapport à la médication prise à domicile, quel que soit le support sur lequel l'ordonnance de départ était rédigée. Les divergences relevées étaient principalement intentionnelles consignées et, dans une moindre proportion, intentionnelles non consignées ou indéterminées. L'analyse de la médication prescrite dans les dernières 24 heures d'hospitalisation a révélé que la fréquence des divergences non intentionnelles relevées sur le BCM, le sommaire de départ ou l'ordonnance de départ manuscrite était respectivement de 1,6 %, 10,8 % et 4,3 %¹⁰. La combinaison des données relatives aux « sommaires de départ » et aux « ordonnances de départ manuscrites » de l'étude se compare aux données du groupe « autres » de notre étude.

Il est important de mentionner que l'analyse des données collectées dans l'étude de l'HEJ était différente de la nôtre, ce qui complique la comparaison des résultats portant sur les divergences intentionnelles consignées et non consignées. Dans notre étude, une divergence intentionnelle consistait en la consignation de l'action posée par le prescripteur dans le dossier médical. Dans l'étude de l'HEJ, il s'agissait de l'action de prescrire ou de retirer un médicament sur l'ordonnance de départ. Dans notre étude, les divergences intentionnelles consignées ainsi qu'une bonne partie de celles non consignées correspondent toutes deux à une action du prescripteur sur l'ordonnance de départ. Bien que la justification de l'action ne soit pas toujours présente dans le dossier médical, nous pouvons considérer ces deux classes de divergences comme étant intentionnelles et consignées selon la définition employée par les chercheurs de l'HEJ. Certaines de nos divergences intentionnelles non consignées correspondaient à l'absence d'un renouvellement de prescription de certains médicaments sur l'ordonnance de départ et restent donc des divergences non consignées selon l'étude de l'HEJ.

Selon l'étude de l'HEJ, un médicament absent de l'ordonnance de départ constitue une divergence intentionnelle non consignée si la raison d'une telle action est bien justifiée dans le dossier médical. Dans notre étude, nous avons classé une telle divergence de deux façons différentes selon le type d'ordonnance de départ utilisé. Dans le cas d'une ordonnance traditionnelle, lorsque le médicament en question était présent sur la liste de la médication prise à domicile, nous avons considéré que la divergence était non intentionnelle, car le pharmacien n'était pas mis au courant de la marche à suivre. Dans le cas d'un formulaire BCMi, le médicament en question ne pouvait être qu'un médicament ajouté dans les dernières 24 heures d'hospitalisation. Selon l'importance de la médication omise, nous pouvions classer la divergence comme non intentionnelle ou comme intentionnelle non consignée.

Il est important de mentionner que les chercheurs de l'HEJ ont observé une variation importante du nombre de divergences non intentionnelles associées à la médication prescrite dans les dernières 24 heures d'hospitalisation, selon que le formulaire BCM ou un sommaire de départ était utilisé. L'étude a également démontré beaucoup moins de divergences non intentionnelles que ce que nous avons observé dans notre étude. Certaines caractéristiques de notre étude (taille d'échantillon plus élevée et population plus âgée) pourraient expliquer ces différences.

L'utilisation d'un BCM vise à mieux répertorier les divergences afin d'améliorer la communication entre les intervenants du milieu. Selon notre méthode d'analyse, cet aspect est difficile à évaluer. Nous allons donc poursuivre notre discussion en comparant nos résultats avec ceux de l'étude de l'HEJ. Comme nous l'avons expliqué précédemment, nous pouvons considérer une partie de nos divergences intentionnelles non consignées comme étant consignées. Ce faisant, nous augmentons la proportion de ce nombre de divergences dans nos deux groupes, mais le nombre relatif de ces divergences reste inférieur dans le groupe BCMi par rapport au groupe « autres ». Malgré le travail effectué, il nous est difficile d'attribuer une cause claire à ce phénomène, qui pourrait s'expliquer par une moyenne moins élevée du nombre de médicaments dans le groupe BCMi.

Un formulaire BCMi, qu'il soit réconcilié ou non, est statistiquement et cliniquement plus efficace qu'une ordonnance de départ traditionnelle pour diminuer le nombre total de divergences non intentionnelles lors du départ du patient. Bien qu'il soit difficile de comparer notre étude à celle de l'HEJ, nous nous permettons de poser l'hypothèse de la supériorité du formulaire BCMi réconcilié. Étant donné la diminution marquée du nombre de divergences non intentionnelles observées dans notre étude, il est possible que le formulaire BCMi réconcilié soit plus efficace qu'un formulaire informatisé seul pour diminuer le nombre de divergences non intentionnelles. Cet avantage pourrait être dû à la présence de la médication prescrite au cours de l'hospitalisation sur ce formulaire. Une étude future devra vérifier une telle hypothèse.

Nous avons effectué une seconde analyse de nos résultats sur la transmission des données pharmacologiques. Notre analyse primaire, en concordance avec les études préalablement publiées, concernait le nombre total de divergences relevées dans les groupes, alors que notre analyse secondaire portait sur le nombre de patients pour lesquels au moins une divergence a pu être relevée¹⁰⁻¹². Prenons comme exemple les divergences non intentionnelles, que nous devons réduire le plus possible : 7 % des patients du groupe BCMi présentaient au moins une erreur de ce type, comparativement à 29 % des patients du groupe « autres ». Tout comme lors de l'analyse primaire, cette différence est statistiquement et fort probablement cliniquement significative ($p < 0,0001$), même si la différence observée entre les deux groupes est un peu moins marquée que celle constatée lors de l'analyse primaire. L'utilisation du formulaire BCMi réconcilié pour rédiger l'ordonnance de départ entraîne donc significativement moins d'erreurs médicamenteuses non intentionnelles. Aucun accident en lien avec une mauvaise utilisation de la médication n'a pu être observé dans le groupe BCMi, alors que deux omissions de prescription de médicaments essentiels ont été relevées dans le groupe « autres » et ont entraîné des hospitalisations ultérieures.

Les deux analyses n'ont mis en évidence aucune différence de répartition des divergences intentionnelles non consignées selon le type d'ordonnances de départ utilisé. Par contre, les divergences intentionnelles et consignées dans le dossier médical étaient statistiquement moins fréquentes dans le groupe BCMi que dans le groupe « autres » ($p < 0,0001$ pour chacune des deux analyses). Ces résultats ne correspondent pas à ce qui a préalablement été observé dans l'étude de l'HEJ de 2012, où les divergences par rapport à la médication prise à domicile étaient consignées à raison de 97,7 % sur le formulaire BCM, de 78,8 % sur le sommaire de départ et de 86,1 % sur les ordonnances de départ manuscrites¹⁰. Selon notre analyse, qui diffère de celle effectuée par les auteurs de l'étude de l'HEJ, le prescripteur doit inscrire au dossier médical la modification apportée à l'ordonnance de départ pour que la divergence soit considérée comme intentionnelle documentée. Quel que soit le support de l'ordonnance de départ, la répartition d'une telle divergence devrait être relativement équivalente entre les deux groupes. Notre résultat peut être en partie expliqué par le fait que le formulaire BCM n'est pas conçu pour moduler l'inscription au dossier médical des modifications effectuées par le prescripteur. De plus, les médecins de l'IUCPQ n'ont pas été sensibilisés au fait qu'ils devaient inscrire les modifications

apportées à l'ordonnance de départ dans le dossier médical, probablement en raison du fait qu'une copie de cette ordonnance est gardée dans le dossier du patient.

Le nombre de médicaments prescrits au patient était également une variable intéressante à étudier. Plusieurs études ont évalué les répercussions du nombre de médicaments sur le nombre de divergences lors du départ du patient, et des résultats contradictoires ont été relevés. Geurts et coll. arrivent à la conclusion que le nombre de divergences augmente avec le nombre de médicaments d'un patient, tandis que Cornu et coll. ont démontré une augmentation de 47 % du nombre de divergences avec chaque ajout de médicament^{11,12}. Par contre, l'étude de l'HEJ a trouvé que le nombre de médicaments n'influençait pas le nombre de divergences dans un dossier¹⁰. Dans le groupe « autres » de notre étude, nous avons observé que le nombre d'erreurs semble indépendant du nombre de médicaments actifs et inactifs inscrits au profil du patient avant son départ. Dans le groupe BCMi, nous avons noté un faible lien entre ces variables, avec un nombre d'erreurs qui augmente avec le nombre de médicaments. Ces résultats contradictoires sont difficiles à expliquer, mais il est possible de soulever l'hypothèse que les méthodes de renouvellement de prescription utilisées au Québec seraient plus efficaces qu'ailleurs et que le travail de l'équipe multidisciplinaire entourant le médecin diminuerait les erreurs après la rédaction de l'ordonnance de départ.

L'analyse de l'emploi du formulaire BCMi nous a permis de mieux comprendre les limites de cette méthode et d'y apporter les correctifs nécessaires. Dans l'ensemble, le BCMi était bien utilisé dans les unités déjà informatisées. Lorsque le formulaire comporte plus d'une page, la mise en valeur d'une mention « voir au verso » pourrait être une solution efficace pour pallier certains problèmes. Les professionnels des unités de soins en cours d'informatisation pourraient également recevoir une formation sur l'utilisation adéquate du formulaire.

Notre étude présente certaines limites. Premièrement, puisque l'informatisation du formulaire BCM se fait de façon progressive dans les différentes unités de l'IUCPQ, il est possible que notre étude ait évalué la pratique d'un nombre plus restreint de prescripteurs dans le groupe BCMi, entraînant ainsi un biais de sélection. Par exemple, l'informatisation du formulaire est principalement présente dans les unités de chirurgie et les résultats obtenus pourraient ne pas être représentatifs de l'ensemble des prescripteurs de l'IUCPQ. Afin de pallier ce biais, nous avons stratifié les résultats de notre analyse secondaire en fonction de l'unité d'admission de chaque patient. Deuxièmement, étant donnée la dilution de notre population entre les différentes unités de soins, certains départements n'ont pas assez de patients inclus dans l'étude pour qu'on puisse statistiquement y évaluer une différence entre les groupes. Par contre, nous avons pu observer les retombées de l'informatisation du BCM pour le département de cardiologie (où la mise en œuvre du BCMi est moins étendue) et celui de chirurgie cardiaque (où la mise en œuvre du BCMi est plus importante). Les résultats obtenus permettent de compenser cette limitation car, indépendamment du degré d'informatisation du BCM dans le département, la diminution respective des divergences non intentionnelles dans le groupe BCMi par rapport au groupe

« autres » demeure significative (cardiologie : 0 % contre 39,9 %; $p < 0,0001$; chirurgie cardiaque : 5 % contre 100 %; $p < 0,0001$). Malgré cette stratification des résultats, un plus grand échantillon nous permettrait d'effectuer une analyse plus robuste de l'ensemble des unités. Troisièmement, il est important de mentionner que dans les unités où le processus d'informatisation est bien adopté, comme les départements de chirurgie générale et cardiaque, le groupe comparateur est absent. En effet, le BCMi a été utilisé pour pratiquement 100 % des dossiers analysés, ce qui peut diminuer la pertinence de notre stratification. Quatrièmement, en raison de la nature rétrospective de la collecte de données, nous avons dû classer un grand nombre de divergences dans la catégorie indéterminées à cause du manque de données dans les dossiers archivés. Un biais d'interprétation est donc possible, ce qui sous-estime probablement le nombre réel des autres types de divergences.

À notre connaissance, cette étude représente l'une des premières études ayant analysé de deux façons différentes les retombées du formulaire BCMi réconcilié, afin de mieux refléter la pratique réelle observée dans nos milieux hospitaliers québécois. Elle est aussi innovatrice quant à l'analyse de l'utilisation des formulaires BCMi. Il s'agit d'une des premières études québécoises portant sur les répercussions de l'utilisation d'un formulaire BCMi réconcilié lors du départ du patient de l'hôpital.

Conclusion

En conclusion, les retombées de l'utilisation du formulaire informatisé réconcilié *Bilan comparatif des médicaments et ordonnance médicale transfert et départ* pour la rédaction de l'ordonnance de départ des patients admis à l'IUCPQ sont positives. Le BCMi réconcilié permet principalement une diminution importante des divergences non intentionnelles

qui sont susceptibles d'entraîner des complications médicamenteuses préjudiciables pour la santé des patients. L'étude a également montré qu'une proportion importante du corps médical utilisait correctement le BCMi, ce qui servira d'argument supplémentaire pour poursuivre sa mise en œuvre dans l'ensemble des unités de soins de l'IUCPQ. Les résultats de cette étude pourront entraîner un certain changement de pratique quant à la prise en charge de la médication du patient à l'aide du BCM. Ces changements pourraient être observés dans une majorité d'établissements québécois où le formulaire BCM traditionnel est utilisé. Il sera important de sensibiliser les prescripteurs sur la nécessité d'indiquer dans le dossier médical les changements effectués à la médication lors du départ des patients afin d'assurer un meilleur suivi des interventions médicales effectuées en cours d'hospitalisation.

Annexe

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

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Références

- Hohl CM, Nosyk B, Kuramoto L, Zed PJ, Brubacher JR, Abu-Laban RB et coll. Outcomes of emergency department patients presenting with adverse drug events. *Ann Emerg Med* 2011;58:270-9.
- Samoy LJ, Zed PJ, Wilbur K, Balen RM, Abu-Laban RB, Roberts M. Drug-related hospitalizations in a tertiary care internal medicine service of a Canadian hospital: a prospective study. *Pharmacotherapy* 2006;26:1578-86.
- Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Réalisation du bilan comparatif des médicaments dans les établissements de santé québécois. APES. 2009 p. 50.
- Agrément Canada, l'Institut canadien pour la sécurité des patients et l'Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada. Bilan comparatif des médicaments au Canada : hausser la barre – Progrès à ce jour et chemin à parcourir. Ottawa, Ontario : Agrément Canada; 2012.
- Pronovost P, Weast B, Schwarz M, Wyskiel RM, Prow D, Milanovich SN et coll. Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors. *J Crit Care* 2003;18:201-5.
- Feldman LS, Costa LL, Feroli ER, Jr., Nelson T, Poe SS, Frick KD et coll. Nurse-pharmacist collaboration on medication reconciliation prevents potential harm. *J Hosp Pharm* 2012;7:396-401.
- Institut canadien pour la sécurité des patients. Rapport sur les réussites 2009. Site de l'Institut canadien pour la sécurité des patients. [en ligne] <http://jgh.ca/uploads/CampagneQuebcoise/pdf/Marjorie/Rapport%202009.pdf> (site visité le 21 septembre 2014).
- Brewer DD. Introduction to statistics. University of Washington. [en ligne] <http://faculty.washington.edu/ddbrewer/s231/s231regr.htm> (site visité le 21 septembre 2014).
- Murphy EM, Oxencis CJ, Klauck JA, Meyer DA, Zimmerman JM. Medication reconciliation at an academic medical center: implementation of a comprehensive program from admission to discharge. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:2126-31.
- Marcoux C, Blanchet M. Utilisation des bilans comparatifs des médicaments en tant que prescription de départ. *Pharmactuel* 2012;45:192-201.
- Geurts MM, van der Flier M, de Vries-Bots AM, Brink-van der Wal TI, de Gier JJ. Medication reconciliation to solve discrepancies in discharge documents after discharge from the hospital. *Int J Clin Pharm* 2013;35:600-7.
- Cornu P, Steurbaut S, Leysen T, De Baere E, Ligneel C, Mets T et coll. Effect of medication reconciliation at hospital admission on medication discrepancies during hospitalization and at discharge for geriatric patients. *Ann Pharmacother* 2012;46:484-94.

Abstract

Objective: To describe the impact of using a computerized form for medication reconciliation for hospital discharge prescriptions compared with conventionally written discharge prescriptions.

Methodology: Patient records were randomly selected on a 1:3 basis from a list of inpatients discharged from the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec during the period from September 1 to November 14, 2013. A tool for evaluating the prescribing method used, the different discrepancies, and the medication involved was utilized for the analysis.

Results: Of the 150 records examined, 56% involved computerized medication reconciliation at discharge and 44% involved a conventionally written prescription at discharge. The primary analysis showed that the number of unintentional discrepancies was lower in the computerized medication reconciliation group than in the conventional prescription group (7% vs. 44%, $p < 0.0001$). A second analysis, which determined the number of patients with at least one discrepancy, revealed a lower incidence of unintentional discrepancies in the computerized medication reconciliation group (7% vs. 29%, $p < 0.0001$). Regardless of the method used to write the discharge prescriptions, the number of drugs prescribed to patients had little effect on the number of discrepancies at discharge from the hospital.

Conclusion: The use of a computerized medication reconciliation form for medication reconciliation at discharge reduces the number of unintentional discrepancies in a statistically and clinically significant fashion. The authors suggest that a computerized medication reconciliation form should be used throughout Quebec hospitals.

Keywords: Computerization, discharge prescription, medication reconciliation

Annexe

Description de l'utilisation du formulaire informatisé *Bilan comparatif des médicaments et ordonnance médicale transfert et départ* pour la rédaction des ordonnances de départ à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec. Pharmactuel 2015;48(2):83-90



**BILAN COMPARATIF DES MÉDICAMENTS ET
ORDONNANCE MÉDICALE TRANSFERT ET DÉPART**



ID580523



DT11359

Effectif : 2014-10-06 à 00H01
Imprimé le: 2014-10-06 à 13H39



NA2014007604

Poids: _____
Taille: _____
Sexe: _____

Chambre: _____
Admission: _____
Allergie(s): _____

Pour que l'ordonnance soit valide, le médecin doit apposer ses initiales devant chaque médicament à poursuivre et raturer les médicaments cessés en plus de spécifier les quantités à servir pour les ordonnances externes. Lorsqu'un médicament pris à domicile doit être poursuivi au départ, le prescripteur peut inscrire seulement poursuivre à côté du médicament (en omettant de parapher et d'inscrire une quantité). Dans ce cas, le pharmacien communautaire doit poursuivre l'ordonnance que l'usager avait avant son admission, soit celle du prescripteur initial.

Ordonnance(s) ACTIVE(S) à l'hôpital		
AMIODARONE 200 MG/CO 02-10-14 06-10-14 (CORDARONE) H:0830, 1700	2 COMP = 400 MG 2 FOIS PAR JOUR DU 2 AU 6 OCTOBRE INCLUS	
AMIODARONE 200 MG/CO 07-10-14 11-10-14 (CORDARONE) H:0830, 1700	1 COMP = 200 MG 2 FOIS PAR JOUR DU 7 AU 11 OCTOBRE INCLUS	
AMIODARONE 200 MG/CO 12-10-14 11-10-15 (CORDARONE) H:0830	1 COMP = 200 MG 1 FOIS PAR JOUR A PARTIR DU 12 OCTOBRE	
ASA (ENROBE) 81 MG/CO 30-09-14 29-09-15 (ASPIRINE) H:0830	1 COMP = 81 MG 1 FOIS PAR JOUR	PRIS IDEM AVANT L'ADMISSION
DOCUSATE DE SODIUM 100 MG/CAPS 02-10-14 02-10-15 (COLACE) H:2100	2 CAPS = 200 MG AU COUCHER SELON ORDONNANCE COLLECTIVE #112	
FUROSEMIDE 40 MG/CO 02-10-14 01-10-15 (LASIX) H:0830, 1700	1 COMP = 40 MG 2 FOIS PAR JOUR	
METOPROLOL 25 MG/CO 06-10-14 05-10-15 (LOPRESOR) H:0830, 1700	3 COMP = 75 MG 2 FOIS PAR JOUR	
PANTOPRAZOLE 40 MG/CO 03-10-14 02-10-15 (PANTOLOC) H:0830	1 COMP = 40 MG 1 FOIS PAR JOUR SEUL IPP À IUCPQ : PANTOLOC 40 MG ET PRÉVACID FASTABS 30 MG	
ROSUVASTATINE 10 MG/CO 30-09-14 29-09-15 (CRESTOR) H:2100	1 COMP = 10 MG 1 FOIS PAR JOUR	PRIS IDEM AVANT L'ADMISSION

Certains médicaments ont été remplacés pendant l'hospitalisation selon le formulaire de l'IUCPQ. Le pharmacien communautaire peut reprendre le médicament que l'usager prenait avant l'hospitalisation.

Médecin: _____ # Pratique: _____

Date: ____/____/____ Heure: ____ H ____ # Ren: _____

FADM ☐
 H Init: _____

FAX ☐
 H Init: _____

IUCPQ (Hôpital Laval) Tel : (418) 656-8711

Page: 1 de 4

Copyright © 1984-2014 CGSI@SOLUTIONS TI INC. (2-PA-OH-RA-1740)

Figure 1. Exemple de formulaire de bilan comparatif des médicaments à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec.

L'autorisation de publier ce formulaire a été obtenue de la direction de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec.



ID580523



DT11359

**BILAN COMPARATIF DES MÉDICAMENTS ET
ORDONNANCE MÉDICALE TRANSFERT ET DÉPART**

Effectif : 2014-10-06 à 00H01

Imprimé le: 2014-10-06 à 13H39



NA2014007604

Ordonnance(s) ACTIVE(S) à l'hôpital		
SENNOSIDES 8,6 MG/CO 02-10-14 02-10-15 (SEKOT) H:2100	2 COMP = 17.2 MG AU COUCHER SELON ORDONNANCE COLLECTIVE #112	
TAMSULOSINE 0,4 MG/CAP 30-09-14 29-09-15 (FLOMAX) H:1700	1 CAPS = 0.4 MG 1 FOIS PAR JOUR	PRIS IDEM AVANT L'ADMISSION
WARFARINE SELON INR (EQUIVALENT COUMADIN) 03-10-14 02-10-15 (TARO-WARFARIN) H:2100	COUMADIN SELON INR DOSE SELON PRESCRIPTION ATTENTION! Doit être represcrit après chaque INR	
ZOPICLONE 7,5 MG/CO 30-09-14 29-09-15 (IMOVANE) H:2100	1 COMP = 7.5 MG 1 FOIS PAR JOUR	PRIS IDEM AVANT L'ADMISSION
ACETAMINOPHENE 325 MG/CO 01-10-14 01-10-15 (TYLENOL)	2 COMP = 650 MG AUX 4 A 6 HEURES SI DOULEURS A DÉBUTER À L'ARRÊT DU TYLENOL REGULIER si non reçu i.r.	
ACETAMINOPHENE 650 MG/SUPP 01-10-14 01-10-15 (TYLENOL)	1 SUPP = 650 MG INTRA-RECTAL AUX 4 A 6 HEURES SI DOULEURS A DÉBUTER À L'ARRÊT DU TYLENOL REGULIER si non reçu p.o.	
BISACODYL 10 MG/SUPP. 02-10-14 02-10-15 (DULCOLAX)	1 SUPP = 10 MG INTRA-RECTAL AUX 3 JOURS SI ABSENCE DE SELLES 1 HEURE APRES LE SUPP DE GLYCERINE SI CELUI-CI NON EFFICACE	
GLYCERINE SUPP. ADULTE 02-10-14 02-10-15	1 SUPPOSITOIRE(S) INTRA-RECTAL AU 3EME JOUR SANS SELLES SELON ORDONNANCE COLLECTIVE #112	
HYDROMORPHONE 1 MG/CO 29-09-14 29-09-15 (DILAUDID)	1 COMP = 1 MG AUX 3 A 4 HEURES SI DOULEURS DÉBUTER À L'ARRÊT DU FENTANYL IV si non reçu s.c.	
HYDROMORPHONE 2 MG/ML AMPOULE 29-09-14 29-09-15 (DILAUDID)	0.25 ML = 0.5 MG SOUS-CUTANE AUX 3 A 4 HEURES SI DOULEURS DÉBUTER À L'ARRÊT DU FENTANYL IV si non reçu p.o.	
METOCLOPRAMIDE 10 MG/2 ML FIOLE 29-09-14 29-09-15 (MAXERAN)	2 ML = 10 MG IV AUX 6 A 8 HEURES SI NAUSEES OU VOMISSEMENTS	
PHOSPHATE DE SODIUM LAV 130 ML 02-10-14 02-10-15 (FLEET IR)	EN LAVEMENT INTRA-RECTAL AUX 4EME JOUR SANS SELLES SELON ORDONNANCE COLLECTIVE #112	

Certains médicaments ont été remplacés pendant l'hospitalisation selon le formulaire de l'IUCPQ. Le pharmacien communautaire peut reprendre le médicament que l'usager prenait avant l'hospitalisation.

Médecin: _____ # Pratique: _____

Date: ____/____/____ Heure: ____ H ____ # Ren: _____

FADM ☐	FAX ☐
H Init: _____	H Init: _____

IUCPQ (Hôpital Laval) Tel : (418) 656-8711

Copyright © 1984-2014 CGSI@SOLUTIONS TI INC. (2-PA-OH-RA-1740)

Page: 2 de 4

Figure 1. Continue.



ID580523



DT11359

BILAN COMPARATIF DES MÉDICAMENTS ET ORDONNANCE MÉDICALE TRANSFERT ET DÉPART

Effectif : 2014-10-06 à 00H01

Imprimé le: 2014-10-06 à 13H39



NA2014007604

Ordonnance(s) ACTIVE(S) à l'hôpital

POTASSIUM CHLORURE 20 MEQ SELON OC #19 1 COMP = 20 MEQ
01-10-14 30-09-15 (KDUR/M-K20 SELON OC) A 2 COMP=40 MEQ : SUPPLEMENT DE POTASSIUM,
SELON OC
si k+ 3,6 - 4 mmol/l et que patient reçoit
sotacor - lasix - cordarone ou lanoxin, donner 1 co die

La section ci-dessous contient la médication prise à domicile NON REPRESCRITE, MODIFIÉE ou CESSÉE depuis l'admission. Au transfert et au départ, le médecin doit réévaluer CHAQUE médicament et le prescrire s'il y a lieu, en tenant compte de la médication active ci-haut. (NB : Information disponible seulement si un BCM à l'admission a été effectué)

Ordonnance(s) INACTIVE(S) à l'hôpital

Médication prise à domicile NON REPRESCRITE, MODIFIÉE ou CESSÉE depuis l'admission.

CALCIUM CARB. 600 MG - VITAMINE D 400 UNITÉS /CO 1 COMPRI(ME)(S)
03-10-14 02-10-15 (CARBOCAL) 1 FOIS PAR JOUR
H:1200

METOPROLOL 25 MG/CO 1 COMP = 25 MG
01-10-14 30-09-15 (LOPRESOR) 2 FOIS PAR JOUR
H:0830, 1700

QUETIAPINE 12,5 MG/CAPS 1 CAPS = 12.5 MG
02-10-14 01-10-15 (SEROQUEL) 1 FOIS PAR JOUR
H:2100 Capsule rose et jaune

ACETAMINOPHENE 650 MG/CO (TYLENOL ARTHRIQUE) 2 COMP = 1300 MG
02-10-14 01-10-15 (TYLENOL ARTHRIQUE) 3 FOIS PAR JOUR SI BESOIN

QUETIAPINE 12,5 MG/CAPS 1 CAPS = 12.5 MG
02-10-14 01-10-15 (SEROQUEL) 1 FOIS PAR JOUR SI BESOIN
SI INSOMNIE MALGRÉ DOSE RÉGULIÈRE
Capsule rose et jaune

Certains médicaments ont été remplacés pendant l'hospitalisation selon le formulaire de l'IUCPQ. Le pharmacien communautaire peut reprendre le médicament que l'utilisateur prenait avant l'hospitalisation.

Médecin: _____ # Pratique: _____

Date: ____/____/____ Heure: ____ H ____ # Ren: _____

FADM ☐	FAX ☐
H Init: _____	H Init: _____

IUCPQ (Hôpital Laval) Tel : (418) 656-8711

Figure 1. Continue.



ID680623



DT11359

BILAN COMPARATIF DES MÉDICAMENTS ET ORDONNANCE MÉDICALE TRANSFERT ET DÉPART

Effectif : 2014-10-06 à 00H01

Imprimé le: 2014-10-06 à 13H39



NA2014007604

Ordonnance(s) INACTIVE(S) à l'hôpital
Médication prise à domicile NON REPRESCRITE, MODIFIÉE ou CESSÉE depuis l'admission.

