

**Bibliothèque
et Archives
nationales**

Québec



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

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

Section du dépôt légal

Le partage des actes professionnels : 1 privilège, 100 conséquences 41^e Congrès annuel de l'A.P.E.S.

Josée Duchesneau, présidente, comité Congrès 2002

Cette année, le congrès de l'A.P.E.S. se déroulera à Montréal, à l'Hôtel Delta centre-ville. Les dates retenues sont les 19 et 20 avril prochains, soit le vendredi et... le samedi! Cette nouvelle « plage horaire » a pour but d'essayer de contourner le problème du manque de temps et du manque d'effectifs dans nos départements et ainsi vous faciliter l'accès à ce rendez-vous annuel avec nos collègues des quatre coins du Québec. La rencontre de cette année a comme trame de fond les travaux du Groupe de travail ministériel sur les professions de la santé et des relations humaines (Rapport Bernier). Chacun sait que l'A.P.E.S. a fait une présentation à ce groupe de travail et y a, entre autres, réclamé des privilèges pour le pharmacien d'établissement. Et bien, il n'en fallait pas plus pour que le comité organisateur du congrès puisse vous concocter l'audacieuse programmation que voici :

Champ de pratique ou champ de tir?

La conférence à saveur éditoriale sera donnée cette année par monsieur Jean-François Bussièrès. Il viendra exposer ses réflexions sur le thème du congrès qui susciteront fort probablement des questionnements.

La révision des champs de pratique

Ce thème sera l'objet d'un bloc de trois conférences suivies d'une session de questions. Tout d'abord, le docteur Rock Bernier viendra nous parler du défi du Groupe de travail ministériel sur les professions de la santé et des relations humaines et de son impact sur notre travail en tant que pharmaciens et pharmaciennes d'établissement. Le dépôt du rapport final du groupe de travail est prévu pour mars 2002. Quelles surprises celui-ci nous réservera-t-il?

À la suite de la présentation du Dr Bernier, monsieur Paul Fernet, président de l'Ordre des pharmaciens du Québec, nous livrera le point de vue de l'Ordre. Que compte faire l'OPQ avec les recommandations du rapport en ce qui concerne le rôle du pharmacien d'établissement? Comment les recommandations du rapport rencontrent-elles celles formulées par l'OPQ dans son mémoire présenté au groupe de travail?

Nous aurons ensuite le point de vue du Collège des médecins. De quel oeil voit-il la place du pharmacien d'établissement à la suite des recommandations du groupe de travail? La docteure Joëlle Lescop a répondu à l'invitation pour venir nous livrer le point de vue du Collège des médecins du Québec.

Pour clore ce bloc concernant la révision des champs de pratique, nos trois conférenciers participeront à une session de questions animée par madame Suzanne Laberge, pendant laquelle vous pourrez discuter avec les conférenciers ou leur poser des questions. La parole est à vous!

Retour vers le futur

Madame Michelle Dionne, conseillère en gestion des risques, viendra nous parler de l'organisation du travail dans le réseau de la santé et de l'impact sur notre rôle de pharmacien d'établissement. Elle fera un parallèle entre l'avant et l'après-rapport du Groupe de travail ministériel sur les professions de la santé et des relations humaines.

Pause-café avec un collègue

Vu le franc succès de l'an dernier, le comité organisateur vous invite de nouveau à venir prendre votre pause-café avec un collègue. Quatre collègues vous présenteront, à tour de rôle pendant des sessions de 20 minutes, une nouveauté, un truc ou une façon de faire dans un cas ou une situation précise. Venez les rencontrer!

Le PIC : on pic ou on pic pas?

Monsieur Patrice Laberge nous racontera la palpitante histoire d'une belle victoire, soit celle de la mise en place de la clinique d'insuffisance cardiaque de son centre hospitalier.

Liste A.P.E.S., en direct

Une fois de plus, notre liste A