À l'usage du prescripteur: nouvelles ordonnances

Certains médicaments ont été remplacés pendant l'hospitalisation selon le formulaire de l'IUCPQ. Le pharmacien communautaire peut reprendre le médicament que l'usager prenait avant l'hospitalisation.

Médecin: _____ # Pratique: _____

Date: ____/____/____ Heure: ____ H ____ # Ren: _____

FADM ☐	FAX ☐
H Init: _____	H Init: _____

IUCPQ (Hôpital Laval) Tel : (418) 656-8711

Copyright © 1984-2014 CGSI@SOLUTIONS TI INC. (2-PA-OH-RA-1740)

Page: 4 de 4

Figure 1. Continue.

Tremblements, paresthésies et syndrome de l'homme rouge persistant associés à la perfusion de vancomycine

Claudine Cardin-Tremblay^{1,2}, B.Pharm., Anne-Claude Dufour^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Sabine Matar^{1,2,3}, B.Pharm., M.Sc., Noémie-Charbonneau-Séguin^{2,4}, B.Pharm., M.Sc., BCOP, Philippe Bouchard^{2,4}, B.Pharm., M.Sc., BCOP

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

²Clinicien associé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 18 septembre 2014; Accepté après révision par les pairs le 30 décembre 2014

Résumé

Objectif : Décrire le cas d'une jeune patiente présentant le syndrome de l'homme rouge accompagné de symptômes neurologiques lors de perfusions intraveineuses répétées de vancomycine.

Résumé du cas : Il s'agit d'une patiente de 32 ans prenant de la vancomycine intraveineuse pour traiter une neutropénie fébrile persistante après une greffe de cellules hématopoïétiques. La patiente présentait des rougeurs, un prurit, des tremblements et des paresthésies au cours des perfusions d'antibiotique. Les symptômes persistaient malgré la diminution de la vitesse de perfusion et l'administration d'une prémédication.

Discussion : Les effets indésirables de la patiente sont probablement liés à la prise de vancomycine. Certains facteurs de risque, le lien temporel entre l'administration de l'antibiotique et l'apparition des symptômes, l'exclusion des autres causes possibles et la présence de quelques cas rapportés dans la documentation scientifique appuient cette association.

Conclusion : Ce cas démontre que le syndrome de l'homme rouge peut s'accompagner de symptômes neurologiques et être réfractaire à une prise en charge rapide. La vigilance est donc de rigueur lorsque des effets secondaires rares se manifestent durant la prise de médicaments couramment utilisés.

Mots clés : Intolérance, paresthésie, perfusion, prurit, rougeurs, syndrome de l'homme rouge, tremblements, vancomycine

Introduction

La vancomycine est un antibiotique couramment utilisé. Elle possède une action bactéricide contre un large éventail de micro-organismes aérobies et anaérobies à Gram positif¹. Des réactions à la perfusion de cet antibiotique sont possibles mais sont habituellement faciles à gérer avec la diminution de la vitesse de perfusion et l'utilisation de prémédications appropriées^{2,3}. Ces réactions ne constituent pas de véritables allergies à la vancomycine, qui sont très rares. Plusieurs cas d'intolérance typique à la vancomycine sont rapportés dans la documentation scientifique. Toutefois, à notre connaissance, seulement deux cas d'atteintes neurologiques associées à l'utilisation de vancomycine ont été publiés : l'un se manifestait par des paresthésies sans réaction cutanée, l'autre par des tremblements^{4,5}. Nous rapportons ici une intolérance grave à la perfusion de vancomycine, avec la présence de symptômes neurologiques et d'une réaction cutanée qui ne correspondent pas au tableau clinique habituel et qui ont persisté malgré l'administration d'une prémédication et le ralentissement de la perfusion.

Description du cas

Une patiente caucasienne de 32 ans, pesant 68 kg et ne présentant aucune allergie médicamenteuse ni aucun antécédent médical pertinent hormis un asthme allergique, a été admise à l'unité de greffe de cellules hématopoïétiques. Quatre mois avant cette admission, la patiente se plaignait de fatigue et d'ecchymoses. Des examens hématologiques avaient permis de poser un diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique. Une rémission complète a été obtenue après un traitement d'induction consistant en quatre cycles de chimiothérapie de type hyperCVAD (cyclophosphamide hyperfractionnée, vincristine, doxorubicine, dexaméthasone). Les analyses cytogénétiques ont révélé l'absence du chromosome de Philadelphie, mais la présence d'un réarrangement du gène MML (*mixed lineage leukemia*) représentait un risque élevé de récurrence de la leucémie. Une greffe de cellules hématopoïétiques a alors été recommandée avec le concours d'un donneur non apparenté, la patiente n'ayant pas de donneur compatible dans sa fratrie. Le régime de conditionnement utilisé a été l'association

de cyclophosphamide à haute dose et de radiothérapie pancorporelle. À l'admission de la patiente pour la greffe, les analyses suivantes étaient normales : fonctions rénales (créatinine : 62 µmol/l), hépatiques (bilirubine totale : 5 µmol/l; alanine aminotransférase : 5 U/l; aspartate aminotransférase : 13 U/l) et hématologiques (globules blancs : 4,1 x 10⁹/l; neutrophiles : 2,4 x 10⁹/l; plaquettes : 236 x 10⁹/l; hémoglobine : 122 g/l).

Cinq jours après la transplantation du greffon, la patiente a connu un épisode de fièvre à 38,2 °C accompagné de céphalées et de rhinorrhée avec des sécrétions purulentes sans être neutropénique. On a alors entamé un traitement intraveineux par pipéracilline-tazobactam (3,375 g toutes les six heures) en raison de la mise en cause d'une sinusite aiguë. Pour pouvoir commencer cette antibiothérapie à large spectre, la patiente a arrêté son traitement à la ciprofloxacine qu'elle recevait en prévention des infections bactériennes durant la période de neutropénie postérieure à la greffe. Les symptômes de sinusite se sont aggravés au cours des deux jours suivants, et une scanographie du massif facial a révélé un comblement presque total des sinus ethmoïdes. Le radiologiste a diagnostiqué une sinusite aiguë sur foyer chronique. Le lendemain, au jour huit après la greffe, la patiente présentait une récurrence de fièvre de 38 °C et était neutropénique (globules blancs : 0,1 x 10⁹/l; neutrophiles : 0 x 10⁹/l). On a augmenté la dose de pipéracilline-tazobactam (4,5 g par voie intraveineuse toutes les six heures, conformément aux recommandations de traitement de la neutropénie fébrile). On a procédé à l'ajout empirique de vancomycine intraveineuse (1 g dans

290 ml de soluté en perfusion d'une heure, toutes les huit heures, à une dose d'environ 15 mg/kg/dose) pour élargir le spectre antimicrobien⁶. Au moment de commencer l'administration de vancomycine, la patiente avait un taux de créatinine de 46 µmol/l et ne présentait aucun signe de toxicité neurologique liée à la chimiothérapie reçue précédemment. Il s'agissait de la première exposition de la patiente à la vancomycine.

Durant la première perfusion de vancomycine, la patiente a développé des rougeurs et un prurit. Malgré le ralentissement de la vitesse de perfusion et l'administration d'une prémédication, ces phénomènes ont persisté, avec l'apparition de tremblements et d'un engourdissement des extrémités. Le tableau I décrit la dose de vancomycine et la vitesse de perfusion, la prémédication, ainsi que les réactions présentées par la patiente lors de chaque perfusion. Aucune hypotension n'a été signalée durant le traitement à la vancomycine.

Au jour neuf, un dosage de vancomycine effectué avant l'administration de la troisième dose a révélé une concentration sérique de 7,6 mg/l. La dose de vancomycine a été augmentée à 1,25 g dans 293 ml de soluté toutes les huit heures. On a retiré la vancomycine le lendemain, en raison d'une intolérance de la patiente, après l'administration de quatre doses complètes et d'une cinquième dose incomplète. Les symptômes de la patiente en réaction à la perfusion de vancomycine disparaissaient entre les perfusions. Au jour dix, soit 12 heures après la dernière réaction, on n'a observé aucun signe ou symptôme de réaction. Ces derniers ne sont pas réapparus durant l'hospitalisation.

Tableau I. Tableau schématique des doses de vancomycine et des réactions du patient

Moment d'administration et dose	Vitesse de perfusion	Prémédication	Réaction	Traitement de la réaction
1 1 000 mg IV toutes les 8 h J + 8 14 h 30	1 h	Aucune	Rougeur à la base du cou et prurit survenus à la fin de la perfusion	Diphénhydramine 25 mg IV (15 h 50)
2 1 000 mg IV toutes les 8 h J + 8 22 h 30	2 h	Aucune	Éruption cutanée et sensation de chaleur dans le cou, picotements dans les bras survenus 1 heure après le début de la perfusion. Résolution de la sensation de chaleur dans les 10 minutes après l'administration de diphénhydramine.	Diphénhydramine 25 mg IV (23 h 30 pendant la perfusion)
3 1 000 mg IV toutes les 8 h J + 9 6 h 30	2 h	Diphénhydramine 25 mg IV	Aucune	Aucune
4 1 250 mg IV toutes les 8 h J + 9 14 h	2 h	Diphénhydramine 25 mg IV	Prurit thoracique pendant la perfusion et plus tard en soirée	Aucune
5 1 250 mg IV toutes les 8 h J + 9 22 h	2 h	Diphénhydramine 25 mg IV	Éruption cutanée et prurit thoracique. Tremblements et engourdissement des mains et des pieds.	Interruption de la perfusion (22 h 10) Hydrocortisone 50 mg IV (22 h 25) Vancomycine supprimée

Abréviations : h : heure; IV : intraveineux; J : jour

On a utilisé la daptomycine en remplacement de la vancomycine jusqu'à l'obtention de cultures excluant la présence de bactéries résistantes et jusqu'à l'évolution favorable de l'état de la patiente (récupération de la fonction hématologique, absence de fièvre et résolution des symptômes de sinusite). Le tableau II présente les médicaments concomitants reçus par la patiente durant la période qui a suivi la greffe.

Analyse

Définition

Les réactions liées à la perfusion de vancomycine sont bien décrites dans la documentation scientifique. La forme la plus fréquente est le syndrome de l'homme rouge, également appelé syndrome du cou rouge^{7,8}. Cette pseudo-allergie a été décrite comme allant de simples éruptions érythémateuses, principalement localisées au visage, au cou, au thorax et aux membres supérieurs, jusqu'à une hypotension grave, des douleurs thoraciques et un arrêt cardiorespiratoire⁹⁻¹¹. Le syndrome de l'homme rouge surviendrait chez 5 à 50 % des patients hospitalisés, mais sa fréquence réelle reste inconnue^{12,13}, notamment en raison de l'absence d'une définition claire et unique de ce syndrome¹². Typiquement, la réaction survient quelques minutes après le début de la

perfusion, mais dans certains cas, elle s'est manifestée une fois l'administration de l'antibiotique terminée^{10,14}.

Physiopathologie

L'apparition du syndrome de l'homme rouge était attribuée autrefois aux impuretés présentes dans la préparation^{5,8,13}. Toutefois, le syndrome persistait malgré la purification de la préparation et l'amélioration des procédés de synthèse^{8,13}. On sait maintenant que le syndrome de l'homme rouge résulte de l'activation des mastocytes par la vancomycine et de la libération d'histamine qui en découle^{5,9,11,12,15}. Les niveaux sériques d'histamine ne corrèlent cependant pas toujours avec la gravité des symptômes, ce qui laisse penser que d'autres médiateurs participent à l'apparition de ce syndrome^{8,12}. Cette manifestation ne constitue pas une véritable allergie, puisqu'aucun phénomène immunologique n'est en cause, mais il s'agit plutôt d'une réaction de type anaphylactoïde^{9,10,11,15}.

L'utilisation concomitante d'agents pouvant activer la dégranulation des mastocytes, tels les opiacés, les agents de contraste et certains anesthésiques, augmente la probabilité d'une réaction liée à la perfusion^{9,14}. Certains antibiotiques, comme la ciprofloxacine, l'amphotéricine B, la rifampicine et la teicoplanine ont également été associés à la libération d'histamine et peuvent ainsi précipiter

Tableau II. Posologie des médicaments administrés durant la période postérieure à la greffe

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11
Méthotrexate : 27 mg IV au jour 1, 18 mg aux jours 3, 6 et 11	x		x			x					x
Acétaminophène : 650 mg toutes les 6 heures au besoin par la bouche		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Fentanyl : timbre transdermique 12 mcg/h tous les 3 jours	x	x	x	25 mcg/h	x	50 mcg/h	x	75 mcg/h	x	x	x
Ciprofloxacine : 500 mg toutes les 12 heures par la bouche	x	x	x	x							
Pipéracilline-Tazobactam : 3 375 g IV toutes les 6 heures					x	x	x	4,5 g	x	x	x
Hydromorphone : 1 mg sous-cutané toutes les 2 heures au besoin						x	x	x	x	x	x
Pantoprazole : 40 mg IV toutes les 12 heures							x	x	x	x	x
Ondansétron : 8 mg IV toutes les 8 heures au besoin							x				
Vancomycine ^a								x	x	x	
Métoclopramide : 10 mg IV toutes les 6 heures au besoin									x		
Diphénhydramine : 25 mg IV avant la vancomycine et au besoin									x	x	
Hydrocortisone : 50 mg IV au besoin									x	x	
Daptomycine : 400 mg IV une fois par jour											x
Tacrolimus : 1,5 mg IV une fois par jour	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Fluconazole : 400 mg IV une fois par jour	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Acyclovir : 345 mg IV toutes les 8 heures	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Valacyclovir : 500 mg deux fois par jour par la bouche	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ursodiol : 500 mg AM et 375 mg PM par la bouche	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Abréviations : AM : le matin ; h : heure ; IV : intraveineux ; J : jour ; PM : en soirée

^aVoir tableau I

l'apparition du syndrome de l'homme rouge¹⁴. La dose utilisée ainsi que la vitesse de perfusion sont des facteurs de risque bien décrits^{11,15}. Ainsi, la fréquence d'apparition de ce syndrome est d'autant plus élevée que la durée de la perfusion est courte^{9-11,15}. Les sujets dont l'âge est égal ou inférieur à 40 ans seraient également plus à risque¹³.

L'étude rétrospective multicentrique de Myers et coll. a récemment défini les facteurs de risque favorisant l'apparition du syndrome de l'homme rouge dans les populations adulte et pédiatrique¹². Il importe de mentionner que les sujets étaient âgés de six mois à 21 ans, les patients plus âgés n'étant pas représentés. Les auteurs ont ainsi révélé que le fait d'être caucasien, d'être d'un âge supérieur ou égal à deux ans, d'avoir des antécédents de syndrome de l'homme rouge, d'utiliser une dose de vancomycine supérieure ou égale à 10 mg/kg, d'utiliser une préparation dont la concentration est supérieure ou égale à 5 mg/ml ou d'avoir utilisé antérieurement un antihistaminique (quelles que soient l'indication thérapeutique et la durée de traitement) étaient associés à la survenue du syndrome. Les auteurs n'ont trouvé aucune explication plausible à l'augmentation de la fréquence du syndrome de l'homme rouge après la prise d'un antihistaminique¹².

Il est important de se rappeler qu'une allergie anaphylactique due aux IgE pourrait avoir un tableau clinique similaire^{11,13}. Toutefois, contrairement au syndrome de l'homme rouge, une telle allergie nécessite une exposition préalable à l'agent causal et ne peut donc survenir au cours de la toute première perfusion^{9,15}.

Prévention

La probabilité de présenter le syndrome de l'homme rouge étant inversement proportionnelle à la durée de la perfusion, la prévention la plus efficace consiste à respecter une durée de perfusion d'au moins 60 minutes^{7,8,10}.

L'administration prophylactique d'une prémédication pourrait permettre de limiter la manifestation de ce syndrome. Il n'existe toutefois pas de consensus sur l'agent, la dose et la voie d'administration à préconiser. On a rapporté l'utilisation d'un antihistaminique par voie orale ou intraveineuse, comme l'hydroxyzine (50 mg par voie orale) ou la diphenhydramine (1 mg/kg par voie intraveineuse ou 50 mg par voie orale)^{9,10}. Les données concernant l'efficacité de l'ajout d'un antagoniste des récepteurs à l'histamine de type 2 (anti-H2) sont contradictoires, mais on peut tenter cette option lorsqu'une perfusion rapide est requise^{9,17}. En effet, dans le cadre de leur étude à répartition aléatoire, Renz et coll. ont pu administrer une perfusion de 1 g de vancomycine en dix minutes à 89 % des sujets ayant reçu préalablement une association d'antihistaminiques par voie intraveineuse (diphenhydramine, 1 mg/kg, et cimétidine, 4 mg/kg)¹⁷. Il faut noter que dans cette étude, la perfusion n'était interrompue qu'en cas de diminution de la pression artérielle d'au moins 20 % ou de prurit intolérable¹⁷. D'autres auteurs mentionnent l'utilisation d'une association de diphenhydramine (25 à 50 mg par voie intraveineuse), d'hydrocortisone (100 mg par voie intraveineuse) et d'acétaminophène (650 mg par voie orale)¹⁵. La prémédication choisie devra être administrée 45 à 60 minutes avant le début de la perfusion d'antibiotique⁹. De façon générale, on utilisera une prophylaxie si un débit rapide est nécessaire ou si le patient a des antécédents de syndrome de l'homme rouge^{8,17}.

Traitement

Il n'existe pas de consensus clair sur le traitement optimal du syndrome de l'homme rouge. Cependant, il faut cesser la perfusion dès les premiers signes de réaction¹⁴. Les manifestations légères (rougeurs discrètes n'occasionnant pas de désagrément) passeront souvent inaperçues et se résoudront après l'arrêt de la perfusion⁸. Les atteintes plus graves (prurit et éruption cutanée occasionnant un malaise) nécessiteront quant à elles l'administration rapide d'un antihistaminique (diphenhydramine, 50 mg par voie orale ou intraveineuse)^{9,14}. Une fois les symptômes résolus, on pourra reprendre la perfusion en ralentissant le débit de perfusion^{9,14}. Healy et coll. recommandent de doubler le temps de perfusion pour les sujets ayant eu une réaction lors de l'administration de vancomycine en 60 minutes³. En présence d'instabilité hémodynamique, il faudra également envisager un apport en fluides ou tout autre traitement de soutien¹⁴. Une prophylaxie devra précéder l'administration des doses subséquentes de vancomycine⁹.

Il est concevable de tenter la désensibilisation des patients ayant une réaction récurrente malgré l'utilisation d'une prémédication et le ralentissement du débit de perfusion, et pour lesquels un traitement par un autre antibiotique est impossible^{9,13}.

Effets neurologiques associés à la vancomycine

Il existe dans la documentation scientifique deux cas d'atteintes neurologiques rapportés avec l'utilisation de vancomycine^{4,5}.

D'une part, des paresthésies ont été décrites en 1988 chez une femme de 36 ans hémodialysée et traitée pour une infection du cathéter à *Staphylococcus epidermidis*⁴. La dose initiale de vancomycine était de 1 g dans 250 ml d'une solution de dextrose à 5 %, perfusée durant la dernière heure de dialyse de façon hebdomadaire (vitesse de perfusion : 16,7 mg/minute). La première dose a été bien tolérée. Toutefois, les deuxième, troisième et quatrième doses ont entraîné des engourdissements, des picotements ainsi qu'une douleur lombaire cinq à dix minutes après le début de la perfusion. Le traitement était identique durant ces trois événements : l'arrêt immédiat de l'antibiotique a conduit à la disparition des symptômes; ensuite la perfusion a pu reprendre et elle a été tolérée après la diminution de la vitesse de perfusion à 5,6 mg/minute ainsi que le ralentissement du débit sanguin qui est passé de 200 ml/minute à 75-100 ml/minute⁴.

D'autre part, on a rapporté des tremblements intenses chez une femme de 69 ans traitée pour une endocardite

Tableau III. Durée d'administration recommandée en fonction de la dose de vancomycine intraveineuse⁷

Dose (mg)	Durée d'administration (minutes)
≤ 1 000	60
1 001 - 1 500	90
1 501 - 2 000	120
2 001 - 2 500	150

sur une valve prosthétique et souffrant initialement de tremblements essentiels. Le traitement empirique consistait en une association de vancomycine (1 g par voie intraveineuse toutes les huit heures), de gentamicine (60 mg par voie intraveineuse toutes les huit heures) et de rifampicine (300 mg par voie orale toutes les 12 heures). On a remplacé la gentamicine par de la ceftriaxone après sept jours en raison d'une détérioration de la fonction rénale. Deux semaines après le début du traitement, au cours de la perfusion de vancomycine, la patiente a manifesté des tremblements de grande amplitude atteignant les quatre membres au repos. L'arrêt immédiat de la perfusion a entraîné la disparition des symptômes en 30 minutes. L'essai subséquent de deux doses supplémentaires s'est soldé par la réapparition des tremblements. Les creux sériques sont demeurés en tout temps dans l'intervalle thérapeutique. L'administration de diphénhydramine et de lorazépam n'a pas permis de prévenir cette réaction ou d'en contrôler les symptômes. Il a fallu éliminer définitivement la vancomycine et la remplacer par la daptomycine⁵.

Bien qu'à notre connaissance seuls ces deux cas aient fait l'objet d'une publication, une recherche dans la base de données en ligne des effets indésirables collectés par Santé Canada met en évidence 36 cas de paresthésies et quatre cas de tremblements signalés avec l'utilisation de vancomycine au Canada sur la période du 1^{er} janvier 1965 au 31 décembre 2013¹⁸.

Discussion

Le score d'imputabilité de sept obtenu selon l'algorithme de Naranjo indique une relation « probable » entre l'administration de vancomycine et les effets ressentis par la patiente¹⁶. L'association ne peut être qualifiée de « certaine », puisque les concentrations plasmatiques de vancomycine n'étaient pas toxiques (7,6 mg/l). Cependant, cet élément de l'algorithme de Naranjo ne s'applique pas aux réactions de type anaphylactoïde, telles que celle présentée dans cet article. Le syndrome de l'homme rouge n'est pas associé à une concentration toxique de vancomycine, mais dépend plutôt de la dose administrée et de la vitesse de perfusion. De plus, les effets indésirables n'ont pas été confirmés par des données objectives. En effet, les manifestations du syndrome de l'homme rouge ainsi que les tremblements ont été décrits par l'équipe médicale, mais les paresthésies n'ont pas été objectivées. Il semble pourtant que la patiente ait développé le syndrome de l'homme rouge. Les rougeurs au cou et le prurit sont survenus dans les 60 à 90 minutes après le début des perfusions, lors de l'administration de quatre des cinq doses, ce qui renforce la suspicion d'une réaction à la perfusion de vancomycine³. De plus, la patiente présentait plusieurs facteurs de risque associés à ce syndrome : elle recevait des opiacés de façon concomitante, à savoir du fentanyl, dont la dose a triplé entre les jours 4 et 8, et de l'hydromorphone sous-cutanée au besoin; elle était d'origine caucasienne et âgée de moins de 40 ans; elle recevait une dose de vancomycine supérieure à 10 mg/kg, ce qui a pu contribuer à précipiter la réaction¹⁴.

Dans les cas du syndrome de l'homme rouge modéré, une diminution de la vitesse de perfusion et l'administration

d'une prémédication sont généralement suffisantes pour faire disparaître les symptômes^{3,14}. Dans le cas présent, la durée de perfusion initiale était celle préconisée (tableau III). En raison de l'apparition d'une réaction, on a doublé la durée de perfusion d'une à deux heures³. Cependant, la prolongation de la perfusion ainsi que l'utilisation d'une prémédication (diphénhydramine) n'ont pas diminué l'intensité de la réaction, sauf lors de l'administration de la troisième dose de vancomycine, qui n'a engendré aucune réaction.

En ce qui concerne les autres effets signalés après la perfusion, à savoir les paresthésies et les tremblements, nous n'avons déterminé aucune cause ayant une corrélation temporelle, outre l'administration de vancomycine. En effet, la patiente n'a reçu aucun nouveau médicament en concomitance durant cette période, exception faite des agents utilisés pour le traitement de la réaction à la perfusion, soit la diphénhydramine et l'hydrocortisone. Le reste du traitement médicamenteux a démarré durant la chimiothérapie ou pendant la greffe, soit au moins sept jours avant le début des paresthésies et des tremblements. Seule l'association de pipéracilline-tazobactam a été administrée pour la première fois deux jours avant la prise de vancomycine, mais son administration s'est poursuivie durant et après la réaction. Par la suite, la patiente a d'ailleurs continué à prendre la totalité de la médication, sans réapparition d'effets indésirables.

D'autres agents, comme le tacrolimus, la ciprofloxacine et le métoclopramide, auraient potentiellement pu causer ces symptômes neurologiques. D'abord, la prise de tacrolimus entraîne des tremblements posturaux et d'intention chez environ 40 % des personnes traitées¹⁹. Ces tremblements sont légers à modérés, surviennent de façon aiguë et corrélerent souvent avec une concentration sérique élevée du médicament²⁰. Cependant, la patiente a continué sans problème son traitement au tacrolimus pendant et même après l'apparition des symptômes neurologiques. De plus, un dosage sérique de tacrolimus effectué au commencement du traitement à la vancomycine a révélé un taux de 11,1 mcg/l, ce qui exclut une toxicité au tacrolimus, puisque les concentrations visées après une greffe de moelle osseuse sont de 5 à 15 mcg/l²¹.

Ensuite, la ciprofloxacine a été associée à deux cas de dysesthésies douloureuses et à un cas de neuropathie périphérique²². Le premier cas de dysesthésie était lié à une administration intraveineuse de l'antibiotique, puisque les douleurs ont disparu avec l'administration du médicament par voie orale. Le deuxième cas décrit une femme de 30 ans, sans antécédents médicaux, qui a présenté des symptômes pseudo-grippaux avec la prise orale de ciprofloxacine. Deux mois plus tard, lors du deuxième contact de la patiente avec cet agent (500 mg deux fois par jour par voie orale), des dysesthésies persistantes ont débuté 90 minutes après la première dose et ont disparu neuf heures après l'arrêt de la prise de l'antibiotique. En ce qui concerne le cas clinique qui nous concerne, il est peu probable que cet antibiotique soit responsable des effets secondaires en question, puisque la patiente avait cessé de le prendre trois jours avant le début de la réaction. La patiente suivait également un traitement chronique à la ciprofloxacine

(500 mg deux fois par jour) depuis plus d'un mois avant la greffe, sans avoir manifesté de complications.

Enfin, le métoclopramide, un inhibiteur des récepteurs dopaminergiques à action centrale, est connu pour provoquer des tremblements de repos. Il est l'une des causes les plus fréquentes de parkinsonisme provoqué par les médicaments. Cet effet indésirable survient surtout chez les personnes âgées et celles atteintes d'insuffisance rénale, en raison de leur plus grande sensibilité aux effets centraux²⁰. Dans le cas clinique présent, on a administré une seule dose de métoclopramide le lendemain de l'apparition des symptômes de réaction à la perfusion. Une corrélation est donc peu plausible. La patiente avait cependant reçu à plusieurs reprises de l'ondansétron et du métoclopramide durant les hospitalisations pour sa chimiothérapie sans manifester de réaction. Les autres médicaments reçus par la patiente ne semblent pas être à l'origine de la réaction, puisque leur administration s'est poursuivie pendant l'hospitalisation et que la réaction n'est jamais réapparue après l'arrêt de la vancomycine.

Nous excluons le fait que l'état pathologique de la patiente puisse être responsable des symptômes, puisque ces derniers ont disparu sans rechute ni persistance de la leucémie. La patiente ayant subi une greffe de moelle osseuse, il aurait été possible de soupçonner une réaction du greffon contre l'hôte (GCH). La GCH est la principale complication de la greffe allogénique de cellules souches. Elle se définit comme une réaction immunitaire des lymphocytes T du donneur contre les organes du receveur. Une GCH cutanée aiguë peut provoquer des rougeurs et un prurit, mais non des tremblements et de l'engourdissement²³. De plus, la résolution de la neutropénie est une condition essentielle à l'apparition d'une GCH²³. Dans le cas présent, la réaction est apparue alors que la patiente était neutropénique, et elle a disparu le lendemain de l'arrêt de la vancomycine, soit plusieurs jours avant que la patiente ne sorte de l'aplasie. Ces observations indiquent donc que la GCH ne peut pas être en cause.

Il faut noter que les paresthésies et les tremblements ressentis par la patiente ne semblent pas être associés à une toxicité de la vancomycine. En effet, la concentration plasmatique de vancomycine au creux précédant la troisième dose était sous-thérapeutique (taux de 7,6 mg/l, par rapport à la valeur cible de 15 à 20 mg/l). Aucun autre dosage n'a été effectué pendant le traitement. La dose de 1 gramme de vancomycine toutes les huit heures correspond à la dose habituelle de départ utilisée dans l'unité d'hématologie pour les patients dont l'âge est égal ou inférieur à 60 ans, d'après une étude de pharmacocinétique de la vancomycine réalisée dans cette population²⁴.

Enfin, l'apparition et la disparition des effets indésirables coïncident aussi bien avec le moment d'administration de

la vancomycine qu'avec la durée du traitement. Ces effets indésirables ont débuté une heure après l'administration de la première dose de vancomycine intraveineuse et ont disparu le lendemain de l'administration de la dernière dose.

Conclusion

Le syndrome de l'homme rouge est une réaction pseudo-allergique caractérisée par des éruptions érythémateuses principalement localisées au visage, au cou, au thorax et aux membres supérieurs. Des atteintes neurologiques peuvent s'ajouter aux manifestations classiques, même si les cas rapportés dans la documentation scientifique sont rares. Le cas clinique présenté fait état du syndrome de l'homme rouge avec paresthésies et tremblements, ayant persisté malgré l'administration d'une prémédication (diphénhydramine, 25 mg par voie intraveineuse) et un ralentissement de la vitesse de perfusion (sur deux heures). L'optimisation des mesures thérapeutiques aurait pu être envisagée, comme l'augmentation de la dose de diphénhydramine intraveineuse à 50 mg, l'ajout d'un anti-H2 ou encore la diminution, une fois de plus, de la vitesse de perfusion. Toutefois, c'est le changement d'antibiotique qui a été préconisé. Ainsi, la vancomycine a été définitivement supprimée et remplacée par la daptomycine.

Ce cas clinique souligne l'importance de la vigilance face à la présence de nouveaux effets indésirables, afin que la prise en charge thérapeutique soit rapide et adéquate. La déclaration de ces effets secondaires rares à Santé Canada est indispensable pour permettre leur description et ainsi les faire connaître.

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 réalisé dans le cadre du cours *Communication scientifique* de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables et les collaborateurs pour leurs commentaires lors de la rédaction de cet article. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Gilbert D, Moellering R, Eliopoulos G, Chambers H, Saag M. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 43^e éd. Sperryville : Antimicrobial Therapy Inc.; 2013. 236 p.
2. Wallace MR, Mascola JR, Oldfield EC. Red man syndrome: incidence, aetiology and prophylaxis. *J Infect Dis* 1991;164:1180-5.
3. Healy DP, Sahai JV, Fuller SH, Polk RE. Vancomycin-induced histamine release and 'red man syndrome': comparison of 1- and 2-hour infusions. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:550-4.
4. Cohen LG, Souney PF, Taylor SJ. Paresthesia and back pain in a patient receiving vancomycin during hemodialysis. *Drug Intel Clin Pharm* 1988;22:784-5.
5. Benoit L, Gray MH, Sligl WI. Severe tremor due to vancomycin therapy: a case report and literature review. *Int J Infect Dis* 2012;16:e636-7.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et coll. Clinical Practice Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56-93.
7. Bédard M, Massicotte A, Prasad S. Manuel sur la pharmacothérapie parentérale. 33^e éd. Ottawa : Hôpital d'Ottawa; 2012.
8. Wilson APR. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:143-52.
9. Wazny LD, Daghigh B. Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity. *Ann Pharmacother* 2001;35:1458-63.
10. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités (e-CPS). Monographie de la vancomycine. [en ligne] <http://www.e-therapeutics.ca/> (site visité le 7 juin 2014).
11. Gadot A, Derharoutunian C, Daumont M, Normand I, Roubille R, Galtier H. Allergie croisée aux glycopeptides? À propos d'un cas. *Pharmactuel* 2005;38:24-8.
12. Myers AL, Gaedigk A, Dai H, James LP, Jones BL, Neville KA. Defining risk factors for red man syndrome in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:464-8.
13. Korman T, Turnidge J, Grayson M. Risk factors for cutaneous reactions associated with intravenous vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:371-81.
14. Sivagnanam S, Deleu D. Redman syndrome. *Crit Care* 2003;7:119-20.
15. Sylvia L. Drug allergy, pseudoallergy and cutaneous disease. Dans : Tisdale J, Miller D. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 2^e éd. Bethesda : American society of health-system pharmacists; 2010:51-97.
16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
17. Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. Clinical investigations: Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med* 1999;27:1732-7.
18. Santé Canada. Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/databasdon/index-fra.php> (site visité le 7 juin 2014).
19. Micromedex Healthcare Series. Monographie du tacrolimus. Thomson Micromedex, 1974-2014. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 9 juin 2014).
20. Morgan JC. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 2005;4:866-76.
21. Yanik G, Levine JE, Ratanatharathorn V, Dunn R, Ferrara J, Hutchinson RJ. Tacrolimus (FK506) and methotrexate as prophylaxis for acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:161-7.
22. Zehnder D, Hoigne R, Neftel KA, Seber R. Painful dysaesthesia with ciprofloxacin. *BMJ* 1995;311:1204.
23. Filipovich AH, Weidsorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SF et coll. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-55.
24. Brisebois A, Desgroseilliers M, Léger GA, Vadnais B, Savoie M, Bouchard P. Impact of an increased initial dosing of vancomycin on the achievement of pharmacokinetic targets in patients hospitalized in hematology-oncology. Présentation de poster. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Denver, Colorado, 10-13 sept 2013.

Abstract

Objective: To describe the case of a 32-year-old woman with red man syndrome accompanied by neurological symptoms during repeated intravenous infusions of vancomycin.

Case summary: The patient received intravenous vancomycin for the treatment of persistent febrile neutropenia following a hematopoietic cell transplant. She presented with flushing, pruritus, tremors and paresthesia during the infusions of the antibiotic. The symptoms persisted despite decreasing the infusion rate and administering premedication.

Discussion: The patient's adverse effects were probably associated with the use of vancomycin. Certain risk factors, the temporal link between the administration of the antibiotic and the appearance of the symptoms, the exclusion of other possible causes, and the fact that a few cases have been reported in the scientific literature support this association.

Conclusion: This case shows that red man syndrome can be accompanied by neurological symptoms and be refractory to prompt management. Vigilance should therefore be exercised when rare adverse effects occur during the administration of commonly used medications.

Keywords: Flushing, infusion, intolerance, paresthesia, pruritus, red man syndrome, tremors, vancomycin

Votre expérience avec un outil clinique pour une meilleure gestion des allergies croisées potentielles entre bêta-lactamines

Audrey Vachon^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

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

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

Reçu le 27 novembre 2014; Accepté après révision le 26 janvier 2015

Résumé

Objectif : Cet article a pour but de résumer l'état des connaissances actuelles portant sur les réactions d'hypersensibilité croisées entre bêta-lactamines et de présenter un outil clinique, élaboré par l'auteur, qui permet de mieux gérer ces réactions.

Mise en contexte : Les bêta-lactamines sont reconnues pour être la cause la plus fréquente de réaction allergique d'origine médicamenteuse.

Résultats : L'étude de l'immunochimie des bêta-lactamines permet de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent les réactions d'hypersensibilité croisées entre ces antibiotiques et met en lumière le rôle prépondérant des chaînes latérales de ces molécules. Les lignes directrices publiées en 2010 par l'*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* définissent clairement la marche à suivre lorsqu'on désire administrer une bêta-lactamine à un patient allergique à une pénicilline ou à une céphalosporine.

Discussion : Sachant qu'environ un patient sur dix présente une allergie à la pénicilline à son dossier médical, la gestion de l'antibiothérapie, tant prophylactique que thérapeutique, représente un défi de taille pour les pharmaciens.

Conclusion : L'outil clinique récemment élaboré au département de pharmacie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec regroupe plusieurs données utiles pour guider la prise de décision du clinicien. Il présente une information basée sur les données probantes facilement utilisable en pratique.

Mots clés : Allergie croisée, bêta-lactamine, céphalosporine, hypersensibilité, pénicilline

Introduction

La pénicilline et les autres antibiotiques de la classe des bêta-lactamines sont connus pour être la cause la plus fréquente d'hypersensibilité immédiate et d'anaphylaxie médicamenteuse. Environ 10 % des patients rapportent des réactions allergiques à la pénicilline. Cependant, 90 % de ces patients sont capables de tolérer la prise de pénicilline et sont considérés à tort comme y étant allergiques¹⁻⁶. En effet, la plupart des personnes qui se déclarent allergiques à la pénicilline mentionnent généralement une réaction survenue durant l'enfance, une éruption cutanée non médiée par les immunoglobulines de type E (IgE) ou un effet indésirable non allergique qui ne reflète pas une réelle hypersensibilité (dite de type I) selon la classification de Gell et Coombs (tableau I)^{3,4}. De plus, même chez les patients souffrant d'allergie bien documentée, l'hypersensibilité peut ne pas persister dans le temps, puisqu'on estime que les patients perdent environ 80 % des anticorps IgE anti-pénicilline sur une période de dix ans^{2,5}.

Par ailleurs, 15 à 24 % des personnes nécessitant une antibiothérapie auraient une allergie à la pénicilline consignée dans leur dossier. La présence d'une allergie à la pénicilline est associée à un allongement du séjour hospitalier, à un plus grand nombre d'infections à germes résistants (comme

Tableau I. Classification des réactions d'hypersensibilité selon Gell et Coombs³

Type	Classification	Délai d'apparition	Manifestation
I	Médiée par les IgE	30 - 60 minutes	Angioedème, asthme, rhinite, urticaire, anaphylaxie
II	Cytotoxique	> 72 heures	Anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie
III	Complexe immunitaire	> 72 heures et jusqu'à 21 jours	Syndrome de Stevens-Johnson, lésion tissulaire, maladie sérique (« serum sickness »)
IV	Médiée par la cellule (retardée)	> 48 heures	Dermatite de contact

le staphylocoque résistant à la méthicilline ou l'entérocoque résistant à la vancomycine) et à d'importants coûts pour la société^{2,3,7}. La mention d'une telle allergie dans le dossier du patient amène le prescripteur à dévier du traitement standard dans près de 40 % des cas. Il en résulte une augmentation de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, ce qui n'est pas sans conséquence^{1-3,8}.

Ces dernières années, une meilleure connaissance des mécanismes immuns de l'hypersensibilité médiée par les IgE, en relation avec la structure chimique des médicaments, a permis de mieux comprendre les réactions de sensibilisation croisées. Par exemple, en raison de la faible incidence de sensibilisation croisée entre les pénicillines et les céphalosporines, plusieurs céphalosporines sont maintenant administrées aux patients souffrant d'une allergie à la pénicilline documentée. Une revue des données sur la réactivité croisée entre les pénicillines et les carbapénèmes montre qu'un patient allergique à la pénicilline et qui prend une carbapénème est peu susceptible d'avoir une réaction d'hypersensibilité de type I; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'éliminer de façon systématique les carbapénèmes pour ces patients^{9,10}. L'outil que nous avons conçu permet de repérer facilement et rapidement les bêta-lactamines à favoriser ou à éviter en présence d'un antécédent d'allergie de type I à une pénicilline ou à une céphalosporine.

Concepts de base

Structure et propriétés antigéniques des pénicillines

Les pénicillines sont formées d'un noyau bicyclique composé d'un pentamère thiazolidine lié à un anneau bêta-lactame auquel, dans le cas des pénicillines semi-synthétiques, une chaîne latérale est fixée au niveau du carbone 7 (C7) (figure 1)^{9,11}. Toutes les pénicillines sont des composés instables qui se dégradent spontanément en benzylpénicilloyl, plus stable. Ce métabolite principal, aussi connu sous le nom de « déterminant majeur », se lie facilement aux protéines tissulaires ou sériques pour créer un haptène immunogène qui est responsable de la majorité des réactions allergiques. Les autres produits de dégradation des pénicillines incluent notamment le pénilloate et le pénicilloate. Ces deux composés, tout comme la benzylpénicilline, forment ce qu'on appelle les « déterminants mineurs », car ils sont responsables d'une minorité des réactions d'hypersensibilité^{3,5,9,11-13}. La dégradation de la chaîne latérale (en C7) des pénicillines semi-synthétiques produit également d'autres métabolites uniques, qui peuvent aussi être des agents sensibilisants^{3,5,9}.

Lorsque deux déterminants donnés ne sont pas similaires sur le plan structurel, une réaction d'hypersensibilité à un déterminant n'implique pas nécessairement de réactivité croisée avec l'autre. Par exemple, une personne peut être allergique à un métabolite de la chaîne latérale de l'amoxicilline sans être allergique à la pénicilline G sodique, qui ne possède pas cette chaîne latérale. À l'inverse, une allergie au déterminant majeur de la pénicilline G sodique implique généralement une hypersensibilité croisée avec l'amoxicilline, car les deux antibiotiques produisent ce même déterminant lors de leur dégradation^{3,9}.

Structure et propriétés antigéniques des céphalosporines

Bien que les céphalosporines possèdent le même anneau bêta-lactame que les pénicillines, ces deux types d'antibiotiques présentent plusieurs différences structurales (figure 1). Premièrement, les céphalosporines possèdent deux chaînes latérales, une sur le carbone 7 et une sur le carbone 3, qui modifient leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamie¹¹⁻¹³. Deuxièmement, l'anneau sulfure du noyau de la céphalosporine est une dihydrothiazine à six membres. En raison de ces différences sur le plan chimique, les céphalosporines se dégradent de façon complètement différente. En effet, les métabolites instables générés par la dégradation rapide des deux anneaux des céphalosporines ne présentent généralement pas de similarité structurale avec le déterminant majeur (benzylpénicilloyl) ou les déterminants mineurs des pénicillines^{3,4,9,11-14}. Toutefois, des études *in vitro* et des études d'observation clinique ont récemment démontré que les chaînes latérales des céphalosporines constituent les déterminants majeurs responsables des réactions allergiques. Ainsi, l'hypersensibilité croisée entre les céphalosporines et les pénicillines est généralement due à une similarité de la structure des chaînes latérales, plutôt que du noyau bêta-lactame^{3,4,6,9,11-13,15}. Les lignes directrices de l'*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI) sur les allergies médicamenteuses estiment que le risque de réactivité croisée entre une pénicilline et une céphalosporine est d'environ 2 %, mais que certaines des réactions encourues sont fatales¹. Ce chiffre est toutefois beaucoup plus élevé si les deux bêta-lactamines possèdent des chaînes latérales identiques ou similaires, d'où l'importance d'avoir une démarche structurée¹.

Structure et propriétés antigéniques des carbapénèmes

À l'instar des pénicillines, les carbapénèmes possèdent un anneau bêta-lactame relié à un pentamère (figure 1). Structuellement, elles diffèrent des pénicillines par l'absence de l'atome de soufre sur le pentamère, par la substitution de l'atome d'azote par un carbone en position R1 et par la présence de deux chaînes latérales^{3,9,10}. La dégradation des carbapénèmes entraîne la formation de carbapénéoyl, un métabolite principal, stable et structuellement similaire au benzylpénicilloyl⁹. Historiquement, le risque d'hypersensibilité croisée entre une pénicilline et une carbapénème se situait entre 0,9 et 47,4 %⁹. L'écart important entre ces deux valeurs s'expliquerait par les différentes

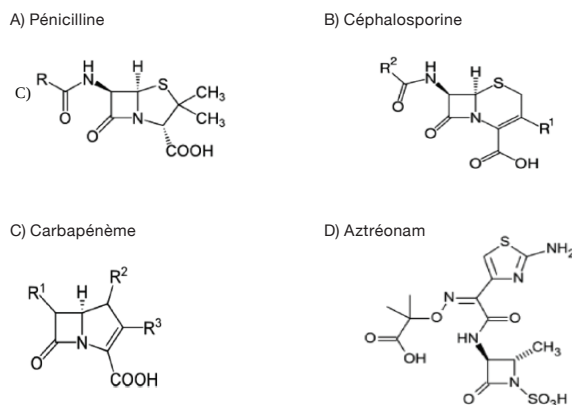


Figure 1. Structure chimique des bêta-lactamines³

méthodologies employées dans les études, l'utilisation de diverses méthodes pour valider la présence d'allergie (test cutané, dose test, etc.) et le recours à des définitions peu précises de la notion d'allergie^{9,10}. Les études plus récentes qui utilisaient des tests cutanés pour valider l'allergie, suivis d'une dose test de carbapénème, ont rapporté un taux de réactivité croisée autour de 1 %^{1,9,16}.

Structure et propriétés antigéniques de l'aztréonam

L'aztréonam, une molécule complètement synthétique, est le seul monobactame actuellement disponible au Canada³. Il possède une structure unique composée exclusivement de l'anneau bêta-lactame auquel est fixée une chaîne latérale (figure 1)^{3,9}. Lorsqu'il se dégrade, il ne génère pas de métabolite qui ressemble aux déterminants majeurs ou mineurs des pénicillines ou des carbapénèmes^{1,9}. Comme dans le cas des céphalosporines, ce sont les produits de dégradation de la chaîne latérale de l'aztréonam qui peuvent servir d'haptènes; on considère donc que cette chaîne latérale est le déterminant majeur de l'antibiotique⁹. En effet, plusieurs études ont démontré un taux de réactivité croisée très élevé entre l'aztréonam et la ceftazidime, une céphalosporine possédant une chaîne latérale identique à celle du monobactame^{3,9}.

Test cutané à la pénicilline

Le test cutané à la pénicilline est la méthode la plus fiable pour évaluer et confirmer une hypersensibilité médiée par les IgE. Il est associé à une réduction considérable de l'utilisation d'antibiotique à large spectre^{1,2,4}. Lorsque le test, effectué par du personnel qualifié, utilise les déterminants majeurs et mineurs, il a une valeur prédictive négative de 97 à 99 % et une valeur prédictive positive d'environ 50 %¹⁻³. Puisqu'aucun mélange de déterminants mineurs n'est disponible au Canada ou aux États-Unis, la pénicilline G diluée est aujourd'hui considérée comme un déterminant mineur approprié. Elle est administrée avec le benzylpénicilloyl polylysine (Pre-Pen^{MD}) lors du test cutané^{1,2,13}. Pour augmenter la sensibilité du test aux chaînes latérales, certains experts recommandent d'effectuer également le test avec un troisième réactif, à savoir une pénicilline synthétique, comme l'ampicilline^{3,5,11,17}.

Si le test cutané est complètement négatif, l'administration d'une pénicilline entraîne un risque minimal (estimé à moins de 5 %) et est considérée comme sans danger. On peut également envisager d'utiliser une dose croissante d'antibiotique, selon la gravité de la réaction qui a mené à l'exécution du test^{1,2}. Après les injections épicutanées et intradermiques, plusieurs experts préconisent d'administrer une dose test orale de 500 mg de pénicilline ou d'amoxicilline (en une seule dose ou en doses croissantes, selon la gravité de la réaction allergique antérieure) aux personnes dont le test cutané est négatif, pour écarter complètement la possibilité d'une réaction allergique immédiate et pour rassurer le patient^{2,17}.

Si le test cutané est positif à l'un des réactifs, il faut éviter la classe des pénicillines, de même que les céphalosporines qui possèdent des chaînes latérales similaires (comme la céfoxitine). Il est également possible d'avoir recours à un traitement d'induction de tolérance (longtemps appelé désensibilisation)^{1,2}. La seule exception à cette règle est un test cutané positif à la pénicilline synthétique, mais négatif à

la pénicilline G et au Pre-Pen^{MD}. Un tel cas sous-entend que le patient pourrait tolérer une pénicilline qui ne possède pas de chaîne latérale similaire à celle de la pénicilline synthétique administrée, puisque les IgE sont probablement dirigées contre la chaîne latérale^{1,11}. Par ailleurs, si le test cutané est complètement négatif, l'administration d'une pénicilline implique un risque minimal (estimé à moins de 5 %) et est considérée sécuritaire. L'administration de l'antibiotique en dose croissante peut également être envisagée selon la gravité de la réaction qui a mené à l'exécution du test^{1,2}.

Test cutané aux céphalosporines

Contrairement à la pénicilline, les céphalosporines ne bénéficient d'aucun test standardisé évaluant l'hypersensibilité de type I, parce que notre connaissance des déterminants qui provoquent une réponse immunitaire est beaucoup plus restreinte^{4,9,11,13,14}. Il est possible de recourir parfois à un test cutané avec l'antibiotique « mère », bien qu'on ne connaisse pas la sensibilité ou la spécificité de ce test^{4,8,11}. Certains experts s'accordent toutefois pour dire qu'un test cutané positif, réalisé avec une concentration d'antibiotique reconnue comme ne provoquant aucune irritation, indiquerait la présence d'IgE spécifiques à cette bêta-lactamine^{11,13,14}. En effet, selon une étude menée auprès de 128 personnes, la valeur prédictive négative du test cutané réalisé avec une céphalosporine serait supérieure à 80 %⁸. Cependant, ce test ne tient pas compte des métabolites formés lors de la dégradation de l'antibiotique, et un test négatif réalisé avec la molécule mère ne peut donc pas complètement écarter la possibilité d'une hypersensibilité immédiate à la céphalosporine^{11,13}.

Recommandations pour la prise en charge du patient allergique

Allergie à la pénicilline

Lorsque l'administration d'une pénicilline à une personne qui aurait des antécédents d'allergie se révèle indispensable, la démarche préconisée est de commencer par procéder à un test cutané⁶. Une telle approche permettra d'administrer l'antibiotique en toute sécurité. En cas de résultat négatif, elle permettra également d'éliminer du dossier la mention d'allergie, pour les soins futurs. S'il n'est pas possible de procéder au test, l'approche clinique dépendra du degré de probabilité d'une réaction allergique (en fonction des détails donnés par le patient, du souvenir qu'il en garde, etc.) et du temps écoulé depuis une telle réaction (en gardant à l'esprit que les individus qui ont manifesté une allergie médiée par les IgE perdent 50 % de leurs anticorps IgE anti-pénicilline après cinq ans, et que cette proportion augmente à environ 80 % après dix ans)^{1,2}. Lorsque la probabilité d'une réaction allergique est faible (p. ex. parce que l'allergie est très ancienne ou que l'histoire de la réaction est discutable et peu convaincante), il serait adéquat d'administrer la pénicilline en doses tests croissantes (« *graded challenge* »). L'administration de la pénicilline pourrait se faire en trois étapes : la première dose ne contiendrait que 1 % de la dose totale du médicament à administrer, suivie de 10 % de la dose et de 100 %. Le procédé se déroulerait sous stricte observation et nécessiterait le respect d'un certain délai entre les doses (30 minutes entre deux administrations intraveineuses, 60 minutes entre deux administrations

orales)^{1,13}. Par contre, si les antécédents sont convaincants (p. ex. anaphylaxie) ou que la réaction est récente, on recommande plutôt de procéder d'emblée à un traitement d'induction de tolérance¹.

À l'origine, on estimait le risque de réactivité croisée entre les pénicillines et les céphalosporines à environ 10 %. À l'époque, ce pourcentage s'expliquait en partie par la contamination de la céphalosporine par de la pénicilline lors du processus de fabrication^{6,15}. Des données plus récentes indiquent que la fréquence de ces réactions croisées serait plutôt d'environ 1 %^{13,15,18}. D'ailleurs, les lignes directrices de l'American Academy of Pediatrics (AAP) concernant le traitement de la sinusite bactérienne et celui de l'otite moyenne approuvent l'utilisation de certaines céphalosporines (dont le céfuroxime et la ceftriaxone) pour les patients avec une notion d'allergie à la pénicilline, dans la mesure où les antécédents de réaction allergique n'étaient pas graves^{4,12}. En effet, certains experts estiment que les patients allergiques à la pénicilline courent un risque supplémentaire de présenter une hypersensibilité aux céphalosporines d'environ 0,5 % avec les céphalosporines de 1^{re} génération, et que le risque serait quasi nul avec les céphalosporines de 2^e ou de 3^e génération, surtout celles approuvées par l'AAP^{4,12,19}. Ces résultats s'expliquent probablement par le fait que les céphalosporines de 2^e ou de 3^e génération présentent habituellement des chaînes latérales différentes de celles de la benzylpénicilline et de l'amoxicilline^{4,12,14,19}. Néanmoins, les lignes directrices de l'AAAAI recommandent de procéder à un test cutané à la pénicilline avant d'administrer une céphalosporine à un patient qui possède des antécédents de réaction allergique à la pénicilline^{1,11}. Si le résultat est négatif, on pourra administrer la céphalosporine sans risque supplémentaire¹¹. Si le résultat est positif ou si le test cutané ne peut être effectué, les experts proposent trois options : remplacer la céphalosporine par un antibiotique d'une autre classe; procéder d'emblée à un traitement d'induction de tolérance; administrer une céphalosporine qui ne possède pas de chaîne latérale similaire à la pénicilline, au moyen de doses tests croissantes et uniquement pour les personnes qui n'ont pas présenté de réaction grave ou récente^{1,3,8,11}. On pourrait également envisager d'effectuer un test cutané avec une concentration non irritante de la céphalosporine en question¹. Si le test est négatif, les experts recommandent malgré tout d'administrer la céphalosporine en doses tests croissantes. Si le résultat est positif, on propose un traitement d'induction de tolérance¹. Par ailleurs, une étude prospective réalisée auprès de patients présentant une allergie à la pénicilline confirmée par le test cutané a démontré un taux de réactivité croisée de 0 % en présence de céfazoline, de ceftriaxone et de céfuroxime au moyen de tests cutanés et de doses tests croissantes³.

Quoique peu nombreuses, des données font état d'une quasi-absence de réactivité croisée entre les pénicillines et les carbapénèmes^{1,3,17}. En effet, une revue systématique récente a évalué à 0,3 % la fréquence de réactivité croisée à un carbapénème parmi les patients allergiques à la pénicilline qui avaient obtenu un test cutané positif à la pénicilline¹⁸. Lorsqu'un test n'a pas été réalisé ou qu'il est positif, les experts recommandent malgré tout de faire preuve de prudence en administrant la carbapénème en doses tests croissantes¹. Toutefois, ils affirment qu'il est possible d'administrer sans crainte une carbapénème aux personnes

dont le test cutané à la pénicilline est négatif. Il n'existe pas de test cutané standardisé évaluant les carbapénèmes, et l'administration de l'antibiotique à une concentration non irritante possède une valeur prédictive plus que discutable selon les lignes directrices de l'AAAAI¹. Malgré tout, il est intéressant de noter qu'une étude publiée en 2006 rapporte que sur 112 personnes ayant obtenu un test cutané positif à la pénicilline, un seul patient (0,9 %) a obtenu un résultat positif à un test cutané comportant de l'imipénem à une concentration de 0,5 mg/ml¹⁶. De plus, les chercheurs ont administré l'imipénem en doses tests croissantes intramusculaires à 110 des 111 patients dont le test était négatif, sans qu'aucune manifestation allergique n'ait été observée, ce qui a amené les auteurs à remettre en question la position de l'AAAAI sur l'intérêt du test cutané avec la molécule mère en ce qui concerne l'imipénem¹⁶. En outre, la seule publication concernant l'utilisation de l'ertapénem chez des patients allergiques à la pénicilline présente elle aussi des données rassurantes²⁰. Les auteurs rapportent que sur une période de six mois, 42 personnes ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline non confirmée par le test cutané ont reçu de l'ertapénem pendant une durée moyenne de 8,3 jours, sans test cutané préalable ni recours à des doses croissantes. Les 24 personnes qui avaient des antécédents d'hypersensibilité non anaphylactique n'ont manifesté aucune réaction allergique à l'ertapénem, tout comme les 18 autres qui déclaraient avoir déjà présenté une anaphylaxie à une pénicilline. Les auteurs mentionnent que ces données sont le reflet de leur pratique clinique actuelle et qu'ils utilisent l'ertapénem depuis toujours, sans dose test croissante et avec confiance, pour leurs patients ayant déjà manifesté une réaction allergique à une pénicilline, même de type anaphylactique²⁰.

Allergie à une céphalosporine

Globalement, la fréquence des réactions allergiques à une céphalosporine est dix fois moindre qu'à la pénicilline, et on pense que la plupart des réactions d'hypersensibilité seraient dues à la chaîne latérale plutôt qu'au noyau bêta-lactame^{1,4}. Il faut cependant garder à l'esprit que dans le cas des céphalosporines, la réaction allergique peut être dirigée contre la chaîne latérale entière, une portion de celle-ci, le noyau bêta-lactame ou encore la molécule entière^{6,13}. Ainsi, on recommande de procéder à un test cutané à la pénicilline si on désire administrer une pénicilline à un patient ayant des antécédents de réaction allergique à une céphalosporine¹. Si le test est négatif, la pénicilline pourra être administrée sans danger, alors que si le résultat est positif, il faudra soit changer l'antibiotique, soit effectuer un traitement d'induction de tolérance¹. Si le test cutané ne peut être réalisé, les experts recommandent d'administrer la pénicilline avec prudence, en utilisant des doses tests croissantes et en prenant soin d'éviter les pénicillines synthétiques qui possèdent une chaîne latérale similaire à celle de la céphalosporine en question¹.

Quand un patient est allergique à une céphalosporine mais qu'il a besoin d'une antibiothérapie avec une autre céphalosporine, il faut commencer par éviter de lui administrer une molécule dont la chaîne latérale est similaire à celle à laquelle il est allergique^{1,13}. On peut ensuite réaliser un test cutané avec la céphalosporine à concentration non irritante, bien que ce test ne soit pas standardisé. Si le résultat

est positif, cela indique la présence d'IgE dirigées contre cet antibiotique, et il faudra donc éviter l'administration de cette céphalosporine^{1,4}. Si le résultat est négatif ou si le test cutané ne peut être réalisé, on recommande l'administration prudente de la céphalosporine au moyen de doses tests croissantes, ou encore un traitement d'induction de tolérance, selon la gravité de la réaction allergique que le patient a déjà manifestée¹.

Comme nous l'avons expliqué plus tôt, la ceftazidime, une céphalosporine de 3^e génération, et l'aztréonam possèdent la même chaîne latérale⁹. Plusieurs études ont décrit la réactivité croisée entre ces deux antibiotiques. Il faut donc éviter d'administrer de l'aztréonam sous toutes ses formes à une personne allergique à la ceftazidime¹.

Allergie à une carbapénème

Il existe actuellement peu de données formelles publiées sur l'immunogénicité des carbapénèmes, puisque ces molécules sont généralement bien tolérées. Les études de postcommercialisation de l'imipénem, du méropénem, de l'ertapénem et du doripénem mentionnent des réactions d'hypersensibilité qui surviennent à une fréquence allant de 0,3 % à 3,7 % et qui se caractérisent essentiellement par une éruption cutanée, un prurit et de l'urticaire^{3,10}.

Allergie à l'aztréonam

Conformément à la description précédente, l'aztréonam possède une structure chimique distincte de celle des pénicillines et des carbapénèmes, ce qui expliquerait son faible potentiel d'immunogénicité^{1,10}. L'expérience clinique confirme en effet que les réactions allergiques à l'aztréonam sont peu communes et que la fréquence de réaction de type I dans la population générale est de 0,2 %^{3,10}. Toutefois, cette fréquence est plus importante dans la population fibro-kystique, en raison d'une hypersensibilisation due aux multiples expositions à l'antibiotique³. À l'exception de la ceftazidime, l'aztréonam ne semble pas entraîner d'hypersensibilité croisée avec les autres bêta-lactamines^{1,3,5}.

Présentation de l'outil

Bien que le scénario idéal consiste à effectuer un test cutané pour quasiment tous les patients potentiellement allergiques à une bêta-lactamine, cette démarche n'est pas toujours réaliste. Le département de pharmacie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (l'IUCPQ) a créé un outil (en annexe) pour regrouper et rendre facilement accessible toute l'information sur les allergies aux bêta-lactamines. Cet outil résume la conduite à tenir lorsqu'il est impossible d'effectuer les différents tests cutanés et qu'on désire administrer une bêta-lactamine en toute sécurité dans un contexte d'allergie à

une pénicilline ou à une céphalosporine. Il faut toutefois garder à l'esprit qu'une allergie à la pénicilline augmente la probabilité d'une réaction allergique à d'autres médicaments, même à des composés complètement distincts du point de vue structurel³⁻⁶.

Des algorithmes imprimés au verso de l'outil rappellent l'information fournie plus haut, dans la section « Recommandations pour la prise en charge du patient allergique », pour permettre au clinicien de garder les lignes directrices à l'esprit. Au recto figure un tableau résumant principalement l'information sur les similarités et les différences entre les chaînes latérales des antibiotiques. Ainsi, il est possible de voir rapidement qu'en présence d'une allergie à l'amoxicilline, le céfadroxil n'est pas une solution à privilégier, mais qu'on peut envisager d'administrer avec prudence de la céfazoline. L'outil fournit également des données sur la réactivité croisée avec les carbapénèmes et l'aztréonam et résume la marche à suivre pour administrer un antibiotique au moyen de doses tests croissantes.

Conclusion

Pour les pharmaciens, la gestion de l'antibiothérapie prophylactique ou thérapeutique pour une personne allergique à une bêta-lactamine représente un défi clinique quotidien. Ils doivent absolument mener une enquête poussée pour déterminer notamment l'antibiotique impliqué, la réaction encourue, le lien temporel avec l'exposition, les autres médicaments reçus ainsi que les antibiotiques déjà tentés et bien tolérés. L'outil élaboré à l'IUCPQ permet non seulement aux professionnels de la santé de se remémorer rapidement les lignes de conduite émises par les sociétés savantes, mais aussi d'accéder rapidement et en tout temps à de l'information cruciale concernant les chaînes latérales des pénicillines et des céphalosporines, un enjeu majeur dans la prise en charge du patient.

Annexe

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

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology. Drug allergy: an update practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.
2. Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin skin testing: potential implications for antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy* 2013;33:856-67.
3. Terico AT, Gallagher JC. Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. *J Pharm Pract* 2014;27:530-44.
4. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048-57.
5. Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 2008;121:572-6.
6. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9.
7. Macey E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin « allergy » in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:790-6.
8. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Guéant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141:16-22.
9. Lagacé-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to β -lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:381-99.
10. Frumin J, Gallagher JC. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Ann Pharmacother* 2009;43:304-15.
11. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;3:201-20.
12. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57(3 suppl):13S-18S.
13. Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:131-42.
14. Madaan A, Li JT. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:463-76.
15. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;42:612-20.
16. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Guéant JL. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med* 2006;354:2835-7.
17. Solensky R. Allergy to β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(6):1442-1442.e5.
18. Kula B, Djordjevic G, Robinson JL. A systematic review: can one prescribe carbapenems to patients with IgE-mediated allergy to penicillins or cephalosporins? *Clin Infect Dis* 2014;59:1113-22.
19. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:340-7.
20. Cunha B, Jose A, Hage J. Ertapenem: lack of allergic reactions in hospitalised adults reporting a history of penicillin allergy. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:585-6.
21. de San Pedro BS, Mayorga C, Torres MJ, Florido JF, Quirarte J, Blanca M. Boosted IgE response after anaphylaxis reaction to cefuroxime with cross-reactivity with cefotaxime. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:101-3.
22. Moss RB. Sensitization to aztreonam and cross-reactivity with other beta-lactam antibiotics in high-risk patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:78-88.

Abstract

Objective: The purpose of this article is to summarize the current state of knowledge regarding cross-hypersensitivity reactions between beta-lactams and to present a clinical tool for better managing such reactions.

Background: Beta-lactam antibiotics are known to be the most common cause of drug-induced allergic reactions.

Results: Investigating the immunochemistry of beta-lactams provides a better understanding of the mechanisms underlying cross-hypersensitivity reactions between these antibiotics and sheds light on the preponderant role of these molecules' side chains. The guidelines published by the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology in 2010 clearly define the procedure to follow when planning to administer a beta-lactam to a patient with a penicillin or cephalosporin allergy.

Discussion: Given that about 1 patient in 10 has a documented penicillin allergy, managing antibiotic therapy, both prophylactic and therapeutic, constitutes a significant challenge for pharmacists.

Conclusion: The clinical tool recently developed by the Department of Pharmacy at the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec includes a series of useful input variables for informing the clinician's decision-making and presents evidence-based information that is easy to use in practice.

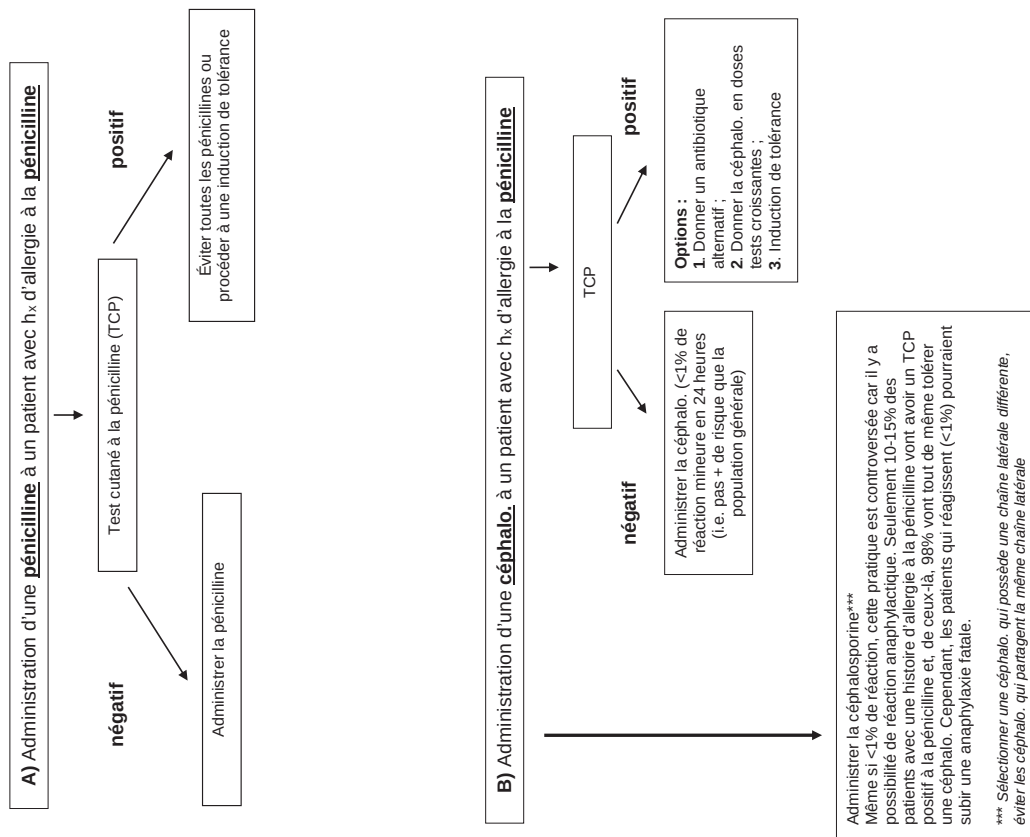
Keywords: Beta-lactam, cephalosporin, cross-allergy, hypersensitivity, penicillin

Annexe

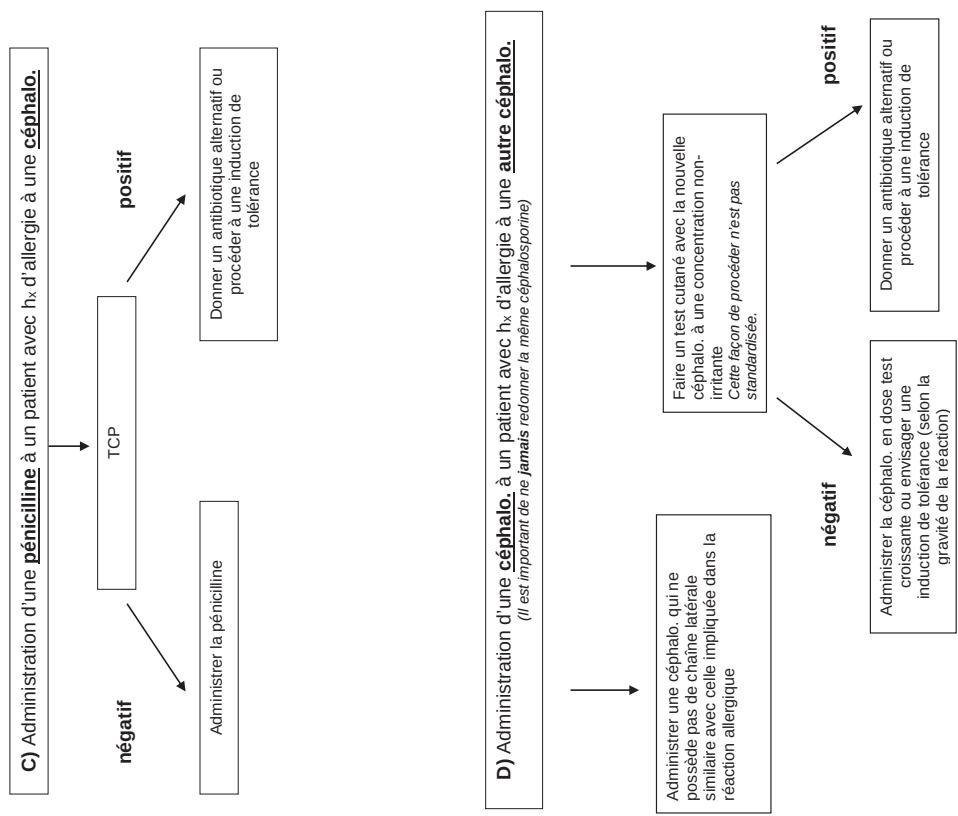
Votre expérience avec un outil clinique pour une meilleure gestion des allergies croisées potentielles entre bêta-lactamines.
Pharmactuel 2015;48(2):98-103

Allergies croisées et bêta-lactamines																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Pénicillines	Pénicilline G/V				1 ^{ère}		3 ^e			4 ^e	Carbapénèmes																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
	Pipéracilline (Pipracil [®] , Tazocin [®])	Ticarcilline (Timentin [®])	Cloxacilline (Orbénin [®])	Ampicilline	Anoxicilline (Amoxil [®] , Clavulin [®])	Céfazoline (Ancef [®])	Céftriaxone (Rocephin [®])	Céfuroxime (Zinacef [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfazoline (Fortaz [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])	Céfotaxime (Suprax [®])	Céfotaxime (Ceforan [®])





Audrey Vachon, pharmacienne. Révisé en novembre 2014



L'autorisation de publier cet outil a été obtenue de l'Institut universitaire de pharmacie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec.

Profil de trois enquêtes nationales sur la pratique pharmaceutique hospitalière

Jean-François Bussi res^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, Cynthia Tanguay³, B.Sc., M.Sc., Aurélie Gu rin⁴, D.Pharm., André Bonnici⁵, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacien, Chef du département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

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

³Coordonnatrice de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁴Au moment de la rédaction, Interne en pharmacie; maintenant D.Pharm., Université de Paris XI, Paris, France, et pharmacienne, Hôpital Antoine-Béclère, Paris;

⁵Pharmacien, Chef du département de pharmacie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 29 décembre 2014; Accepté après révision le 25 juin 2015

Résumé

Objectif : L'objectif de cet article est de situer l'enquête canadienne sur la pharmacie hospitalière par rapport aux enquêtes européennes et américaines.

Description de la problématique : Les chefs de départements de pharmacie et les pharmaciens sont peu exposés aux résultats des enquêtes américaine et européenne sur la pratique pharmaceutique hospitalière.

Discussion : Afin de situer l'enquête canadienne sur la pharmacie hospitalière par rapport aux enquêtes menées en Europe et aux  tats-Unis, nous avons consulté les plus récentes versions des trois enquêtes et comparé leurs méthodologies et leurs thèmes. Les trois enquêtes existent depuis plus de 20 ans et sont menées auprès des chefs de départements de pharmacie. Elles explorent les thèmes des ressources humaines, de la distribution et de la préparation des médicaments, du bon usage des médicaments, de la décentralisation des pharmaciens dans les programmes de soins, des activités pharmaceutiques, des technologies et des pratiques de soins sans danger. Le taux de participation à l'enquête canadienne est supérieur à celui des deux autres enquêtes. Alors que l'enquête canadienne présente les données en parallèle des données précédentes, l'enquête américaine comporte un historique complet des tendances.

Conclusion : Les chefs de départements de pharmacie devraient consulter périodiquement ces enquêtes afin d'assurer un développement cohérent de leur pratique.

Mots-clés : Enquêtes nationales, pratique pharmaceutique

Introduction

La formation de pharmacien et l'exercice de la pharmacie ont considérablement évolué au cours des dernières décennies au Canada. Notons entre autres des refontes des programmes de pharmacie, ainsi que des modifications sur le plan législatif et de l'évolution des modèles de pratique¹⁻⁴. Cependant, ces changements ne surviennent pas tous au même rythme dans les différents pays. Un développement cohérent de l'exercice de la pharmacie au Québec nécessite un suivi de l'évolution de la pratique pharmaceutique hors de nos frontières. L'objectif de cet article est de comparer l'enquête canadienne sur la pharmacie hospitalière aux autres enquêtes menées ailleurs dans le monde.

Description de la problématique

Dans le monde, au moins trois pays réalisent des enquêtes périodiques sur l'exercice de la pharmacie hospitali re⁵⁻¹⁰. L'enquête canadienne est utilisée pour l'enseignement de la gestion pharmaceutique dans le cadre de la maîtrise en pharmacothérapie avancée des deux facultés de pharmacie québécoises : les principaux résultats de chaque thématique sont présentés aux étudiants et ces derniers sont tenus de lire le rapport et d'utiliser les données pertinentes lors de la présentation de leurs sujets durant un séminaire annuel de gestion pharmaceutique. Les résultats de l'enquête sont diffusés dans le cadre de différents séminaires de formation en pharmacie hospitalière au Québec. Toutefois, les enquêtes américaine (en trois volets) et européenne sont peu connues au Québec.

Résolution de la problématique

Historique des trois enquêtes sur la pharmacie hospitalière

En Europe, depuis 1995, dans le cadre d'une enquête quinquennale, l'European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) sonde les chefs de départements de pharmacie des établissements de santé des pays européens⁵. Les résultats de la quatrième enquête ont été publiés en 2010⁵. Jusqu'à maintenant, l'enquête comportait diverses questions à choix multiples et à réponse courte selon les thématiques ciblées. Depuis 2015, l'enquête est menée annuellement et repose sur 43 critères de l'EAHP adoptés et publiés au printemps 2014^{10,11}. Les répondants ont été invités à coter le niveau d'atteinte de chaque critère au sein de leur établissement à partir d'une échelle à cinq choix, allant de « jamais » à « toujours ».

Aux États-Unis, l'*American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) sonde les chefs de départements de pharmacie des établissements de santé depuis 50 ans. Le premier rapport, intitulé *Mirror to Hospital Pharmacy* et publié à l'origine en 1955, a été republié à l'occasion du cinquantième anniversaire de l'ASHP¹². Scheckelhoff propose une réflexion historique sur l'évolution de la pharmacie hospitalière américaine au cours des 50 dernières années¹³. Depuis cette époque, l'ASHP mène une enquête annuelle dont le contenu est réparti sur un cycle de trois années⁶⁻⁸. Les répondants sont invités à répondre à diverses questions à choix multiples et à réponse courte selon les thématiques ciblées. De plus, l'initiative *Pharmacy Practice Model Initiative* comporte un questionnaire de 106 questions permettant aux répondants d'auto-évaluer leur pratique en établissement de santé¹⁴⁻¹⁶. Cette enquête complémentaire donne un profil de l'évolution de la pratique pharmaceutique hospitalière américaine, répartie sur cinq objectifs et 26 mesures, et ses résultats sont présentés dans un tableau de bord annuel depuis 2011¹⁶.

Au Canada, le comité éditorial du rapport sur les pharmacies hospitalières canadiennes sonde les chefs de départements de pharmacie des établissements de santé une fois par an depuis 1985-1986 et tous les semestres depuis 1997-1998. Les résultats de l'enquête canadienne 2013-2014 ont été récemment publiés⁹. En outre, un supplément de *Pharmactuel* présente une analyse détaillée de cette enquête mettant en valeur les éléments clés de l'actualité pharmaceutique en 2013-2014 ainsi que les similitudes et les différences des pratiques pharmaceutiques québécoise et canadienne¹⁷.

Similitudes et différences entre les trois enquêtes sur la pharmacie hospitalière

Afin de comparer l'enquête canadienne sur la pharmacie hospitalière aux enquêtes similaires menées en Europe et aux États-Unis, nous avons consulté les plus récentes versions des trois enquêtes, soit la version 2010 de l'EAHP⁵, les versions 2011, 2012 et 2013 de l'ASHP⁶⁻⁸ et la version 2013-2014 de l'enquête canadienne⁹. Le tableau I offre une comparaison des méthodologies et des thèmes de ces enquêtes.

En ce qui concerne les similitudes, les trois enquêtes ciblèrent les chefs de départements de pharmacie d'établissements de santé et s'intéressaient à différents aspects de la pratique pharmaceutique entourant les services, les soins, l'enseignement, la recherche et la gestion. Par exemple, elles s'intéressaient toutes trois à la dotation en ressources humaines en pharmacien et personnel technique, aux systèmes de distribution et de préparation de médicaments, aux stratégies pour un bon usage des médicaments, à la décentralisation des pharmaciens dans les programmes de soins, aux activités pharmaceutiques, aux technologies et aux pratiques de soins sans danger. Toutefois, la nomenclature que les auteurs ont utilisée pour décrire les thèmes ne permet pas de comparer facilement le contenu des trois enquêtes. Bien que les thèmes des trois enquêtes se recoupent de manière importante, le lecteur doit faire preuve d'une grande prudence en comparant les données des enquêtes, compte tenu des différences observées dans les méthodes, le libellé des questions utilisées et la période d'étude.

En ce qui concerne les différences, le taux de participation aux trois enquêtes varie grandement : il est le plus élevé au Canada (78 %, comparativement à 29 à 40 % aux États-Unis et à 27 % en Europe). Cette participation canadienne plus élevée n'est probablement pas étrangère au fait qu'il y ait 10 pharmaciens désignés pour la relance des répondants au Canada, contre 38 pharmaciens pour l'ensemble de l'Europe et 3 pharmaciens pour l'ensemble des États-Unis. Seule l'enquête canadienne comporte des enquêtes complémentaires en ligne menées directement auprès des pharmaciens et des assistants techniques en pharmacie. Les enquêtes européennes et américaines sont publiées dans les journaux de leur association respective, tandis que l'enquête canadienne est publiée sur un site Internet non associatif, à l'exception de l'article québécois publié dans *Pharmactuel*.

Conclusion

Trois enquêtes sur la pratique pharmaceutique hospitalière en Europe, aux États-Unis et au Canada ont été recensées. Les chefs de départements de pharmacie ainsi que les pharmaciens œuvrant en pharmacie hospitalière devraient consulter périodiquement ces enquêtes afin d'assurer un développement cohérent de leur pratique. Il pourrait être opportun que les membres des comités éditoriaux de ces trois ensembles géopolitiques partagent leurs objectifs, leur méthodologie et leur questionnaire et conviennent éventuellement d'un tronc commun de questions qui faciliterait les comparaisons internationales.

Annexe

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

Financement

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

Conflits d'intérêts

Les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Jean-François

Bussières et André Bonnici sont membres du comité éditorial sur les pharmacies hospitalières canadiennes. Aurélie Guérin est co-coordonnatrice pour la France de l'enquête de l'*European Association of Hospital Pharmacy* 2015.

Tableau I. Profil de trois enquêtes sur la pharmacie hospitalière

Variables	Enquête européenne ⁵	Enquête américaine ⁶⁻⁸	Enquête canadienne ⁹
Comité éditorial	38 pharmaciens hospitaliers européens représentant 30 pays nommés par l'EAHP; pharmaciens nommés par chaque pays	Trois pharmaciens hospitaliers américains nommés par l'ASHP	10 pharmaciens canadiens recrutés par le comité éditorial sur les pharmacies hospitalières canadiennes représentant toutes les régions du pays
Cycle	Cycle d'une enquête annuelle	Cycle de trois enquêtes complémentaires annuelles	Cycle d'une enquête semestrielle
Nomenclature des thématiques selon les auteurs	Portrait général et ressources humaines Achat et distribution Production et contrôle de la qualité Services cliniques et prestation sûre Enseignement et recherche	Prescription et transcription Distribution et administration Suivi et éducation des patients	Données démographiques Services cliniques Systèmes de distribution Ressources humaines Techniciens en pharmacie Technologies évaluation des services Pédiatrie Analyse comparative
Questionnaire	87 questions Questionnaire disponible en ligne	Données non disponibles	Plus de 200 questions Questionnaire non disponible en ligne
Population cible	Tous les établissements de santé européens ciblés par les coordonnateurs de l'enquête	échantillon aléatoire d'établissements de santé américains avec stratification représentative de tailles d'environ 20 % des établissements de santé ciblés	Tous les établissements de santé canadiens comportant un minimum de 50 lits de courte durée
Répondants ciblés	Chefs de départements de pharmacie	Chefs de départements de pharmacie	Chefs de départements de pharmacie
Modalités de recrutement	En ligne par courriel avec contacts et rappels téléphoniques par un représentant de chaque pays; aucun incitatif n'est offert	Par la poste comprenant jusqu'à six rappels par la poste ou par téléphone; aucun incitatif n'est offert	En ligne par courriel avec contacts et rappels téléphoniques par un membre du comité éditorial par région/province; aucun incitatif n'est offert
Période de collecte	Non disponible	Mai à octobre 2013	Mai à juillet 2014
Taux de participation	2010 : 1283/4748 (27 %) 30 pays répondants (taux variant entre 5 % et 100 % selon les pays)	2013 : 414/1433 (29 %) 2012 : 481/1413 (34 %) 2011 : 562/1401 (40 %)	2013-2014 : 170/217 (78 %)
Ventilation des résultats	Par : pays (n = 30) taille de l'établissement (nombre de lits : 1-49, 50-99, 100-199, 200-299, 300-399, 400-599, 600-799, 800-999, 1 000-1 499, 1 500-2 000, > 2000)	Par : région (n = 4) statut (� but lucratif ou non lucratif) localisation (urbain ou non urbain) taille de l'établissement (nombre de lits : < 50, 50-99, 100-199, 200-299, 300-399, 400-599, > 600)	Par : région (n = 5) vocation (universitaire ou non) taille de l'établissement (nombre de lits : 50-200, 201-500, > 500)
Suivi des tendances	Consulter chacun des articles séparément pour suivre les tendances	Historique complet des données des enquêtes précédentes (en tableau)	Historique récent des données de l'enquête précédente (en texte)
Diffusion des résultats	Six articles pour le cycle publiés dans l'EJHP et en ligne sur le site de l'EAHP	Trois articles pour le cycle publiés dans l'AJHP et en ligne sur le site de l'ASHP	Un article publié en ligne sur le site du comité éditorial
Soutien financier	EAHP	ASHP Research and Education Foundation et Merck & Co.	Eli Lilly Canada Inc.

Abréviations : AJHP : American Journal of Health-System Pharmacists; ASHP : American Society of Health-System Pharmacists; EAHP : European Association of Hospital Pharmacists; EJHP : European Journal of Hospital Pharmacy

Références

1. Mailhot C, Vinet J, Moreau P, Pharand C, Crevier F, Laurier C, et coll. Transformation du programme de baccalauréat en pharmacie de l'Université de Montréal en un programme de doctorat de 1^{er} cycle en pharmacie (Première partie). *Pharmactuel* 2006;39:91-7.
2. Mailhot C, Vinet J, Moreau P, Pharand C, Crevier F, Laurier C, et coll. Transformation du programme de baccalauréat en pharmacie de l'Université de Montréal en un programme de doctorat de 1^{er} cycle en pharmacie (Deuxième partie). *Pharmactuel* 2006;39:149-55.
3. Ordre des pharmaciens du Québec. Application de la loi 41. [en ligne] <http://www.opq.org/fr-CA/pharmaciens/application-de-la-loi-41/> (site visité le 25 juin 2015).
4. Association des pharmaciens du Canada. Pharmacists' expanded scope of practice. [en ligne] <http://www.pharmacists.ca/index.cfm/pharmacy-in-canada/scope-of-practice-canada/> (site visité le 25 juin 2015).
5. European Association of Hospital Pharmacists. 2010 Survey of hospital pharmacy practice in Europe. [en ligne] [http://www.eahp.eu/sites/default/files/files/EAHP%20Survey%202010\(1\).pdf](http://www.eahp.eu/sites/default/files/files/EAHP%20Survey%202010(1).pdf) (site visité le 25 juin 2015).
6. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration – 2011. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:768-85.
7. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: monitoring and patient education – 2012. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:787-803.
8. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Prescribing and transcribing – 2013. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:924-42.
9. Comité de rédaction sur les pharmacies hospitalières canadiennes 2013–2014. [en ligne] http://www.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/rep_2015_toc.asp (site visité le 25 juin 2015).
10. European Association of Hospital Pharmacists. 2015 Survey. [en ligne] <http://www.eahp.eu/publications/survey/content/2015-survey> (site visité le 25 juin 2015).
11. The European Statements of Hospital Pharmacy. *Eur J Hosp Pharm* 2014;21:256-8.
12. American Society of Health-System Pharmacists. Special occasion: mirror to hospital pharmacy. [en ligne] <http://www.ashp.org/menu/AboutUs/History/Mirror-to-Hospital-Pharmacy.aspx> (site visité le 25 juin 2015).
13. Scheckelhoff DJ. Fifty years of advancement in American hospital pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:1947-57.
14. Pharmacy practice model initiative. National surveys. [en ligne] <http://www.ashpmedia.org/ppmi/surveys.html> (site visité le 25 juin 2015).
15. Pharmacy Practice Model Initiative. Hospital Self-Assessment Worksheet. [en ligne] http://www.ppmiassessment.org/docs/assessment_questions.pdf (site visité le 25 juin 2015).
16. Pharmacy Practice Model Initiative. National dashboard. [en ligne] <http://www.ashpmedia.org/ppmi/national-dashboard.html> (site visité le 29 décembre 2014).
17. Bussières JF, Tanguay C, Bonnici A. Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissement de santé 2013–2014. *Pharmactuel* 2015;48(suppl.):1-43.

Abstract

Objective: The objective of this article is to situate the Canadian Hospital Pharmacy Survey in relation to the European and American surveys.

Description of the problem: Directors of Department of pharmacy and pharmacists are not aware of the results of the American and European surveys on hospital pharmaceutical practice.

Discussion: To situate the Canadian Hospital Pharmacy Survey in relation to the surveys conducted in Europe and the United States, we consulted the latest versions of the three surveys and compared their methodologies and themes. All three surveys, conducted among directors of pharmacy departments, have been in existence for more than 20 years. They explore the following themes: human resources, medication preparation and distribution, proper medication use, decentralization of pharmacists in care programs, pharmaceutical activities, technologies, and safe care practices. The participation rate in the Canadian survey is higher than in the other two. While the Canadian survey compares data with those from the previous survey, the American survey provides a complete trend history.

Conclusion: Directors of Department of pharmacy should consult these surveys periodically to ensure that their practice develops in a consistent manner.

Keywords: National surveys, pharmaceutical practice

Recherche évaluative sur la description et les retombées de l'activité pharmaceutique par des pharmaciens québécois

Aurélié Guérin^{1,2}, D.Pharm., Denis Lebel³, B.Pharm., M.Sc., FCSHP,

Jean-François Bussi res^{4,5}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

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

²Interne en pharmacie, Hôpital Antoine Béclère, Clamart, France;

³Pharmacien, Chef adjoint du département de pharmacie, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, Chef du département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁵Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 31 janvier 2014; Accepté après révision le 22 juin 2015

Résumé

Objectif : La documentation scientifique contient beaucoup de données sur la description et les retombées de l'activité du pharmacien. Nous nous sommes intéressés aux preuves de l'activité pharmaceutique publiées par des pharmaciens québécois.

Description de la problématique :   notre connaissance, aucun pharmacien québécois n'a encore publié de recueil des travaux de recherche évaluative portant sur la description et les retombées de l'activité pharmaceutique.

Discussion : Nous avons réalisé une revue documentaire rétrospective. Notre recherche nous a permis de recenser un total de 192 articles publiés du 1^{er} janvier 2002 au 25 septembre 2013. Notre recension met en évidence un nombre croissant d'articles indexés au cours des dernières années, avec une augmentation du nombre d'articles portant respectivement, par ordre décroissant, sur la description et les retombées de l'activité pharmaceutique dans les services, sur les soins, sur la gestion, sur l'enseignement et, enfin, sur la recherche pharmaceutique.

Conclusion : Cette revue rétrospective met en évidence 192 articles publiés qui traitent de la description et des retombées de l'activité pharmaceutique de pharmaciens québécois de 2002 à 2013. Une meilleure connaissance et diffusion de ces données probantes peut aider les décideurs et les cliniciens à optimiser les services et les soins pharmaceutiques.

Mots clés : Activité pharmaceutique, description et retombées, recherche évaluative

Introduction

La documentation scientifique contient beaucoup de données sur la description et les retombées de l'activité du pharmacien¹. Dans le cadre du projet de recherche Impact Pharmacie, nous avons recensé et partagé les meilleures données probantes portant sur la description et les retombées de l'activité pharmaceutique, tant en milieu communautaire qu'hospitalier et en tenant compte des interventions pharmaceutiques selon les affections ciblées, des programmes de soins hospitaliers et ambulatoires et des types d'activités pharmaceutiques. Des 1 442 articles inclus dans la base de données de ce projet au cours de l'année 2013, nous avons recensé un total de 118 études réalisées au Canada. Toutefois, la stratégie de recherche utilisée pour le projet était de référencer principalement les articles publiés dans des revues indexées sur la *National Library of Medicine* (NLM). Conscients qu'une telle stratégie exclut la plupart des études publiées dans les

revues pharmaceutiques canadiennes non indexées [p. ex. *Pharmactuel*, *Canadian Pharmaceutical Journal*, *Canadian Journal of Hospital Pharmacy* (non indexé avant 2010)], nous nous sommes également intéressés aux données probantes sur l'activité pharmaceutique publiées par des pharmaciens québécois, tant dans les revues indexées sur la NLM que dans les revues pharmaceutiques canadiennes non index es^{2,3}.

Description de la problématique

Si les pharmaciens sont très bien formés et préparés à l'exercice de leur profession par l'acquisition de connaissances, d'habilités et de compétences en pharmacothérapie dans le cadre du doctorat professionnel en pharmacie de 1^{er} cycle, ils demeurent très peu exposés aux publications portant sur la description et les retombées de l'activité pharmaceutique^{4,5}. Après consultation

des programmes universitaires des deux facultés de pharmacie du Québec et de la documentation publiée, nous pensons que les pharmaciens connaissent très peu les articles pivots décrivant l'activité pharmaceutique et ses retombées, et qu'ils sont rarement exposés à ce type de données probantes, aussi bien pendant leur formation qu'au cours de leur carrière. Une étude pilote réalisée par Renet et coll. en 2013 a fait ressortir que l'exposition de pharmaciens hospitaliers exerçant en oncologie à des données probantes des retombées de leur activité clinique (p. ex. formuler des énoncés portant sur les retombées de l'activité pharmaceutique et associer ou non ces énoncés à des données probantes) peut modifier la façon dont ils perçoivent les retombées de leur activité⁶. À notre connaissance, aucun pharmacien québécois n'a publié d'article de synthèse sur les travaux de recherche évaluative portant sur la description et les retombées de l'activité pharmaceutique. Pour pallier à cette lacune, nous avons recensé les données probantes publiées par des pharmaciens québécois et portant sur les retombées de l'activité pharmaceutique.

Résolution de la problématique

Nous avons réalisé une revue documentaire rétrospective à l'aide d'une stratégie de recherche reproductible qui nous a permis d'identifier tous les articles pertinents décrivant l'activité du pharmacien et, lorsque applicable, les retombées de son activité. Quatre stratégies de recherche ont été utilisées : une recherche sur Pubmed ((«pharmacists»[MeSH Terms] OR «pharmacists»[MeSH Terms]) OR («pharmacists»[MeSH Terms] OR «pharmacists»[All Fields] OR «pharmacist»[All Fields]) AND Quebec[Affiliation]) et trois recherches manuelles à partir des archives des revues *Canadian Pharmaceutical Journal*, *Canadian Journal of Hospital Pharmacy* et *Pharmactuel*. Nous avons exclu les articles portant sur la pharmacothérapie (c.-à-d. revue de la documentation scientifique, cas clinique, éditoriaux, etc.). Notre recherche nous a permis de recenser un total de 192 articles publiés

du 1^{er} janvier 2002 au 25 septembre 2013, à raison de 10 à 29 articles par année selon le cas. Seuls 14 de ces articles ont été inclus dans le site Impact Pharmacie, car ils avaient été publiés dans des revues indexées. Notons que la totalité des études indexées retrouvées par cette étude n'étaient pas toutes incluses au sein du site Impact Pharmacie car non retrouvées par les stratégies de recherche utilisées relatives à chaque thème du site. Il faut toutefois souligner l'inclusion a posteriori de ces articles au sein du site et la volonté de l'équipe de recherche de l'URPP d' étoffer sa base de données d'études réalisées au Québec. Le nombre médian d'auteurs augmente au fil du temps et la proportion d'auteurs pharmaciens diminue, ce qui montre une plus grande interdisciplinarité et une recherche de collaborateurs ayant des expertises complémentaires utiles pour rédiger des manuscrits pouvant être davantage indexés. Notre recension met en évidence un nombre croissant d'articles indexés au cours des dernières années (1 en 2002, 3 en 2003 et 2 en 2004, contre 4 en 2010, 7 en 2011 et 19 en 2012). Enfin, le nombre d'articles varie en fonction de la thématique, avec, par ordre décroissant, des articles portant sur la description et les retombées de l'activité pharmaceutiques dans les services, sur les soins, sur la gestion, sur l'enseignement et, enfin, sur la recherche pharmaceutique. Les tableaux I et II présentent un profil synthèse et détaillé des études rédigées par des pharmaciens québécois et qui portent sur la description et les retombées de l'activité pharmaceutique, publiées du 1^{er} janvier 2002 au 25 septembre 2013. En outre, l'annexe 1 détaille les articles recensés.

À notre connaissance, notre revue de synthèse correspond à la première recension des articles publiés par des pharmaciens québécois et qui portent sur la description et les retombées de l'activité du pharmacien. Notre recension met en évidence une majorité d'articles publiés dans des revues non indexées (125/192, avec notamment 125 publiés dans *Pharmactuel* et 40 dans le *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*). Ceci n'est pas étonnant compte tenu des nombreux obstacles à la publication d'articles dans

Tableau I. Profil synthèse des études rédigées par des pharmaciens québécois et qui portent sur la description et les retombées de l'activité pharmaceutique, publiées du 1^{er} janvier 2002 au 25 septembre 2013

Années	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013 (jusqu'au 25/09)	Total
Variables													
Nombre d'articles	12	14	10	10	15	14	23	17	14	16	29	18	192
Proportion d'articles inclus dans le site Impact Pharmacie	0/12	1/14	0/10	2/10	0/15	1/14	4/23	1/17	1/14	1/16	2/29	1/18	14
Nombre MÉDIAN d'auteurs [minimum – maximum]	2 [1 – 9]	3 [1 – 5]	3 [1 – 5]	3 [1 – 7]	3 [1 – 10]	4 [1 – 9]	4 [1 – 11]	3 [1 – 10]	4 [1 – 6]	4 [1 – 8]	4 [1 – 19]	3 [1 – 8]	4 [1 – 19]
% MÉDIAN d'auteurs pharmaciens inscrits à l'ordre du Québec/Nombre d'auteurs non pharmaciens [minimum – maximum]	100 [33 – 100]	78 [40 – 100]	100 [40 – 100]	100 [50 – 100]	100 [25 – 100]	63 [40 – 100]	60 [11 – 100]	100 [25 – 100]	100 [25 – 100]	63 [25 – 100]	50 [5 – 100]	50 [17 – 100]	72 [5 – 100]
Proportion d'articles en français	11/12	11/14	9/10	9/10	13/15	13/14	16/23	13/17	12/14	12/16	16/29	11/18	146/192

Tableau II. Profil détaillé des études rédigées par des pharmaciens québécois et qui portent sur la description et les retombées de l'activité pharmaceutique, publiées du 1^{er} janvier 2002 au 25 septembre 2013

Journaux indexés dans lesquels les pharmaciens québécois ont publié													
Années	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013 (jusqu'au 25/09)	Total (%)
Variables													
<i>Can J Hosp Pharm</i> (indexé dans Pubmed depuis 1975)	1		2	1	2		3	2	4	5	13	7	40
<i>CPJ</i> (indexé dans Pubmed Central depuis 2012)						1	2	1			1	1	6
<i>Ann Pharmacother</i>		1					1				1		3
<i>Am Heart J</i>							1						1
<i>Am J Health Syst Pharm</i>					1								1
<i>Ann Fr Anesth Reanim</i>										1			1
<i>BMC Public Health</i>											1		1
<i>Can J Clin Pharmacol</i>		1											1
<i>Drug Saf</i>								1					1
<i>Educ Health Prof</i>								1					1
<i>Fam Pract</i>											1		1
<i>Hum Vaccin Immunother</i>												1	1
<i>J Clin Pharm Ther</i>				1									1
<i>J Eval Clin</i>												1	1
<i>J Oncol Pharm Pract</i>							1						1
<i>J Pharm Pract</i>												1	1
<i>J Geriatr Psychiatry</i>							1						1
<i>Osteoporos Int</i>											1		1
<i>Pharmacoeconomics</i>		1											1
<i>Pharmacotherapy</i>											1		1
<i>Res Social Adm Pharm</i>										1			1
Total	1	3	2	2	3	1	9	5	4	7	19	11	67 (35 %)
Journaux non indexés dans lesquels les pharmaciens québécois ont publié													
<i>Pharmactuel</i>	11	11	8	8	12	13	14	12	10	9	10	7	125 (65 %)
Répartition numérique des articles au sein des cinq axes de la pratique pharmaceutique													
Services	3	3	2	5	7	8	13	7	8	10	8	8	82
Soins	3	3	2	3	2	3	4	4	3	1	8	3	39
Gestion	3	4	3	1	3		3	2	2	2	6	4	33
Enseignement	2	2	1		2		3			2	2		14
Recherche		2	2			2					4	2	12

le domaine de la pharmacie. Une revue professionnelle comme *Pharmactuel* offre un lieu d'expression privilégié permettant de mettre en valeur la recherche évaluative en pharmacie hospitalière, particulièrement au Québec. Dans le cadre de travaux précédents, notre équipe de recherche s'est intéressée aux déterminants de la publication dans le domaine de la pharmacie. Les résultats de ces travaux ont mis en évidence un grand nombre de barrières à la publication, notamment la quasi-absence de sources de financement pour ce type de recherche, le fait que la majorité des départements de pharmacie n'accordent qu'une priorité limitée (voire nulle) à ce type d'activité, la formation insuffisante, etc.⁷⁻¹⁰. Nous pensons que ces barrières expliquent en partie le nombre limité de travaux publiés par les pharmaciens québécois. En outre, il nous apparaît essentiel de valoriser davantage la recherche évaluative en pharmacie, notamment compte tenu des enjeux relatifs à l'intégration de nombreuses nouvelles technologies et à la hiérarchisation des programmes de soins et des activités pharmaceutiques.

Cette recension des articles publiés par les pharmaciens québécois met en évidence plusieurs éléments positifs : 1) les pharmaciens collaborent davantage avec d'autres professionnels aux expertises complémentaires, ce qui est susceptible d'améliorer la qualité des travaux et des publications; 2) les articles rédigés par les pharmaciens portent sur les cinq axes de la pratique pharmaceutique (services, soins, enseignement, recherche et gestion), ce qui montre l'importance accordée à chacune de ces dimensions de l'exercice de la pharmacie; 3) les pharmaciens arrivent à publier dans une diversité de journaux scientifiques (au moins 22 journaux différents), ce qui témoigne de leur vision élargie de la documentation scientifique, de leur curiosité et de la portée internationale de leurs travaux; il faut toutefois souligner que notre recherche manuelle n'a pas permis d'inclure quelques journaux pharmaceutiques européens, notamment *Le Pharmacien hospitalier et clinicien*, le *Journal de pharmacie clinique*, et les *Annales pharmaceutiques françaises*, compte tenu de la teneur des collections physiquement disponibles sur place lors de la recherche.

Dans le réseau de santé québécois, les pharmaciens sont interpellés lorsqu'il est nécessaire de justifier la pertinence des services et des soins pharmaceutiques offerts. Il est évident qu'une meilleure connaissance des meilleures données probantes obtenues au Québec et ailleurs dans le monde peut contribuer à mieux mettre en valeur le rôle du pharmacien et peut permettre aux pharmaciens de prendre de meilleures décisions. Bien qu'une minorité des articles recensés dans cette étude aient répondu aux critères d'inclusion du site Impact Pharmacie, une seconde phase de mise à jour du site a permis depuis 2014 d'inclure la plupart des travaux publiés par les pharmaciens québécois.

Conclusion

Cette revue rétrospective met en évidence 192 articles rédigés par des pharmaciens québécois et qui portent sur la description et les retombées de l'activité pharmaceutique, publiés de 2002 à 2013. Une meilleure connaissance et diffusion de ces données probantes peut aider les décideurs et les cliniciens à optimiser les services et les soins pharmaceutiques.

Annexe

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

Financement

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

Conflits d'intérêt

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

Références

1. Impact pharmacie. Le pharmacien est incontournable. [en ligne] <http://impactpharmacie.org> (site visité le 31 janvier 2014).
2. Guérin A, Barthélémy I, Merger D, Lebel D, Bussièrès JF. Projet IMPACT PHARMACIE sur la description du rôle et sur les retombées du pharmacien : mise en contexte. Ann URPP 2014; 23 janvier:1-6. [en ligne] http://indicible.ca/urpp/20140123_IMPACTPHARMACIE1_Annales.pdf (site visité le 31 janvier 2014).
3. Guérin A, Barthélémy I, Merger D, Tanguay C, Lebel D, Bussièrès JF. Projet IMPACT PHARMACIE sur la description du rôle et sur les retombées du pharmacien : méthode. Ann URPP 2014; 30 janvier:1-8. [en ligne] http://indicible.ca/urpp/20140130_IMPACTPHARMACIE2_Annales.pdf (site visité le 31 janvier 2014).
4. Université de Montréal. Doctorat de premier cycle en pharmacie (Pharm. D.) [en ligne] <http://pharm.umontreal.ca/etudes/premier-cycle/doctorat-de-premier-cycle-en-pharmacie-pharm-d/> (site visité le 31 janvier 2014).
5. Université Laval. Doctorat de premier cycle en pharmacie (Pharm. D.) [en ligne] <https://www.pha.ulaval.ca/cms/site/pha/pharmacie/programmes-pharmacie/PharmD> (site visité le 31 janvier 2014).
6. Renet S, Bussièrès JF, Lebel D, Labarthe S, Bourdon O. Pilot study on the impact of evidence-based data on oncology pharmacists' perception. J Pharm Pract 2013;27:358-63.
7. Lelièvre J, Bussièrès JF, Lebel D, Prot-Labarthe S. Predictors of publication productivity among hospital pharmacists in France and Quebec. Am J Pharm Educ 2011;75:17.
8. Lelièvre J, Bussièrès JF, Prot-Labarthe J, Ferreira E. Une meilleure compréhension des facteurs explicatifs de publication scientifique des pharmaciens hospitaliers : étude exploratoire à partir d'une revue de littérature et d'une enquête préliminaire : questionnaire auprès de 21 pharmaciens hospitaliers Québécois. Pédagogie médicale 2010;11:37-49.
9. Courbon E, Lebel D, Bussièrès JF. Publications pharmaceutiques et enjeux : le cas des auteurs honoraires, des auteurs fantômes et des résultats négatifs. Congrès annuel de l'Association des pharmaciens d'établissement de santé du Québec. Québec, QC, 24-26 avril 2013. Pharmactuel 2013;46:150-8.
10. Courbon E, Tanguay C, Lebel D, Bussièrès JF. paternité des articles et intérêts concurrents : une analyse des recommandations aux auteurs des journaux traitant de pratique pharmaceutique. Can J Hosp Pharm 2014;67:188-96.

Abstract

Introduction: There is a vast quantity of data in the scientific literature describing pharmacists' activities and the impact of these activities. We examined the evidence of pharmaceutical activity published by Quebec pharmacists.

Description of the problem: To our knowledge, there is no compilation of evaluative research published by Quebec pharmacists on the description or impact of pharmaceutical activity.

Discussion: We conducted a retrospective literature review. Our search identified a total of 192 articles published from January 1, 2002, to September 25, 2013. Our inventory revealed an increasing number of indexed articles over the past few years, and we noted more articles providing a description or discussing the impact of pharmaceutical activity in the area of services, followed by care, then management, teaching, and pharmaceutical research.

Conclusion: This retrospective review covers 192 published articles providing a description or discussing the impact of the pharmaceutical activity of Quebec pharmacists from 2002 to 2013. A better knowledge and better dissemination of this evidence could help decision-makers and clinicians optimize pharmaceutical services and care.

Keywords: Description, evaluative research, impact, pharmaceutical activity

Annexe

Recherche évaluative sur la description et les retombées de l'activité pharmaceutique par des pharmaciens québécois. *Pharmactuel* 2015;48(2):108-112

Annexe 1. Ensemble des articles de l'activité pharmaceutique publié par des pharmaciens québécois

Références complètes	Année de publication	Nombre d'auteurs total	Nombre d'auteurs pharmaciens inscrits à l'Ordre du Québec	Axe
Pharand C. How to evaluate pharmacoeconomic data: the example of enoxaparin in acute coronary syndromes. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2002;55:114-22.	2002	1	1	Gestion
Bussièrès JF, Roy P, Lebel D, Binette MC, Cambar J, Colombel C. Profil de la pratique pharmaceutique de la France et du Québec et perspectives d'échange. <i>Pharmactuel</i> 2002;35:30-8.	2002	6	2	Enseignement
Amendola L, Besse L, Cayer G, Constantineau L, Rochon J, Roux S et coll. Politique de délégation de la vérification contenant-contenu au département de pharmacie du CHUM. <i>Pharmactuel</i> 2002;35:39-43.	2002	9	9	Services
de Denus S, Beauchesne MF, Nguyen Trong T, Fillion A, Blais L. ÉTUDE MELISSA-UP (étude mesurant l'impact des Soins pharmaceutiques sur l'antibiothérapie utilisée dans le traitement des pneumonies). <i>Pharmactuel</i> 2002;35:65-70.	2002	5	5	Soins
Tassé M, Roberge A, Poirier R, Amendola L, Ainsley D, Goulet M. La prestation des Soins pharmaceutiques et le virage ambulatoire :quelles sont les ressources en CLSC à la disposition du réseau de la santé? <i>Pharmactuel</i> 2002;35:86-90.	2002	6	6	Soins
Bussièrès JF, Cournoyer A, Lebel D, Laflamme C, Durand C. Exploration et modèle d'analyse de ratios de coûts de médicaments par indicateurs de volumes d'activités en établissement de santé. <i>Pharmactuel</i> 2002;35:91-101.	2002	5	2	Gestion
Surprenant L, Prchal JF. De la bonne utilisation des nouvelles molécules en oncologie : comment concilier des Soins de qualité et le contrôle des coûts? <i>Pharmactuel</i> 2002;35:128-31.	2002	2	2	Soins
Carle S, Rousseau Y. Développement et implantation d'un site intranet au département de pharmacie du Centre universitaire de santé McGill. <i>Pharmactuel</i> 2002;35:132-37.	2002	2	2	Services
Pepin J, Blais L. Un comité de révision des erreurs reliées aux médicaments. <i>Pharmactuel</i> 2002;35:138-43.	2002	2	1	Gestion
Labonté D. Une distribution « prêt à servir ». <i>Pharmactuel</i> 2002;35:170-4.	2002	1	1	Services
Bussièrès JF. Pour une formation continue basée sur des preuves. <i>Pharmactuel</i> 2002;35:175-9.	2002	1	1	Enseignement
Bussièrès JF, Lefebvre P. Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissement en 2001-2002. <i>Pharmactuel</i> 2002;35:215-22.	2002	2	2	Soins, services, enseignement, gestion et Recherche
Ali F, Laurin MY, Larivière C, Tremblay D, Cloutier D. The effect of pharmacist intervention and patient education on lipid-lowering medication compliance and plasma cholesterol levels. <i>Can J Clin Pharmacol</i> 2003;10:101-6.	2003	5	2	Soins
Chabot I, Moisan J, Grégoire JP, Milot A. Pharmacist intervention program for control of hypertension. <i>Ann Pharmacother</i> 2003;37:1186-93.	2003	4	3	Soins
Côté I, Grégoire JP, Moisan J, Chabot I, Lacroix G. A pharmacy-based health promotion programme in hypertension: cost-benefit analysis. <i>Pharmacoeconomics</i> 2003;21:415-28.	2003	5	3	Soins
Bussièrès JF, Cardinal G, Pedneault L, Lebel D, Combes C. Perspectives en matière de Recherche pour les pharmaciens en établissement de santé – 1re partie. <i>Pharmactuel</i> 2003;36:14-24.	2003	5	3	Recherche
Nguyen BT. Prise en charge et Gestion des cabarets de réanimation par le département de pharmacie. <i>Pharmactuel</i> 2003;36:42-4.	2003	1	1	Services
Therrien R, Bussièrès JF. Gestion des produits immunisants. <i>Pharmactuel</i> 2003;36:45-7.	2003	2	2	Services
Bussièrès JF, Cardinal G, Pedneault L, Lebel D, Combes C. Perspectives en matière de Recherche pour les pharmaciens en établissement de santé – 2e partie. <i>Pharmactuel</i> 2003;36:68-82.	2003	5	3	Recherche

Références complètes	Année de publication	Nombre d'auteurs total	Nombre d'auteurs pharmaciens inscrits à l'Ordre du Québec	Axe
Boulet F, Guénette S. Les étudiants en pharmacie : un secret trop bien gardé? Pharmactuel 2003;36:106-9.	2003	2	1	Enseignement
Lebel D. Gestion des horaires. Pharmactuel 2003;36:110-2.	2003	1	1	Gestion
Montcalm A. Un département de pharmacie « unifié ». Pharmactuel 2003;36:156-8.	2003	1	1	Gestion
Lebel D. Outils pour faciliter la prescription et la préparation de l'alimentation parentérale. Pharmactuel 2003;36:159-62.	2003	1	1	Services
Lefebvre P. Pour une approche concertée de la Gestion du médicament : réorganisation des activités entourant le comité de pharmacologie. Pharmactuel 2003;36:219-22.	2003	1	1	Gestion
Simoncelli M, Lebel D, Bussièrès JF, Jacquin A, Malo J. Développement d'un logiciel de simulation interactive de cas patients dans un hôpital mère-enfant. Pharmactuel 2003;36:268-73.	2003	5	2	Enseignement
Bussièrès JF, Grégoire J, Lussier-Labelle F, Duchesneau T, Malo L. Le tableau de bord et les indicateurs de performance : mythes et réalité! Pharmactuel 2003;36:274-7.	2003	5	4	Gestion
Bussièrès JF, Therrien R, Lebel D, Dumond M. Use of a web-assisted approach to the teaching of a hospital pharmacy management course. Can J Hosp Pharm 2004;57:98-106.	2004	4	3	Enseignement
Prot S, Bussièrès JF, Dumont M, Cournoyer A, Lebel D. Facteurs prédictifs des coûts de médicaments pour les enfants hospitalisés dans un hôpital mère-enfant universitaire. Can J Hosp Pharm 2004;57:288-96.	2004	5	2	Gestion
Bussièrès JF, Lussier Labelle F. La mesure de la satisfaction au travail : un défi motivant. Pharmactuel 2004;37:51-3.	2004	2	2	Gestion
Rousseau Y. Projet de robotisation d'un département de pharmacie. Pharmactuel 2004;37:103-4.	2004	1	1	Services
Marin J, Blais L, Beauchesne MF. Soins pharmaceutiques et programme ambulatoire pour les patients atteints de MPOC. Pharmactuel 2004;37:128-33.	2004	3	3	Soins
Brisson M. Le rôle du pharmacien sein du comité d'éthique de la Recherche. Pharmactuel 2004;37:145-9.	2004	1	1	Recherche
Bussièrès JF, Francoeur N, Duong V. Gestion des activités du programme d'accès spécial en établissement de santé : trois exemples. Pharmactuel 2004;37:150-4.	2004	3	3	Gestion
Bussièrès JF, Bleau J, Labelle B. Aménagements physiques et organisation du travail en pharmacie. Pharmactuel 2004;37:209-14.	2004	3	2	Services
Delorme L. L'implication du pharmacien à l'urgence : du projet à la réalité. Pharmactuel 2004;37:261-5.	2004	1	1	Soins
Fortier N, Quach M. Problématique de la Gestion des protocoles de Recherche en milieu hospitalier n'impliquant pas le département de pharmacie. Pharmactuel 2004;37:266-8.	2004	2	2	Recherche
Côté I, Moisan J, Chabot I, Grégoire JP. Health-related quality of life in hypertension: impact of a pharmacy intervention programme. J Clin Pharm Ther 2005;30:355-62.	2005	4	4	Soins
Bussièrès JF, Atkinson S, Blanc A, Lebel D, Bailey B, Bérard A. Utilisation du programme d'accès spécial de Santé Canada par les pharmaciens du Québec et comparaison avec d'autres pays. Can J Hosp Pharm 2005;58:79-89.	2005	6	4	Services
Roberge A, Poirier R, Ainsley D, Lambert M, Amendola L, Tassé M et coll. Projets pilotes d'une ligne info-médicaments CLSC au Québec. Pharmactuel 2005;38:29-33.	2005	7	7	Services
Lebel D. Les moteurs de Recherche personnels facilitent la Gestion de l'information. Pharmactuel 2005;38:34-38.	2005	1	1	Gestion
Bussièrès JF, Lefebvre P. Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissement en 2003/2004. Pharmactuel 2005;38:4-22.	2005	2	2	Soins, services, enseignement, gestion et Recherche
Roy H. Organisation d'une pharmacie dans un centre hospitalier à Oyem, Gabon. Pharmactuel 2005;38:79-84.	2005	1	1	Services
Malo J, Goulet J. Comment gérer les échantillons de médicaments dans les cliniques externes? Pharmactuel 2005;38:85-8.	2005	2	2	Services

Références complètes	Année de publication	Nombre d'auteurs total	Nombre d'auteurs pharmaciens inscrits à l'Ordre du Québec	Axe
Patenaude J, Tassé M, Perreault S. Description et évaluation de l'intervention pharmaceutique en CLSC. <i>Pharmactuel</i> 2005;38:114-22.	2005	3	3	Soins
Aubin PH, Cloutier K, Bubé F, Lebel D, Ferreira E. La mesure de l'observance du traitement, la technologie au service du pharmacien et du patient. <i>Pharmactuel</i> 2005;38:226-33.	2005	5	5	Soins
Kerzner R, Cohen E. Automatisation de la Gestion des substances contrôlées. <i>Pharmactuel</i> 2005;38:288-90.	2005	2	1	Services
Beaucage K, Lachance-Demers H, Ngo TT, Vachon C, Lamarre D, Guévin JF et coll. Telephone follow-up of patients receiving antibiotic prescriptions from community pharmacies. <i>Am J Health SystPharm</i> 2006;63:557-63.	2006	10	4	Soins
Prot-Labarthé S, Bussièrès JF, Legault C, Normandeau MP. Évaluation comparative de l'accès aux réponses et de leur qualité, lorsque des questions sont adressées en français et en anglais à des sociétés pharmaceutiques. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2006;60:28-34.	2006	4	1	Services
Atkinson S, Blanc A, Lebel D, Bussièrès JF, Bailey B, Bérard A. Risk of drug interactions among children accessing drugs through health Canada's special access programme. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2006;60:114-20.	2006	6	4	Services
Abou-Atmé B, Lupien J, Bussièrès JF, Thirion D. Applicabilité du système de classification anatomique, thérapeutique et chimique et dose définie journalière aux établissements de santé québécois pour mesurer l'utilisation des médicaments. <i>Pharmactuel</i> 2006;39:37-43.	2006	4	2	Gestion
Bédard V, Gagné E, Goulet D, Monfette G. Évaluation de la conformité d'une pharmacie satellite d'hémo-oncologie. <i>Pharmactuel</i> 2006;39:44-7.	2006	4	4	Services
Mailhot C, Vinet J, Moreau P, Pharand C, Crevier F, Laurier C et coll. Transformation du programme de baccalauréat en pharmacie de l'Université de Montréal en un programme de doctorat de 1er cycle en pharmacie (Première partie). <i>Pharmactuel</i> 2006;39:91-7.	2006	7	6	Enseignement
Gauthier J, Bussièrès JF. Gestion des rappels et des retraits de médicaments en établissement de santé. <i>Pharmactuel</i> 2006;39:98-102.	2006	2	2	Gestion
Bussièrès JF, Lebel D. Perspective et enjeux pour la pratique en établissement de santé – partie I. <i>Pharmactuel</i> 2006;39:103.	2006	2	2	Soins, services, enseignement, gestion et Recherche
Massé É, Roux J, Lefebvre J. Problèmes et erreurs reliés à la prescription détectés par les pharmaciens de l'Hôpital Laval : description, interventions et impact. <i>Pharmactuel</i> 2006;39:126-34.	2006	3	3	Services
Mailhot C, Vinet J, Moreau P, Pharand C, Crevier F, Laurier C et coll. Transformation du programme de baccalauréat en pharmacie de l'Université de Montréal en un programme de doctorat de 1er cycle en pharmacie : Deuxième partie. <i>Pharmactuel</i> 2006;39:149-55.	2006	7	6	Enseignement
Doyon S, Bussièrès JF. Réflexions sur un modèle de Gestion et d'approbation des ordonnances collectives en établissements de santé. <i>Pharmactuel</i> 2006;39:156-8.	2006	2	2	Services
Bussièrès JF, Larocque D, Prot-Labarthé S. Mise en place d'un protocole de validation microbiologie en hémo-oncologie. <i>Pharmactuel</i> 2006;39:195-201.	2006	3	2	Services
Boyer M, Cuerrier S, Cayer G. La distribution des substances contrôlées au bloc opératoire. <i>Pharmactuel</i> 2006;39:225-8.	2006	3	3	Services
Labonté D. Le recensement des interventions pharmaceutiques au quotidien. <i>Pharmactuel</i> 2006;39:273-8.	2006	1	1	Soins
Bernier H. Hiérarchisation des Services cliniques de pharmacie offerts à la clientèle du CSSS de Rivière-du-Loup. <i>Pharmactuel</i> 2006;39:279-82.	2006	1	1	Gestion
Bussièrès JF, Gagnon K, Bérard G, Gallant C, Barret P. Enquête québécoise sur la préparation et l'administration de médicaments dangereux incluant les médicaments cytotoxiques. <i>Pharmactuel</i> 2007;40:37-42.	2007	5	2	Services
McMahon J, Bussièrès JF. Évaluation de la conformité de la chaîne thermique en établissement de santé. <i>Pharmactuel</i> 2007;40:43-5.	2007	2	1	Services

Références complètes	Année de publication	Nombre d'auteurs total	Nombre d'auteurs pharmaciens inscrits à l'Ordre du Québec	Axe
Bussièrès JF, Lefebvre P. Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissements de santé 2005-2006. <i>Pharmactuel</i> 2007;40 (suppl.1):4-25.	2007	2	2	Soins, services, enseignement, gestion et Recherche
Aubin PH, Cloutier K, Bubé F, Ferreira E, Bussièrès JF, Lebel D et coll. Observance du traitement antirétroviral chez des femmes enceintes atteintes du VIH avant et après un conseil pharmaceutique. <i>Pharmactuel</i> 2007;40:15-24.	2007	7	6	Soins
Lebel D, Beaudet G, Pépin J, Boucher F. Standardisation de la collecte de renseignements sur les erreurs de médicaments. <i>Pharmactuel</i> 2007;40:96-9.	2007	4	4	Services
Prot-Labarthé S, Bussièrès JF, Lebel D. Résumés et communications scientifiques écrites : la pointe de l'iceberg. <i>Pharmactuel</i> 2007;40:100-4.	2007	3	2	Recherche
Beauchesne MF, Tardivel B. L'engagement du pharmacien dans le développement et l'implantation d'un suivi systématique de la clientèle MPOC en établissements de santé. <i>Pharmactuel</i> 2007;40:153-6.	2007	2	1	Soins
Bussièrès JF, Touzin K, Coureau B, Legault S, Quesnel G. Évaluation de la conformité à la politique de double vérification sur la feuille d'administration des médicaments en établissements de santé. <i>Pharmactuel</i> 2007;40:157-60.	2007	5	3	service
Boucher F. Enquête sur la délégation des tâches en pharmacie d'établissement. <i>Pharmactuel</i> 2007;40:195-203.	2007	1	1	Services
Tardif L, Gallay E, Béland AJ. Pharmaciens sans frontières au Mali. <i>Pharmactuel</i> 2007;40:224-7.	2007	1	1	Services
Bussièrès JF, Vaillant L, Warner T, Hall K. Enquête sur les préparations stériles en établissements de santé : portrait de la situation québécoise en 2007. <i>Pharmactuel</i> 2007;40:228-31.	2007	4	4	Services
Coureau B, Bussièrès JF, Prot-Labarthé S, Lebel D. Évaluation de la qualité des résumés publiés dans le <i>Pharmactuel</i> de 1993 à 2006. <i>Pharmactuel</i> 2007;40:254-63.	2007	4	2	Recherche
Delisle JF, Larocque D, Bussièrès JF, Lévesque H, Leboeuf I. Évaluation de la conformité des pratiques du circuit du médicament en oncologie au CHU Sainte-Justine. <i>Pharmactuel</i> 2007;40:287-91.	2007	5	3	Services
Villeneuve J, Lamarre D, Vanier MC, Lussier MT, Genest J, Hudon E et coll. How to Help Patients Manage Their Dyslipidemia: A Primary Care Physician—Pharmacist Team Intervention. <i>CPJ</i> 2007;140:300-5.	2007	9	5	Soins
René-Henri N, Khamla Y, Nadaira N, Ouellet C, Blais L, Lalonde L et coll. Community pharmacists' interventions in asthma care: a descriptive study. <i>Ann Pharmacother</i> 2009;43:104-11.	2008	8	2	Soins
Prot-Labarthé S, Therrien R, Demanche C, Larocque D, Bussièrès JF. Pharmaceutical care in an inpatient pediatric hematopoietic stem cell transplant service. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 2008;14:147-52.	2008	5	4	Soins
Lalonde L, Martineau J, Blais N, Montigny M, Ginsberg J, Fournier M et coll. Is long-term pharmacist-managed anticoagulation service efficient? A pragmatic randomized controlled trial. <i>Am Heart J</i> 2008;156:148-54.	2008	11	4	Soins
Monette J, Champoux N, Monette M, Fournier L, Wolfson C, du Fort GG et coll. Effect of an interdisciplinary educational program on antipsychotic prescribing among nursing home residents with dementia. <i>Int J Geriatr Psychiatry</i> 2008;23:574-9.	2008	9	1	Enseignement
MacKinnon NJ, Hartnell NR, Metge CJ, Sketris I, Bussièrès JF. Medication management: perceptions and opinions of canadian hospital executives. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2008;61:41-8.	2008	5	1	Gestion
Bussièrès JF, Bleau J, Prot-Labarthé S, Forest JM. Évaluation biomécanique des contraintes physiques associées aux préparations stériles dans un département de pharmacie hospitalière. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2008;61:183-90.	2008	4	2	Services
Bussièrès JF, Prot-Labarthé S, Touzin K, Lebel D, Blond M. Étude pilote de validation de l'administration de petits volumes de médicaments en pédiatrie par voie intraveineuse directe avec soluté primaire sur pompe volumétrique. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2008;61:405-11.	2008	5	3	Services
Lebel B, Bussièrès JF, Perret C. Évaluation de l'impact d'une mise à niveau du système de détection des interactions médicamenteuses dans un centre tertiaire. <i>Pharmactuel</i> 2008;41:36-43.	2008	3	2	Services
Lebel D, Ponton M, Racine MC, Bussièrès JF. Application pratique de la télépharmacie pour les préparations stériles de médicaments. <i>Pharmactuel</i> 2008;41:44-7.	2008	4	4	Services

Références complètes	Année de publication	Nombre d'auteurs total	Nombre d'auteurs pharmaciens inscrits à l'Ordre du Québec	Axe
Busières JF, Erickson L, Lebel D, Touzin K, Brassard P, Brophy J. Évaluation de la capacité d'extraire des données provenant des progiciels en pharmacie d'établissement. <i>Pharmactuel</i> 2008;41:80-6.	2008	6	2	Gestion
Forest JM, Bussières JF, Rainville D, Lefrançois P. Choix de nouvelles hottes à flux laminaire. <i>Pharmactuel</i> 2008;41:99-106.	2008	4	2	Services
Dupont C, Bonnici A, Vinet J, Lefevre P. Le « MOT » du département de pharmacie du Centre universitaire de santé McGill. <i>Pharmactuel</i> 2008;41:107-75.	2008	4	4	Gestion
Poirier L, Besse L. Rappel de médicament : implication pour la sécurité des patients et démarche proposée en établissement de santé. <i>Pharmactuel</i> 2008;41:110-13.	2008	2	1	Services
Arbour F, Beauchesne MF. Le circuit du médicament : problèmes entourant la Gestion de la médication à inhaler en centre hospitalier. <i>Pharmactuel</i> 2008;41:134-41.	2008	2	2	Services
Nichols V, Thériault-Dubé I, Mathews S, Bussières JF. Évaluation de la conformité du circuit du médicament au bloc opératoire. <i>Pharmactuel</i> 2008;41:165-68.	2008	4	3	Services
Lebel D. Ce que le pharmacien devrait savoir des nouveaux formulaires de déclaration des incidents et accidents (AH-223). <i>Pharmactuel</i> 2008;41:169-72.	2008	1	1	Services
Rochon S, Bernard M, Goulet J. La délégation de tâches cliniques à des étudiants en pharmacie : quoi déléguer et comment procéder ? <i>Pharmactuel</i> 2008;41:237-40.	2008	3	3	Enseignement
Poulin MC, Poirier L. L'analyse des modes de défaillance et de leurs effets : une méthode d'analyse proactive des risques en établissement de santé. <i>Pharmactuel</i> 2008;41:241-44.	2008	2	2	Services
Viau A. Ponctions lombaires et administration de chimiothérapie intrathécale en pédiatrie. <i>Pharmactuel</i> 2008;41:300-5.	2008	1	1	Services
Lebel D, Uon V, Caron M, Bussières JF. Application pratique de la numérisation des ordonnances en pharmacie hospitalière. <i>Pharmactuel</i> 2008;41:306-9.	2008	4	4	Services
Soucy G, Bussières JF, Lebel D, Tardif L, Bailey B. Analyse proactive du risque associé à la distribution et à l'utilisation des échantillons de médicaments. <i>Pharmactuel</i> 2008;41:310-4.	2008	5	3	Services
Lalonde L, Hudon E, Goudreau J, Bélanger D. Physician—Pharmacist Collaborative Care in Cardiovascular Disease Prevention: A Cluster Randomized Controlled Trial in Primary Care. <i>CPJ</i> 2008;141:285.	2008	4	1	Soins
Lavoie A, Gerber P. Pediatric Pharmacotherapy Content of Canadian Undergraduate Pharmacy Curricula. <i>CPJ</i> 2008;141:228-33.	2008	2	1	Enseignement
Villeneuve J, Lamarre D, Lussier MT, Vanier MC, Genest J, Blais L et coll. Physician-pharmacist collaborative care for dyslipidemia patients: knowledge and skills of community pharmacists. <i>J Contin Educ Health Prof</i> 2009;29:201-8.	2009	10	5	Soins
Nichols V, Thériault-Dubé I, Touzin J, Delisle JF, Lebel D, Bussières JF et coll. Risk perception and reasons for noncompliance in pharmacovigilance: a qualitative study conducted in Canada. <i>Drug Saf</i> 2009;32:579-90.	2009	8	6	Soins
Soucy G, Bussières JF, Tardif L, Bailey B. Inventory of drug samples in a health care institution. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2009;62:298-306.	2009	4	2	Gestion
Bussières JF, Lebel D, Voytenko S, Vaquer G. Développement d'un concept et d'un processus de Gestion de l'identité numérique d'un produit en établissement de santé. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2009;62:406-14.	2009	4	2	Services
Bussières JF, Lefebvre P. Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissements de santé pour 2007-2008. <i>Pharmactuel</i> 2009;42:52-76.	2009	2	2	Soins, services, enseignement, gestion et Recherche
Bussières JF, Lebel D. Utilisation des codes-barres dans le cadre du circuit du médicament en établissement de santé. <i>Pharmactuel</i> 2009;42:131-7.	2009	2	2	Services
Vaillant L. Problème de relève : Chef de département de pharmacie recherché! <i>Pharmactuel</i> 2009;42:138-41.	2009	1	1	Gestion
Bussières JF, Goulet J, Verret L. Pratique pharmaceutique en centres hospitaliers universitaires au Québec. <i>Pharmactuel</i> 2009;42 Supplément 1:17-29.	2009	3	3	Soins, services, enseignement, gestion et Recherche

Références complètes	Année de publication	Nombre d'auteurs total	Nombre d'auteurs pharmaciens inscrits à l'Ordre du Québec	Axe
Doucet ME. La ruée vers l'Est ! Le portrait du travail de pharmacien en établissement de santé en région au Québec. <i>Pharmactuel</i> 2009; 42(suppl.1):30-3.	2009	1	1	Soins, services, enseignement, gestion et Recherche
Blanc A, Rieutord A, Brion F. Une pharmacienne québécoise en France. <i>Pharmactuel</i> 2009;42(suppl.1):40-6.	2009	3	1	Soins, services, enseignement, gestion et Recherche
Fournier MP, Boily MJ, Taillon I, Méthot J. Y a-t-il un pharmacien dans la salle d'hémodynamie? Expérience de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec. <i>Pharmactuel</i> 2009;42:191-6.	2009	4	4	Soins
Marquis C, Bussièrès JF, Toledano B, Liddo D, Saindon S. Mise à niveau de la Gestion des chariots de réanimation en établissement de santé. <i>Pharmactuel</i> 2009;42:197-203.	2009	5	2	Services
Michel MC. Comité de pharmacologie...comment gérer les antibiotiques? <i>Pharmactuel</i> 2009;42(suppl.2):33-40.	2009	1	1	Services
Thirion DJG, Frenette AJ, Précourt A, Fillion A, Blais L. Évaluation de l'implantation d'un guide de pratique en antibioprophylaxie chirurgicale (projet Évidence). <i>Pharmactuel</i> 2009;42(suppl.2):41-52.	2009	5	5	Services
Bissonette J. Le rôle du pharmacien dans une clinique de vaccination de masse. <i>Pharmactuel</i> 2009;42(suppl.2):53-61.	2009	1	1	Services
Bussièrès JF, Simoncelli M, Hall K. Réflexions sur l'analyse comparative en pharmacie hospitalière. <i>Pharmactuel</i> 2009;42:268-71.	2009	3	2	Services
Nadaira N, Ouellet C, René-Henri N, Khamla Y, Collin J, Blais L et coll. Factors Influencing a Community Pharmacist's Interventions in Asthma Care. <i>CPJ</i> 2009;142:240-6.	2009	8	2	Soins
Bussièrès JF, Robelet A, Therrien R, Touzin K. Démarche pour la mise à niveau d'un secteur de Soins pharmaceutiques : le cas de l'hémo-oncologie pédiatrique. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2010;63:119-29.	2010	4	2	Soins
Bussièrès JF, Simoncelli M, Bourdon O, Lachaine J. Doit-on s'inspirer de la tarification à l'activité pour le financement des médicaments onéreux en établissement de santé. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2010;63:236-43.	2010	4	3	Gestion
Lebel D, Thibault M, Bussièrès JF. Asynchronous validation and documentation of sterile compounding in a hospital pharmacy. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2010;63:323-7.	2010	3	3	Services
Lebel D, Bussièrès JF. Are You GS1-Compliant? One Hospital Pharmacy's Experience. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2010;63:333-4.	2010	2	2	Services
Markarian AS, Cohen E. L'implantation d'un système de pompes intelligentes. <i>Pharmactuel</i> 2010;43:43-8.	2010	2	2	Services
Alemanni J, Atkinson S, Sauvé C, Bussièrès JF. Évaluation de l'utilisation du bilan comparatif des médicaments à l'urgence. <i>Pharmactuel</i> 2010;43:49-53.	2010	4	2	Services
Chouinard A, Tremblay S, Allen S, Jones H. Un ordinateur portable de garde : améliorer la qualité des Services pharmaceutiques en dehors des heures d'ouverture de la pharmacie. <i>Pharmactuel</i> 2010;43:54-7.	2010	4	3	Services
Alemanni J, Bussièrès JF, Genest C, Pelchat V. Profil d'utilisation des chariots de médicaments en établissement de courte durée et perspective sur leur utilisation optimale. <i>Pharmactuel</i> 2010;43:108-16.	2010	4	1	Services
Bussièrès JF, Lefebvre P, Bois D, Vallée M, Théberge M, Racine MC. Indicateurs et pratique pharmaceutique : Le point de vue des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec. <i>Pharmactuel</i> 2010;43:117-28.	2010	6	6	Soins, services, enseignement, gestion et Recherche
Blanchet M. Évaluation de l'impact clinique de la réalisation d'un bilan comparatif des médicaments au Centre hospitalier affilié universitaire de Québec. <i>Pharmactuel</i> 2010;43:188-95.	2010	1	1	Soins
Bussièrès JF, Lebel D, Brisseau L, Dubé R. Programme de Gestion des ordonnances non conformes : perspective de 36 mois. <i>Pharmactuel</i> 2010;43:202-9.	2010	4	2	Services
Côté S. Innovation : une clinique réseau d'anticoagulothérapie dans votre pharmacie. <i>Pharmactuel</i> 2010;43:256-63.	2010	1	1	Soins
Cayer G, Bois D. Mise à niveau du circuit du médicament au CHUM. <i>Pharmactuel</i> 2010;43:264-8.	2010	2	2	Services

Références complètes	Année de publication	Nombre d'auteurs total	Nombre d'auteurs pharmaciens inscrits à l'Ordre du Québec	Axe
Pépin J. Une pharmacienne responsable du processus d'agrément à l'Hôpital général juif. <i>Pharmactuel</i> 2010;43:269-72.	2010	1	1	Gestion
Lalonde L, Hudon E, Goudreau J, Bélanger D, Villeneuve J, Perreault S et coll. Physician-pharmacist collaborative care in dyslipidemia management: the perception of clinicians and patients. <i>Res Social Adm Pharm</i> 2011;233-45.	2011	8	3	Soins
Bussièrès JF, Lebel D, Voytenko S, Marquis C, Bailey B. A pilot study to assess an online training module to quickly identify drugs on resuscitation trays. <i>Ann Fr Anesth Reanim</i> 2011;30:31-6.	2011	5	3	Services
Brisseau L, Bussièrès JF, Lebel D, Atkinson S, Robinette L, Fortin S et coll. Utilisation de lignes directrices dans le cadre de l'implantation de cabinets automatisés décentralisés en établissement de santé. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2011;64:104-15.	2011	7	3	Services
Alemanni J, Brisseau L, Lebel D, Vaillancourt R, Rocheleau L, Bussièrès JF. A Pilot Comparative Study of the Clarity and Assessability of the Drug Management Standards of Accreditation Canada and the US Joint Commission. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2011;64:116-23.	2011	6	3	Gestion
Brisseau L, Chiveri A, Lebel D, Bussièrès JF. A pilot study of bar codes in a Canadian hospital. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2011;64:257-61.	2011	4	2	Services
Huet E, Leroux T, Bussièrès JF. Perspectives sur l'attention, les interruptions et le bruit en pratique pharmaceutique. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2011;64:275-82.	2011	3	1	Services
Bussièrès JF, Chiveri A, Lebel D. Perspective sur les ruptures d'approvisionnement de médicaments en établissement de santé de 2006 à 2010. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2011;64:426-35.	2011	3	2	Gestion
Lemire B, Mousseau K, Wong A, He EY. Réflexions sur la délégation de la vérification contenant-contenu dans un centre hospitalier universitaire. <i>Pharmactuel</i> 2011;44:48-52.	2011	4	4	Services
Raimbault M, Bussièrès JF, Lebel D. Réflexion sur les interruptions dans le circuit du médicament et leurs retombées. <i>Pharmactuel</i> 2011;44:53-9.	2011	3	2	Services
Bussièrès JF, Tanguay C, Lefebvre P. Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissements de santé 2009-2010. <i>Pharmactuel</i> 2011;44:122-52.	2011	3	2	Soins, services, enseignement, gestion et Recherche
Parent M. Perception de la formation en évaluation physique par les pharmaciens des centres hospitaliers universitaires de Québec. <i>Pharmactuel</i> 2011;44:184-9.	2011	1	1	Enseignement
Couture I, Blanchet M, Moreau Drancourt 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. <i>Pharmactuel</i> 2011;44:210-6.	2011	3	3	Services
Beaulieu M, Chaussé S, Landry S, Madore P. L'implantation de l'approche Lean : le cas de la pharmacie de l'Hôpital Fleurimont au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. <i>Pharmactuel</i> 2011;44:217-20.	2011	4	1	Services
Ferland G, Goyer I, Lebel D, Bussièrès JF. Perspective sur l'utilisation de la vidéo pour la formation des professionnels de la santé. <i>Pharmactuel</i> 2011;44:277-82.	2011	4	4	Enseignement
Huet E, Atkinson S, Rocheleau L, Bussièrès JF. Des audits en guise de soutien à la préparation d'une visite d'Agrément Canada. <i>Pharmactuel</i> 2011;44:283-90.	2011	4	2	Services
Koolen C, Dupont I, Hamel C. Évaluation de la conformité des ordonnances par rapport aux règles d'émission des ordonnances au CSSS La Pomeraiie. <i>Pharmactuel</i> 2011;44:291-6.	2011	3	3	Services
Laliberté MC, Perreault S, Damestoy N, Lalonde L. The role of community pharmacists in the prevention and management of osteoporosis and the risk of falls: results of a cross-sectional study and qualitative interviews. <i>Osteoporos Int</i> 2013;24:1803-15.	2012	4	3	Soins
Verret L, Couturier J, Rozon A, Saudrais-Janecek S, St-Onge A, Nguyen A et coll. Impact of a pharmacist-led warfarin self-management program on quality of life and anticoagulation control: a randomized trial. <i>Pharmacotherapy</i> 2012;32:871-9. doi:10.1002/j.1875-9114.2012.01116. Erratum in: <i>Pharmacotherapy</i> . 2013;33:464.	2012	10	8	Soins
Perreault MM, Thiboutot Z, Burry LD, Rose L, Kanji S, LeBlanc JM et coll. Canadian survey of critical care pharmacists' views and involvement in clinical research. <i>Ann Pharmacother</i> 2012;46:1167-73.	2012	8	3	Recherche clinique

Références complètes	Année de publication	Nombre d'auteurs total	Nombre d'auteurs pharmaciens inscrits à l'Ordre du Québec	Axe
Laliberté MC, Perreault S, Damestoy N, Lalonde L. Ideal and actual involvement of community pharmacists in health promotion and prevention: a cross-sectional study in Quebec, Canada. BMC Public Health 2012 ;15:12:192.	2012	4	3	Soins
Lalonde L, Goudreau J, Hudon É, Lussier MT, Duhamel F, Bélanger D et coll. Group for TRANSIT to Best Practices in Cardiovascular Disease Prevention in Primary Care. Priorities for action to improve cardiovascular preventive care of patients with multimorbid conditions in primary care—a participatory action research project. Fam Pract 2012;29:733-41.	2012	8	7	Soins
Bussièrès JF, Tanguay C, Touzin K, Langlois E, Lefebvre M. Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals. Can J Hosp Pharm 2012;65:428-35.	2012	5	1	Gestion
Guérin A, Tanguay C, Lebel D, Bussièrès JF. Création d'une grille d'autoévaluation du soutien pharmaceutique aux essais cliniques. Can J Hosp Pharm 2012; 65:450–7.	2012	4	2	Recherche
Barthélémy I, Bussièrès JF, Lebel D, Gaudreault P, Prot-Labarthe S, Bourdon O. Drug shortages: what does france do better than Canada? Can J Hosp Pharm 2012;65:406-7.	2012	6	2	Gestion
Ghenadenik A, Rochais E, Atkinson S, Bussièrès JF. Potential risks associated with medication administration, as identified by simple tools and observations. Can J Hosp Pharm 2012;65:300-7.	2012	4	2	Soins
Barthélémy I, Rocheleau L, Vaillancourt R, Bussièrès JF. Étude observationnelle comparative des systèmes d'agrément en Amérique du Nord et en Europe. Can J Hosp Pharm 2012;65:308-16.	2012	4	2	Gestion
Penfornis S, Bédard P, Bailey B, Bussièrès JF. Conformité des bilans comparatifs des médicaments à l'admission transmis au département de pharmacie par télécopieur. Can J Hosp Pharm 2012;65:216-22.	2012	4	2	Services
Hébert G, Tremblay MÉ, Tanguay C, Bussièrès JF. Perspectives sur les possibilités de publications pharmaceutiques au Canada Can J Hosp Pharm 2012;65:234-5.	2012	4	1	Recherche
Bussièrès JF, Lebel D, Bailey B. Vie professionnelle et médias sociaux : le cas de l'URPP. Can J Hosp Pharm 2012;65:235-7.	2012	3	2	Gestion
Lachaine J, Beauchemin C. Economic evaluation of dexmedetomidine relative to midazolam for sedation in the intensive care unit. Can J Hosp Pharm 2012;65:103-10.	2012	2	2	Soins
Renet S, Rochais E, Tanguay C, Hall KW, Bussièrès JF. Prioritizing pharmaceutical activities: a simulation exercise. Can J Hosp Pharm 2012;65:119-24.	2012	5	1	Gestion
Tseng A, Foisy M, Hughes CA, Kelly D, Chan S, Dayneka N et coll. Role of the Pharmacist in Caring for Patients with HIV/AIDS: Clinical Practice Guidelines. Can J Hosp Pharm 2012;65:125-45.	2012	19	1	Soins
Ottino G, Lebel D, Bussièrès JF. Drug shortages in health care institutions: perspectives in early 2012. Can J Hosp Pharm 2012;65:151-2.	2012	3	2	Services
Ottino G, Lebel D, Bussièrès JF, Bourdon O. Gestion des ruptures d'approvisionnement de médicaments : perspectives en France, aux États-Unis et au Canada. Can J Hosp Pharm 2012;65:37-42.	2012	4	2	Services
Tétreault A, Dupont I, Hamel C. Interventions sur la non-conformité des ordonnances effectuées par le département de pharmacie : efficaces ou pas? Pharmactuel 2012;45:14-23.	2012	3	2	Services
Renet S, Tanguay C, Verret L, Hall K, Bussièrès JF. Processus décisionnel relatif aux activités pharmaceutiques : simulation avec des pharmaciens Gestionnaires en pharmacie au Québec. Pharmactuel 2012;45:54-9.	2012	5	2	Soins, services, enseignement, gestion et Recherche
Grenier L. Bilan comparatif des médicaments : Projet-pilote d'implantation aux Soins à domicile. Pharmactuel 2012;45:119-27.	2012	1	1	Services
Guérin A, Tanguay C, Lebel D, Bussièrès JF. Assurer la protection des renseignements personnels en Recherche dans les départements de pharmacie. Pharmactuel 2012;45:128-31.	2012	4	2	Recherche
Marcoux C, Blanchet M. Utilisation des bilans comparatifs des médicaments en tant que prescription de départ. Pharmactuel 2012;45:192-201.	2012	2	2	Services
Tourel J, Delage E, Forest JM, Therrien R, Bussièrès JF. Certification de salles et d'enceintes de préparation en pharmacie – l'expérience d'un CHU. Pharmactuel 2012;45:202-6.	2012	5	3	Services
Ottino G, Lebel D, Bussièrès JF. Perspective face aux causes des ruptures d'approvisionnement de médicaments. Pharmactuel 2012;45:207-12.	2012	3	2	Gestion

Références complètes	Année de publication	Nombre d'auteurs total	Nombre d'auteurs pharmaciens inscrits à l'Ordre du Québec	Axe
Thibault M, Lebel B, Robert M, Bussièrès JF. Développement d'un cours en pharmacologie pour les résidents en pédiatrie. <i>Pharmactuel</i> 2012;45:237-45.	2012	4	3	Enseignement
Closon A, Wilmotte L, Collard R, Bussièrès JF. Formation universitaire en pratique hospitalière et pratique pharmaceutique hospitalière : comparaison entre la Belgique francophone et le Québec. <i>Pharmactuel</i> 2012;45:268-76.	2012	4	1	Enseignement
Barthélémy I, Khvan Y, Ly T, Atkinson S, Bussièrès JF. Évaluation de la conformité des lieux de stockage de médicaments à l'unité de Soins : une étude pilote. <i>Pharmactuel</i> 2012;45:277-81.	2012	5	2	Services
Beauchesne MF, Bercier D, Julien-Baker F, Lalonde L, Boileau R, Blais L. Community Pharmacy—Based Medication Assessment Program for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>CPJ</i> 2012; 145:70-1.	2012	6	4	Soins
Sauvageau C, Dubé E, Bradet R, Mondor M, Lavoie F, Moisan J. Immunization Services offered in Québec (Canada) pharmacies. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2013;19:9.	2013	6	1	Soins
Guérin A, Caron E, Lebel D, Bussièrès JF. Before-and-After Study of Interruptions in a Pharmacy Department. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2013;66:8-12.	2013	4	3	Services
Rochais É, Atkinson S, Bussièrès JF. Nursing perception of the impact of medication carts on patient safety and ergonomics in a teaching health care center. <i>J Pharm Pract</i> 2013;26:131-7.	2013	3	2	Services
Nguyen C, Côté J, Lebel D, Caron E, Genest C, Mallet M et coll. The AMÉLIE project: failure mode, effects and criticality analysis: a model to evaluate the nurse medication administration process on the floor. <i>J Eval Clin Pract</i> 2013;19:192-9.	2013	8	5	Services
Barthélémy I, Bussièrès JF. Un an après la crise des pénuries de médicaments Sandoz : peu d'avancées. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2013;66:257-62.	2013	2	1	Gestion
Guérin A, Valiquette JR, Lebel D, Bussièrès JF. Barrières relatives aux changements en pharmacie : perspective d'étudiants canadiens en pharmacie. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2013;66:198-201.	2013	4	2	Services
Barthélémy I, Lebel D, Bussièrès JF. Quel avenir pour les données portant sur les ruptures d'approvisionnement de médicaments déclarées sur les sites web de surveillance? <i>Can J Hosp Pharm</i> 2013;66:135-6.	2013	3	2	Gestion
Barthélémy I, Lebel D, Bussièrès JF. Drug shortages in health care institutions: perspectives in early 2013. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2013;66:39-40.	2013	3	2	Gestion
Barthélémy I, Khvan Y, Ly T, Atkinson S, Lebel D, Bussièrès JF. Availability of drug samples in hospitals: opportunity or threat? <i>Can J Hosp Pharm</i> 2013;66:40-1.	2013	6	3	Gestion
Tanguay C, Lebel D, Bussièrès JF. Le paradis des listes de vérification : le réseau EQUATOR. <i>Can J Hosp Pharm</i> 2013;66:43-4.	2013	3	2	Recherche
Tollec S, Touzin K, Pelletier E, Forest JM. Évaluation visuelle de la compatibilité physique de la naloxone avec d'autres médicaments intraveineux usuels. <i>Pharmactuel</i> 2013;46:16-22.	2013	4	2	Services
Perron J, Gilbert M, Nault V, Beaudoin M, Valiquette L. Optimiser la prescription d'antimicrobiens : une solution informatisée. <i>Pharmactuel</i> 2013;46:40-5.	2013	5	2	Services
Lamarre P. Restructuration d'une clinique d'anticoagulothérapie. <i>Pharmactuel</i> 2013;46:46-8.	2013	1	1	Services
Rhalimi M, Mangerel K. Analyse du risque de fausses-routes en gériatrie : Méthode REMED. <i>Pharmactuel</i> 2013;46:49-53.	2013	2	1	Soins
StAmand S, Dupont I. Votre expérience avec les Soins en collaboration. <i>Pharmactuel</i> 2013;46 :106-11.	2013	2	1	Soins
Bussièrès JF, Tanguay C. Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissement de santé. <i>Pharmactuel</i> 2013;46:112-42.	2013	2	1	Soins, services, enseignement, gestion et Recherche
Doiron A, Lord MC. Implantation d'une approche adaptée à la personne âgée hospitalisée à l'Hôpital de Montmagny. <i>Pharmactuel</i> 2013;46:143-6.	2013	2	1	Services
Hébert J, Laliberté MC, Berbiche J, Martin E, Lalonde L. The willingness of community pharmacists to participate in a practice-based research network <i>CPJ</i> 2013;146:47-54.	2013	5	3	Recherche

Utilisation des pompes volumétriques intelligentes à l'Hôpital Pierre-Boucher

Bianca Déry-Neveu¹, Pharm.D., Diem Vo², B.Sc.Pharm., M.Sc.Pharm., Louise Boucher³, B.Sc.Pharm., M.Sc.Pharm.

¹Candidate au programme de Pharm.D. au moment de la rédaction de l'article, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec)

Canada;

²Pharmacienne, Chef du département de pharmacie, CSSS Pierre-Boucher, Hôpital Pierre-Boucher, Longueuil (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre de santé et de services sociaux Pierre-Boucher, Hôpital Pierre-Boucher, Longueuil (Québec) Canada

Reçu le 30 mai 2015; Accepté après révision le 9 juin 2015

Résumé

Objectif : Évaluer les répercussions des problèmes reliés à l'utilisation des pompes volumétriques intelligentes sur la sécurité des patients, un an et demi après leur implantation à l'Hôpital Pierre-Boucher.

Description du problème : Le niveau d'adhésion du personnel infirmier aux bibliothèques de médicaments des pompes intelligentes est de 41,9 % à l'Hôpital Pierre-Boucher. Cette statistique démontre que les pompes ne sont pas utilisées à leur plein potentiel. Afin d'évaluer concrètement les répercussions de ce faible niveau d'adhésion, nous avons observé pendant une journée comment le personnel infirmier utilisait les pompes intelligentes dans les unités de soins.

Discussion : La journée d'observation a permis de relever 37 contournements de médicaments sur 107 perfusions observées. Les solutés sans additif sont les produits les plus souvent associés à des contournements (59,5 %), suivis des médicaments à haut risque (19 %) et des antibiotiques (13,5 %). La proportion importante de contournements de la bibliothèque durant la perfusion de médicaments à haut risque compromet la sécurité des patients.

Conclusion : Le faible niveau d'adhésion du personnel infirmier à la bibliothèque de médicaments est un problème important en ce qui concerne l'administration des médicaments en toute sécurité. Des mesures seront mises en place afin d'améliorer l'adhésion du personnel infirmier.

Mots clés : Plum A+^{MD}, pompes à perfusion, pompes intelligentes, sécurité

Introduction

Les pompes à perfusion sont couramment utilisées pour administrer les médicaments intraveineux avec plus de précision. Toutefois, ces appareils seraient impliqués dans 35 à 60 % des événements indésirables médicamenteux¹. Les erreurs sont principalement dues à une mauvaise programmation de la pompe, telle qu'une mauvaise entrée de décimales (p. ex. 55 ml/h plutôt que 5,5 ml/h), une touche appuyée par erreur ou trop longtemps (p. ex. 77 ml/h plutôt que 7 ml/h), l'entrée des informations dans la mauvaise case (p. ex. entrée du volume de soluté dans la case de débit) ou une erreur de calcul de dose¹.

Afin de limiter ces erreurs, de nombreux organismes et regroupements d'experts, comme la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux², Agrément Canada³, et l'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada (ISMP)⁴, recommandent l'utilisation de pompes intelligentes. Le logiciel de ces pompes contient une bibliothèque de médicaments avec des limites de débit franchissables

et infranchissables pour chacun des médicaments de la bibliothèque, ce qui permet de détecter des erreurs de débit qui auraient pu être préjudiciables au patient. De plus, ces pompes enregistrent les données de chacune des étapes de programmation pour produire des rapports d'utilisation.

Un problème courant associé à l'implantation de pompes intelligentes est la faible adhésion du personnel infirmier à la bibliothèque de médicaments des pompes. En effet, il est possible de contourner la bibliothèque et de programmer la pompe sans les paramètres de sécurité. Cette option est nécessaire pour pouvoir administrer un médicament qui ne se trouve pas dans la bibliothèque. Ce problème d'adhésion peut expliquer en partie pourquoi la documentation scientifique contient peu de données probantes sur une diminution des erreurs médicamenteuses associées à l'ajout de pompes volumétriques intelligentes. Effectivement, les résultats des études publiées montrent généralement que l'implantation de ces pompes n'entraîne qu'une faible, voire aucune, réduction des erreurs médicales⁵. Toutefois, les études sont peu nombreuses et de faible envergure, et

sont généralement associées à une mauvaise adhésion aux bibliothèques des médicaments⁵. Il est donc raisonnable de penser qu'en augmentant l'adhésion du personnel infirmier, le nombre d'erreurs médicamenteuses pourrait être davantage réduit.

Description du problème associé à l'adoption des pompes intelligentes

L'Hôpital Pierre-Boucher, qui a adopté les pompes intelligentes Plum A+^{MD} en novembre 2012, connaît lui aussi le problème du contournement des bibliothèques de médicaments par le personnel infirmier. Selon le rapport produit pour la période du 16 juin au 16 décembre 2013, le logiciel de sécurité n'a été utilisé que pour 41,9 % des perfusions programmées. La sécurité de ces pompes n'est donc pas utilisée à son plein potentiel et le risque d'erreur reliée au débit de perfusion demeure élevé.

Un audit a été réalisé afin de répondre à trois principaux objectifs : obtenir un portrait plus juste de l'utilisation des pompes intelligentes à l'Hôpital Pierre-Boucher, déterminer quels sont les produits qui font l'objet d'un contournement de la bibliothèque ainsi que les raisons de ce contournement, et évaluer les répercussions réelles des contournements sur la sécurité des perfusions pour les patients.

Résolution du problème

Une journée d'observation de l'utilisation des pompes intelligentes par le personnel infirmier de 17 unités de soins de l'Hôpital Pierre-Boucher a permis de recueillir des informations directement auprès des pompes. Un avis a été envoyé aux gestionnaires responsables de ces unités de soins quelques jours avant la visite pour les en informer. Lors de la journée d'observation, un tableau de collecte de données a permis de noter les informations recueillies, à savoir : numéro de pompe, produit perfusé, bibliothèque de médicaments utilisée, raison du contournement (s'il y a lieu), est-ce le bon médicament sélectionné dans la bibliothèque, concentration, volume et débit. Des infirmières de chacune des unités de soins ont également été interrogées sur l'utilisation des pompes intelligentes dans leur service. La collecte et l'analyse des informations recueillies et des rapports d'utilisation Hospira MedNet^{MD} ont permis d'obtenir un profil d'utilisation plus complet des pompes intelligentes.

La journée d'observation directe a eu lieu le 11 mars 2014. Parmi les 17 unités visitées, 3 (gériatrie, maternité et hémodynamie) n'avaient pas de pompe en fonction au moment de la visite. Au total, 80 pompes et 107 perfusions ont été observées. Sur ces 107 perfusions, un total de 37 contournements du logiciel de sécurité a été observé. Selon nos observations, le niveau d'adhésion aux bibliothèques de médicaments (tableau I) pour l'ensemble de l'hôpital était donc de 65 % pour cette journée.

Produits perfusés lors des contournements

Les solutés sans additif représentent la majorité des produits perfusés sans la protection du logiciel de sécurité (59,5 % de l'ensemble des contournements notés; voir tableau II). Les antibiotiques comptent pour 13,5 % de l'ensemble des contournements observés. Plusieurs produits à haut risque ont également été programmés sans la protection du logiciel

Tableau I. Niveau d'adhésion à la bibliothèque des médicaments en fonction de l'unité de soins cliniques

Unité de soins clinique	Nombre de contournements	Nombre de perfusion	Niveau d'adhésion à la bibliothèque des médicaments (%)
Soins palliatifs	7	7	0
Médecine de jour	2	2	0
Chirurgie d'un jour	1	1	0
Chirurgie	3	4	25
Urgence	6	12	50
Salle de réveil	1	2	50
Unité d'hospitalisation brève	1	3	67
Soins intensifs	9	29	69
Chirurgie	6	23	74
Cardiologie	1	6	83
Unité de débordement	0	1	100
Médecine générale A	0	2	100
Médecine générale B	0	4	100
Oncologie	0	11	100
Total	37	107	65

de sécurité (19 % des contournements observés) : héparine, insuline régulière, époprosténol, midazolam, eptifibatide, et chlorure de potassium 20 mEq/100 ml. Une telle programmation de produits à haut risque représente 6,5 % de toutes les perfusions observées (avec et sans contournement)⁶.

Causes de la non-adhésion à la bibliothèque de médicaments invoquées par les infirmières interrogées lors de la journée d'observation

1. Les infirmières n'ont pas l'habitude d'utiliser la bibliothèque

La bibliothèque de médicaments est facilement contournable et c'est pourquoi plusieurs infirmières l'évitent. Nombre d'entre elles ont expliqué qu'elles préfèrent coller une étiquette avec le nom du produit perfusé sur la pompe plutôt que de sélectionner le produit dans la bibliothèque.

2. Le manque de temps

Le manque de temps a été signalé à plusieurs étapes de la programmation de la pompe. Premièrement, lors de la sélection d'un produit dans la bibliothèque au moment de commencer une perfusion. Ce problème est particulièrement cité pour des médicaments utilisés à des doses intermittentes, comme les antibiotiques. Deuxièmement, pour changer la sélection du produit dans la bibliothèque lorsqu'un nouveau soluté contenant un produit différent du premier est installé. Par exemple, lorsqu'un soluté de NaCl 0,9 % est remplacé par un soluté de NaCl 0,9 % avec KCl 20 mEq. Troisièmement, pour modifier la bibliothèque ou pour ajouter la sélection d'un produit dans la bibliothèque, en cours de perfusion, lorsqu'une pompe change d'unité de soins. Enfin, la position éloignée d'un médicament dans la liste de la bibliothèque peut être un facteur démotivant, étant donné le délai nécessaire pour l'atteindre.

Tableau II. Produits perfusés lors des contournements

Produit perfusé	Nombre de contournements	Nombre de perfusions du produit	Niveau d'adhésion selon le produit (%)	Proportion de tous les contournements (%)
Soluté sans additif	22	57	61	59,5 %
Antibiotiques	5	9	44	13,5 %
KCl 20 mEq/100 ml	2	2	0	5,4 %
Soluté avec KCl	1	8	88	2,7 %
Insuline régulière	1	6	83	2,7 %
Héparine	1	10	90	2,7 %
Ondansétron	1	1	0	2,7 %
Dimenhydrinate	1	3	66	2,7 %
Midazolam	1	1	0	2,7 %
Eptifibatide	1	1	0	2,7 %
Époprosténol	1	1	0	2,7 %

3. Les médicaments ne figurent pas dans la bibliothèque

Plusieurs infirmières ne connaissent pas la démarche à suivre pour demander un changement à la bibliothèque de médicaments, et il n'existe pas de formulaire de demande de changement dans les unités de soins. Les infirmières qui demandent des changements sont donc démotivées par le délai entre leur demande et la modification de la bibliothèque.

4. Pour certains médicaments perfusés, l'utilisation de la bibliothèque n'est pas pertinente

Plusieurs infirmières jugent que la bibliothèque n'est pas nécessaire pour certains produits perfusés, comme les solutés sans additif et les antibiotiques.

5. Le manque de formation

Certaines infirmières ne sont pas à l'aise avec le fonctionnement des pompes et n'utilisent pas la bibliothèque de médicaments.

Discussion

Selon le rapport Hospira MedNet^{MD} produit pour cette journée d'observation, il y a eu 264 programmations de pompes, avec un niveau d'adhésion de 53 %. La différence entre le niveau d'adhésion calculé par le logiciel et celui, surestimé, obtenu après la collecte de données (53 % contre 65 %), est possiblement due à la méthode d'observation utilisée. En effet, l'administration de doses ponctuelles de médicaments, comme les antibiotiques, se fait à des heures précises et sur une courte durée. Puisque l'observation ne se fait pas nécessairement à ce moment-là, il n'est pas possible de noter adéquatement la quantité de ces doses administrées. De plus, selon les commentaires recueillis auprès des infirmières, l'adhésion à la bibliothèque s'avère généralement plus problématique pour ces doses intermittentes que dans le cas des perfusions continues, puisque les doses intermittentes demandent un plus grand nombre de manipulations de la pompe. Les données recueillies confirment cette observation. En effet, seulement 44 % des perfusions d'antibiotiques (4 perfusions sur 9 observées) sont programmées avec des

limites, contrairement à 61 % des perfusions de solutés sans additif à perfusion continue (35 perfusions sur 57 observées).

Les solutés sans additif sont les produits les plus associés à des contournements (59,5 %), suivis des produits à haut risque (19 %) et des antibiotiques (13,5 %). La proportion de contournements associés à la perfusion d'antibiotiques est probablement sous-estimée étant donné la méthode d'observation utilisée, qui ne permettait pas de dénombrer adéquatement la quantité de doses ponctuelles perfusées. Pour ce qui est de la perfusion de produits à haut risque, aucune raison justifiable de contournement, comme des limites inadéquates ou un médicament absent de la bibliothèque, n'a pu être établie.

Les commentaires recueillis lors de la journée d'observation, pour l'ensemble des médicaments à perfuser, ont permis de déterminer deux principales causes du manque d'adhésion aux bibliothèques. La première est que certains produits sont absents de la bibliothèque de médicaments. La deuxième est que les infirmières perçoivent peu d'avantages à utiliser les bibliothèques. De façon générale, celles qui n'utilisent pas les bibliothèques ne semblent pas convaincues de l'avantage qu'elles offrent pour la sécurité de leur patient par rapport à leur pratique habituelle. Elles sont persuadées que la programmation qu'elles font est sécuritaire. Dans cette optique, programmer la pompe avec ou sans le logiciel n'offre pas de sécurité supplémentaire. Au contraire, les infirmières qui pensent que les bibliothèques offrent un réel avantage prennent le temps de programmer le logiciel de façon adéquate, indépendamment de leur charge de travail.

Bien que la documentation scientifique n'ait pas clairement établi un lien entre l'adhésion aux bibliothèques de médicaments et l'efficacité des pompes intelligentes à réduire les erreurs médicamenteuses, les rapports Hospira MedNet^{MD} qui sont produits avec les données de programmation des pompes montrent que le logiciel de sécurité a permis d'éviter plusieurs erreurs potentielles de programmation. Par exemple, un soluté de potassium 20 mEq/1 000 ml a été programmé avec un débit initial de 900 ml/h, alors que la limite supérieure infranchissable programmée est de 150 ml/h. Le débit a été modifié à 80 ml/h après affichage

de l'alerte. On peut donc supposer que, sans la protection du logiciel, un certain nombre d'erreurs peuvent porter atteinte à la sécurité des patients. La mise en place de solutions permettant d'améliorer l'adhésion du personnel infirmier aux bibliothèques de médicaments est donc essentielle à une utilisation des pompes intelligentes à leur plein potentiel.

Plusieurs solutions sont proposées pour améliorer une telle adhésion :

- Créer un réseau de rétroaction.
- Divulguer les rapports d'utilisation des pompes au sein de l'hôpital pour sensibiliser le personnel infirmier⁷⁻⁹.
- Offrir une formation continue sur les pompes, principalement sur les méthodes de programmation, l'importance d'utiliser la bibliothèque pour prévenir les erreurs et les considérations légales de la non-adhésion aux bibliothèques^{1,3,7,9,10}.
- Adapter les bibliothèques aux besoins des unités de soins et les mettre à jour régulièrement^{7,9}.
- Standardiser les concentrations et les méthodes d'administration des produits intraveineux^{1,8,9}.

Conclusion

À la suite de la journée d'observation, l'Hôpital Pierre-Boucher a mis en place un plan d'action afin d'augmenter l'adhésion du personnel infirmier à la bibliothèque des médicaments. Ce plan d'action comprend des interventions ciblant trois principaux objectifs et visant différents intervenants.

Le premier objectif est de rappeler au personnel infirmier l'obligation d'utiliser de façon adéquate le logiciel de sécurité. Il est sous la responsabilité de la direction des soins

infirmiers, de la conseillère à la gestion des risques et de la pharmacie. Parmi les actions qui seront mises en place pour atteindre cet objectif, on retrouve notamment le fait d'offrir une formation continue sur les pompes et de standardiser les procédures.

Le deuxième objectif est d'optimiser l'utilisation du logiciel de sécurité des pompes ainsi que la production de rapports. Il est assuré par les membres du sous-comité des pompes intelligentes et les coordonnateurs des unités de soins. Cet objectif permettra donc de créer un réseau de rétroaction au sein de l'hôpital.

Enfin, le troisième objectif est de répondre aux demandes de mises à jour des bibliothèques de médicaments. Il est sous la responsabilité de la pharmacie.

Cette étude permet de renforcer le principe qu'une technologie ne peut à elle seule résoudre tous les problèmes. L'implantation d'une technologie, même de pointe, doit absolument être accompagnée d'un programme comprenant une formation, une rétroaction et une harmonisation des pratiques cliniques, pour pouvoir en tirer le maximum de bienfaits.

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. Healthcare Human Factors Group. Smart medication delivery systems: Infusion pumps. [en ligne] http://www.ehealthinnovation.org/files/SmartMedicationDeliverySystems_FullReport.pdf (site visité le 5 mars 2014).
2. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Pharmaciens d'hôpitaux : Un document d'information sur l'amélioration de la qualité et de la sécurité d'utilisation des médicaments (2010). [en ligne] http://www.cshp.ca/dms/dmsView/1_IP_Enhancing_Quality_2010_FR_Final%282%29.pdf (site visité le 5 mars 2014).
3. Agrément Canada. Required Organizational Practices Handbook 2014. [en ligne] <https://www accreditation.ca/sites/default/files/rop-handbook-2014-en.pdf> (site visité le 12 mars 2014).
4. ISMP. Effective approaches to standardization and implementation of smart pump technology: a continuing education program for pharmacists and nurses. [en ligne] <https://www.ismp.org/prof development/SmartPumpTechnologyforwebce.pdf> (site visité le 5 mars 2014).
5. Shekelle PG, Wachter RM, Pronovost PJ, Schoelles K, McDonald KM, Dy SM et coll. Making Health Care Safer II: An update critical analysis of the evidence for patient safety practices. AHRQ Publication no 211 (mars 2013) 48-53 [en ligne]. www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/ptsafetyuptp.html (site visité le 5 mars 2014).
6. ISMP. ISMP's List of High-Alert Medications. [en ligne] <https://www.ismp.org/tools/high alertmedications.pdf> (site visité le 5 mars 2014).
7. Breland BD. Continuous quality improvement using intelligent infusion pump data analysis. Am J Health Syst Pharm 2010;67:1446-55.
8. Markarian AS, Cohen E. L'implantation d'un système de pompes intelligentes. Pharmactuel 2010;43:43-8.
9. ISMP. Proceedings from the ISMP summit on the use of smart infusion pumps: guidelines for safe implementation and use. [en ligne] <https://www.ismp.org/Tools/guidelines/smartpumps/comments/printerVersion.pdf> (site visité le 6 mars 2014).
10. Santé Canada. Avis aux hôpitaux – Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant les pompes à perfusion. Dans Canadiens en santé. [en ligne] <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2004/14266a-fra.php> (site visité le 12 mars 2014).

Abstract

Objective: To assess the impact of the problems associated with the use of smart volumetric pumps on patient safety a year and a half after their introduction at Hôpital Pierre-Boucher.

Description of problem: The level of smart pump drug library compliance at Hôpital Pierre-Boucher is 41.9%, meaning that these pumps are not being used to their full potential. To assess the impact of this low level of compliance, a smart pump observation day was held in the different care units.

Discussion: Of the 107 infusions that were checked on the smart pump observation day, there were 37 bypasses. There were 59.5% involving solutions with no additives, 19% high-risk medications, and 13.5% antibiotics. A large proportion of drug library bypasses involve high-risk medications, which compromises patient safety.

Conclusion: The low level of drug library compliance is a major issue in terms of drug administration safety. Measures will be instituted to improve the nursing staff's compliance.

Keywords: Infusion pumps, safety, smart pumps

Quels sont les facteurs de risque et la prise en charge d'une fracture sous bisphosphonate?

Joëlle Flamand-Villeneuve^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacienne, Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Québec (Québec) Canada;

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

Reçu le 21 janvier 2015; Accepté après révision le 19 mai 2015

Exposé de la question

Mise en situation : Après avoir chuté de sa hauteur, une patiente âgée de 83 ans est admise à l'unité de courte durée gériatrique en raison d'une fracture de la hanche. Elle souffre d'hypertension, de maladie cardiovasculaire athérosclérotique stable, de dyslipidémie, de diabète et d'insomnie. De plus, elle a déjà reçu un diagnostic d'ostéoporose et reçoit de l'alendronate 70 mg une fois par semaine, du calcium 500 mg deux fois par jour et de la vitamine D₃ 400 unités une fois par jour depuis 2 ans. Elle prend également de l'aspirine, de l'amlodipine, de la doxazosine, du glyburide, de la metformine, de l'atorvastatine et du bromazépam. Quel traitement ostéoporotique doit-on lui prescrire suite à cette fracture sous bisphosphonate?

Bien que les bisphosphonates permettent de réduire de manière efficace l'incidence des fractures ostéoporotiques, la survenue d'une fracture au cours d'un tel traitement n'est pas un événement si rare. En effet, la fréquence annuelle de fracture sous bisphosphonates se situe entre 4 et 10 %^{1,2}. La connaissance des facteurs de risque d'une mauvaise réponse aux bisphosphonates et de l'efficacité comparative des traitements alternatifs revêt donc une grande importance.

Réponse à la question

L'inobservance au traitement est la principale cause de récurrence de fracture sous bisphosphonates. La fréquence annuelle de fracture est de 5,1 % si un patient renouvelle moins de 50 % de ses doses de bisphosphonates, comparativement à 3,8 % si le patient renouvelle plus de 80 % de ses doses³. Une méta-analyse portant sur plus de 170 000 patients suivis entre un an et deux ans et demi démontre que, pour les personnes faisant preuve d'une mauvaise adhésion au traitement médicamenteux, le risque de fracture vertébrale, de la hanche, et non vertébrale augmente respectivement de 43 %, de 28 % et de 16 %⁴. Ces données sont d'autant plus préoccupantes qu'environ la moitié des patients sous bisphosphonates oraux cessent de prendre leur traitement après six mois⁵. Bien que la mauvaise adhésion d'un patient à un traitement médicamenteux puisse être liée à un régime posologique

complexe ou à des oublis involontaires, il semble qu'environ 70 % des cas d'inobservance soient intentionnels⁶. Lors de la prescription d'un nouveau médicament, plusieurs patients procèdent à une analyse implicite du rapport risques/bénéfices, selon leurs connaissances et leurs croyances personnelles, pour déterminer s'ils suivront ou non le traitement⁶. Étant donné qu'une mauvaise adhésion au traitement a des répercussions majeures sur la fréquence des cas de fracture, le rôle d'enseignement et de vulgarisation du pharmacien est primordial. La présence d'une condition médicale susceptible de perturber l'absorption orale des bisphosphonates, comme une chirurgie malabsorptive, une maladie céliaque ou un trouble de la motilité gastrique, peut également mener à un échec thérapeutique⁷. Dans ces situations, il faut privilégier l'utilisation d'un médicament que l'on peut administrer par voie parentérale.

La carence en vitamine D est un autre facteur de risque important d'une mauvaise réponse aux bisphosphonates. Les patients qui possèdent un taux de vitamine D inférieur à 75 nmol/l sont quatre fois plus susceptibles de répondre de manière inadéquate aux bisphosphonates^{8,9}. Un dosage de la vitamine D est donc recommandé d'emblée avant l'instauration d'un traitement pharmacologique contre l'ostéoporose¹⁰. La mesure du taux sérique de vitamine D permet de détecter une carence (taux inférieur à 25 nmol/l), une insuffisance (taux compris entre 25 et 50 nmol/l) ou une suffisance (effet neutre sur le métabolisme osseux) (taux compris entre 50 et 75 nmol/l) en cette vitamine; un taux supérieur à 75 nmol/l représente l'objectif souhaité pour observer des effets positifs sur la santé (diminution des fractures, des chutes et des décès)¹¹. Malgré la prise de suppléments de vitamine D, certains patients ont un taux sérique de vitamine D inférieur à l'objectif recommandé. Lorsqu'un patient refait une fracture sous bisphosphonate, un dosage de la vitamine D, associé à une majoration éventuelle de la dose de vitamine D, est donc de rigueur. Selon Ostéoporose Canada, les patients d'un âge égal ou supérieur à 50 ans qui présentent un risque modéré ou élevé d'ostéoporose doivent recevoir une dose quotidienne minimale de 800 unités de vitamine D₃; cette dose peut aller jusqu'à 2 000 unités sans nécessiter de suivi particulier¹⁰. Si un patient ayant subi une fracture

récente sous bisphosphonates possède un très faible taux de vitamine D, une dose de charge de vitamine D peut être envisagée (p. ex. vitamine D₃, 10 000 unités 1 fois par jour pendant 1 mois, ou 50 000 unités 1 fois par semaine pendant 1 à 3 mois)^{12,13}. Bien que ces doses semblent sécuritaires et efficaces pour augmenter les taux de vitamine D, aucune étude à ce jour ne démontre la supériorité clinique de ces schémas posologiques pour prévenir de nouvelles fractures. Il faut noter qu'une forte dose annuelle de vitamine D (300 000 à 500 000 UI) administrée en une seule prise a été associée à une augmentation du risque de fractures^{14,15}.

Par ailleurs, la récurrence de fracture sous bisphosphonates peut être révélatrice d'une maladie osseuse sous-jacente, telle que l'hyperparathyroïdie, l'ostéomalacie, l'os adynamique, les métastases osseuses, le myélome multiple, etc.¹⁶. En plus de ne pas être efficaces pour traiter ces maladies osseuses, les bisphosphonates peuvent aggraver certains de ces problèmes¹⁷. Face à l'échec d'un traitement aux bisphosphonates, les professionnels de la santé doivent donc s'assurer que le patient ne souffre pas d'un nouveau trouble médical.

Il existerait d'autres facteurs de risque d'un échec thérapeutique des bisphosphonates. Une étude échelonnée sur un an a observé 21 385 nouveaux utilisateurs de bisphosphonates faisant preuve d'une bonne adhésion médicamenteuse (renouvellement de médicaments supérieur ou égal à 80 %). Cette étude a mis en évidence plusieurs facteurs de risque statistiquement significatifs de fracture sous bisphosphonates, à savoir la carence en vitamine D (risque relatif [RR] : 2,69), la présence d'une fracture ancienne ou récente (RR respectif : 1,75 et 2,49), la prise d'un inhibiteur de la pompe à proton (IPP) (RR : 1,22), l'âge supérieur à 80 ans (RR : 2,5), la présence d'un faible indice de masse corporelle (IMC) (RR : 2,11) et la présence d'arthrite inflammatoire (RR : 1,46)¹. Bien que certains de ces facteurs de risque ne soient pas modifiables, d'autres sont réversibles – comme l'hypovitaminose D, le faible IMC et la prise d'IPP – et pourraient représenter une cible thérapeutique intéressante en cas de récurrence de fracture sous bisphosphonate.

Une étude prospective sur trois ans comprenant 97 femmes post-ménopausées (âge moyen : 64 ans) a tenté d'établir les facteurs associés à une réponse inadéquate aux bisphosphonates, définie comme étant la présence d'au moins deux fractures de fragilité ou la diminution importante de la densité minérale osseuse (DMO)¹⁸. Les participantes à l'étude avaient toutes un diagnostic d'ostéoporose primaire, un taux de vitamine D supérieur à 75 nmol/l au début et à la fin de l'étude, ainsi qu'une adhésion au traitement supérieure à 80 %. Au terme de l'étude, 25,8 % des patientes ont été reconnues comme ne répondant pas au traitement. Les deux groupes (présence ou absence de réponse au traitement) ne présentaient aucune différence significative quant aux paramètres suivants : âge, nombre de chutes, type de bisphosphonate, prise d'IPP, IMC, antécédents familiaux de fracture, score sur l'échelle FRAX. Les seuls facteurs de risque d'un échec thérapeutique étaient le tabagisme (défini comme une consommation égale ou supérieure à 5 cigarettes par jour ou 10 paquets-année [PA]) et un taux de base de phosphatase alcaline $\geq 66,5$ U/l. Il est cependant important

de noter qu'aucun signe clinique de fracture n'a été observé pendant l'étude : toutes les fractures diagnostiquées étaient asymptomatiques. Par conséquent, la comparaison des résultats obtenus avec ceux d'autres études similaires est difficile. Tout compte fait, les résultats des diverses études sont conflictuels et divergent quant à l'existence d'autres facteurs de risque de fracture sous bisphosphonates. Toutefois, les interventions visant à restreindre l'utilisation de médicaments susceptibles d'aggraver l'ostéoporose (cortisone, anticonvulsifs, antiacides à base d'aluminium, prise d'héparine pendant plus d'un mois, etc.), de même que la promotion de l'arrêt tabagique et d'une consommation modérée d'alcool et de café, sont à préconiser lors d'une fracture de fragilisation. Le dépistage des facteurs de risque de chute (par exemple la prise de médicaments anticholinergiques ou sédatifs, l'hypotension orthostatique [HTO], la dénutrition, l'anxiété, la faiblesse musculaire) est également important.¹⁹ La mise en place d'un programme d'exercice et de réadaptation physique, associée à un régime nutritionnel adéquat, est également à privilégier²⁰.

Mise en situation : La patiente reçoit ses médicaments dans un pilulier et dit prendre son alendronate à jeun toutes les semaines. Elle prend également son calcium et sa vitamine D de façon régulière. Son mari nous confirme son adhésion exemplaire au traitement. Elle déclare ne pas fumer et ne consommer qu'occasionnellement de l'alcool. Elle prend du pantoprazole depuis très longtemps, sans manifester de symptômes de dyspepsie depuis plusieurs années. Elle est souvent étourdie quand elle passe à la position verticale et voit parfois des points noirs. De plus, elle déclare avoir souvent une glycémie très basse.

Y a-t-il avantage à changer de traitement à la suite d'une fracture sous bisphosphonate? Aucune étude n'évalue directement cette question, et aucune ligne directrice n'émet de recommandation à ce sujet. Il faut donc tenter d'analyser les données probantes sur l'efficacité comparative des différentes molécules. Il faut noter que cet article ne discutera pas de l'hormonothérapie, réservée aux femmes pré-ménopausées avec des symptômes vasomoteurs, ainsi que de la calcitonine par voie inhalée, désormais retirée du marché.

Une étude de cohorte regroupant les dossiers de 41 135 bénéficiaires de Medicare a comparé la fréquence de fractures non vertébrales sous alendronate, risédronate ou raloxifène²¹. Après un an de traitement, il n'y avait aucune différence significative quant au risque de fracture entre ces trois groupes. Cependant, les patients sous raloxifène qui avaient un antécédent de fracture étaient plus susceptibles d'avoir une fracture non vertébrale que les patients sous bisphosphonates. Dans l'étude MORE, qui comprenait 6 828 femmes âgées de 60 à 80 ans, le raloxifène a permis une réduction du risque de fracture vertébrale, mais il n'a pas démontré de bénéfices dans la prévention des fractures non vertébrales²². De plus, après trois ans de traitement, la prise de raloxifène a augmenté le risque de thrombose veineuse profonde de 3 fois, et celui d'embolie pulmonaire de 4,5 fois, par rapport à la prise d'un placebo. Étant donné son efficacité limitée et son profil d'innocuité préoccupant, le raloxifène ne constitue pas une bonne option thérapeutique pour un patient qui refait une fracture sous bisphosphonates.

L'étude randomisée et à double insu FACT, menée auprès de 1 053 patients pendant un an, a comparé l'efficacité d'une dose hebdomadaire unique d'alendronate (70 mg une fois par semaine) et de risédronate (35 mg une fois par semaine)²³. La DMO a davantage augmenté pour les patients sous alendronate que pour ceux sous risédronate ($p < 0,001$). De plus, les taux des marqueurs de résorption osseuse ont davantage diminué dans le groupe sous alendronate ($p < 0,001$). L'étude n'a cependant pas évalué la fréquence de fracture.

L'étude rétrospective REAL, quant à elle, a comparé les dossiers de 21 615 patients sous alendronate (35 ou 70 mg une fois par semaine) à ceux de 12 215 patients sous risédronate (35 mg une fois par semaine) pendant environ 7 mois²⁴. Après un an de traitement, la fréquence des fractures non vertébrales (RR 0,82; $p = 0,03$) et des fractures de la hanche (RR 0,57; $p = 0,01$) était moins importante dans le groupe sous risédronate. Cependant, le nombre nécessaire à traiter (NNT) pour prévenir une fracture était élevé (333 pour une fracture non vertébrale, et 476 pour une fracture de la hanche). De plus, la dose d'alendronate utilisée n'était pas optimale (entre 35 et 70 mg), ce qui diminue la validité externe de l'étude. Bien que ces études ne permettent pas de tirer des conclusions quant à l'efficacité comparative de l'alendronate et du risédronate, elles démontrent malgré tout que ces deux molécules possèdent une puissance clinique similaire.

L'acide zolédronique est un bisphosphonate qui présente une capacité d'inhibition de la résorption osseuse supérieure à celle des bisphosphonates oraux²⁵. En effet, il possède une plus grande affinité de liaison avec la matrice osseuse, une capacité accrue d'inhibition de la farnesyl pyrophosphate (FPP) synthase des ostéoclastes, de même qu'une durée d'action prolongée après l'administration d'une dose unique²⁵. Une étude menée auprès de 69 patients a comparé l'effet inhibiteur de l'acide zolédronique (5 mg intraveineux) à celui de l'alendronate (70 mg une fois par semaine) sur les marqueurs de résorption osseuse²⁶. Après une semaine de traitement, l'effet inhibiteur de l'acide zolédronique était supérieur à celui de l'alendronate, et cette supériorité s'est maintenue tout au long des 24 semaines de l'étude pour la majorité des marqueurs étudiés. L'acide zolédronique inhibe donc les marqueurs de résorption osseuse plus rapidement et plus efficacement que l'alendronate. De plus, la simplicité du régime posologique de l'acide zolédronique (une seule dose annuelle intraveineuse de 5 mg), associée

à une excellente biodisponibilité (100 %) de la molécule, font de ce médicament le traitement préconisé dans les cas d'inobservance ou de prise inadéquate du traitement par voie orale. Cependant, aucune étude comparative ne permet de conclure à la supériorité clinique de cet agent par rapport aux autres molécules.

Le dénosumab constitue une autre option thérapeutique lors de l'échec du traitement aux bisphosphonates. L'étude DECIDE a comparé l'effet du dénosumab et de l'alendronate sur l'augmentation de la DMO pour 1 189 femmes post-ménopausées²⁷. Après 12 mois de traitement, la DMO de tous les sites osseux étudiés (hanche, col fémoral, colonne vertébrale, trochanter, radius distal) était plus augmentée pour le groupe prenant du dénosumab que pour le groupe prenant de l'alendronate ($p < 0,0002$). Le nadir de la résorption osseuse a été observé après un mois de traitement dans le groupe sous dénosumab, comparativement à trois mois dans le groupe sous alendronate. L'étude STAND a porté sur 504 femmes post-ménopausées ayant reçu 6 mois de traitement à l'alendronate. Pendant les 12 mois qui ont suivi, les femmes ont soit continué à prendre de l'alendronate, soit changé de médicament pour prendre du dénosumab²⁸. Le remplacement de l'alendronate par le dénosumab a conduit à une légère augmentation de la DMO (1,9 % pour le groupe dénosumab, comparativement à 1,05 % pour le groupe alendronate [$p < 0,0001$]). D'autre part, certaines données démontrent une action accrue du dénosumab sur la DMO de l'os cortical comparativement aux bisphosphonates²⁹. Le dénosumab permettrait donc théoriquement de mieux prévenir les fractures non vertébrales par rapport aux bisphosphonates, mais aucune étude ne permet de vérifier cette hypothèse.

La téraparatide, un analogue de la parathormone stimulant la production des ostéoblastes, est un traitement réservé aux cas graves d'ostéoporose fracturaire ou d'échec thérapeutique des bisphosphonates. L'étude EUROFORS a évalué l'efficacité d'une dose sous-cutanée de 20 µg de téraparatide une fois par jour pour des femmes post-ménopausées n'ayant pas répondu à un traitement ostéoporotique antérieur³⁰. La téraparatide a permis d'augmenter la DMO vertébrale de 6,2 % après un an de traitement ($n = 421$, $p < 0,001$), et la DMO coxale de 2,3 % après deux ans de traitement ($n = 285$, $p < 0,001$)^{30,31}. La combinaison de la téraparatide avec des molécules inhibant la résorption osseuse a été étudiée afin d'évaluer si une synergie médicamenteuse était possible. L'association d'alendronate à la téraparatide a produit des résultats contradictoires, mais pour la plupart négatifs³²⁻³⁵. Une étude d'un an portant sur 421 femmes post-ménopausées a comparé l'efficacité de la téraparatide et de l'acide zolédronique, seuls ou en association. Les résultats de cette étude ont démontré que l'ajout de l'acide zolédronique à la téraparatide a permis une augmentation de la DMO coxale ($p < 0,01$), mais aucun bénéfice n'a été observé pour la DMO vertébrale³⁶. Finalement, l'étude DATA, menée auprès de 94 femmes post-ménopausées, a comparé l'efficacité de la téraparatide et du dénosumab, seuls ou en association, pour augmenter la DMO³⁷. Après 12 mois de traitement, l'association des deux molécules a permis une plus grande augmentation de la DMO des sites vertébraux et non vertébraux que chaque agent seul ($p < 0,001$). Bien que ces résultats soient intéressants,

Tableau I. Facteurs de risque d'échec d'un traitement aux bisphosphonates par voie orale

Facteurs CONNUS	Facteurs POSSIBLES
• Inobservance • Malabsorption • Hypovitaminose D • Présence d'une maladie osseuse sous-jacente	• Faible poids • Prise d'IPP • Âge avancé • Antécédents de fracture • Présence d'arthrite inflammatoire • Tabagisme • Niveau de phosphatase alcaline $\geq 66,5$ U/l

Abréviations : IPP : inhibiteur de la pompe à proton

d'autres études de plus grande envergure sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'une association médicamenteuse. À la suite de l'augmentation du nombre de cas d'ostéosarcomes dans des études faites sur des rats (réalisées avec des doses élevées et administrées pendant une longue période), la tériparatide est contre-indiquée pour les patients susceptibles de contracter des cancers osseux (p. ex. maladie de Paget, radiothérapie) et son utilisation est recommandée pour un maximum de deux ans de traitement³⁸. Ce médicament peut donc constituer une solution thérapeutique temporaire à un échec du traitement aux bisphosphonates, mais il doit être remplacé par un autre agent au terme de son utilisation. De plus, le coût très élevé de ce médicament, de même que la nécessité d'administrer une injection sous-cutanée une fois par jour, doivent être pris en considération avant de commencer cette médication.

Mise en situation : La dose de vitamine D que prenait la patiente était en deçà des recommandations d'Ostéoporose Canada. Un dosage de la vitamine D a donc été fait, et la dose de vitamine D majorée. Le pantoprazole a été retiré graduellement sur un mois afin d'éviter l'acidité rebond. Un diagnostic d'hypotension orthostatique (HTO) a été posé, ce qui a entraîné le retrait de la doxazosine et la réduction de moitié de la dose d'amlodipine. Le glyburide a été remplacé par de la saxagliptine, et le bromazépam par de l'oxazepam. En ce qui concerne l'ostéoporose, l'équipe traitante a d'abord envisagé un changement de médicament pour le dénosumab, avant de choisir de poursuivre l'alendronate, puisqu'il a été possible de reconnaître et de corriger deux facteurs de risque d'échec thérapeutique (l'hypovitaminose D et la prise d'un IPP), de même que trois facteurs de risque de chute

(l'HTO, l'hypoglycémie et la prise d'une benzodiazépine inappropriée chez la personne âgée).

Conclusion

Une fracture sous bisphosphonates requiert une prise en charge globale. Les facteurs de risque associés ou possiblement associés à l'échec d'un traitement aux bisphosphonates sont à investiguer et à corriger, dans la mesure du possible. Si le problème est l'inobservance et que celui-ci semble difficile à rectifier, le médicament peut être remplacé par une molécule à la posologie simplifiée, telle que l'acide zolédronique ou le dénosumab. Dans les cas où rien n'explique l'échec thérapeutique, une transition pour le dénosumab pourrait être tentée, puisque celui-ci possède un mécanisme d'action différent des bisphosphonates et qu'il semble être légèrement plus efficace que ces derniers pour augmenter la DMO. Dans les cas très graves d'ostéoporose avec plus d'une fracture sous traitement, la tériparatide est également une option thérapeutique à envisager.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

- Prieto-Alhambra D, Pagès-Castellà A, Wallace G, Javaid MK, Judge A, Nogués X et coll. Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2014;29:268-74.
- Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Silvestri S et coll. Osteoporosis treatment and fracture incidence: the ICARO longitudinal study. *Osteoporos Int* 2008;19:1219-23.
- Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgström F, Herings RMC, Silverman SL. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med* 2009;122(2 suppl.):S3-13.
- Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2010;21:1943-51.
- Sheehy O, Kindundu CM, Barbeau M, LeLorier J. Differences in persistence among different weekly oral bisphosphonate medications. *Osteoporos Int* 2009;20:1369-76.
- Yood RA, Mazor KM, Andrade SE, Emani S, Chan W, Kahler KH. Patient decision to initiate therapy for osteoporosis: the influence of knowledge and beliefs. *J Gen Intern Med* 2008;23:1815-21.
- Cheung AM, Hanley DA, Hodsman AB. Absence de réponse au traitement : faut-il intervenir? *Osteoporos Canada* 2006;10:4-6.
- Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Gueñabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012;51:54-8.
- Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int* 2012;23:2479-87.
- Papaioannou A, Kaiser SM, Kvern B, Siminoski K, Leslie WD, Morin S, Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada et coll. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182:1864-73.
- Rizzoli R, Branco J, Brandi ML, Boonen S, Bruyère O, Cacoub P et coll. Management of osteoporosis of the oldest old. *Osteoporos Int* 2014;25:2507-29.
- Von Restorff C, Bischoff-Ferrari HA, Theiler R. High-dose oral vitamin D3 supplementation in rheumatology patients with severe vitamin D3 deficiency. *Bone* 2009;45:747-9.
- Lévesque MS, Hill J, Ste-Marie Paradis F, Laurin D. Réplétion en vitamine D chez les patients admis à l'UCDG de Rimouski-Neigette. 2014 Projet de recherche à la maîtrise en pharmacie d'hôpital de l'Université Laval.
- Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1852-7.
- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D et coll. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA* 2010;303:1815-22.
- Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada: Background and Technical Report [en ligne] http://www.osteoporosis.ca/multimedia/pdf/Osteoporosis_Guidelines_2010_Background_And_Technical_Report.pdf (site visité le 20 février 2015).
- Liu WC, Yen JF, Lang CL, Yan MT, Lu KC. Bisphosphonates in CKD patients with low bone mineral density. *Scientific World Journal* 2013;837573:1-11.
- Cairolì E, Eller-Vainicher C, Olivieri FM, Zhukouskaya VV, Palmieri S, Morelli V et coll. Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:1401-10.
- Gates BJ, Sonnett TE, Duvall CAK, Dobbins EK. Review of osteoporosis pharmacotherapy for geriatric patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:293-323.
- Champoux N, Lafleur M, Bertrand B, Gilbert S, Latour J, Kergoat MJ. Management of osteoporosis in short-term geriatric units. *Can Fam Physician* 2010;56:e142-9.
- Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, Stürmer T, Stedman MR, Solomon DH. Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing nonvertebral fracture. *Ann Intern Med* 2008;148:637-46.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et coll. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
- Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S et coll. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005;20:141-51.
- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* 2007;18:25-34.
- Russell RGG. Determinants of structure-function relationships among bisphosphonates. *Bone* 2007;40:S1-25.
- Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2007;40:1238-43.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH et coll. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153-61.
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S et coll. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25:72-81.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y et coll. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;2149-57.
- Minne H, Audran M, Simões ME, Obermayer-Pietsch B, Sigurðsson G, Marín F et coll. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFORs study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3117-28.
- Obermayer-Pietsch BM, Marín F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S et coll. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008;23:1591-600.
- Cosman F, Wermers RA, Recknor C, Mauck KF, Xie L, Glass EV et coll. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3772-80.
- Cosman F, Keaveny TM, Kopperdahl D, Wermers RA, Wan X, Krohn KD et coll. Hip and spine strength effects of adding versus switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis treated with prior alendronate or raloxifene. *J Bone Miner Res* 2013;28:1328-36.
- Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett S-AM, Wyland JJ, Lee H, de la Paz AV et coll. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2882-7.
- Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF et coll. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207-15.
- Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Gueñabens N, Kasperk C et coll. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26:503-11.
- Tsai JN, Uihlein A V, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA et coll. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013;382:50-6.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S et coll. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-81.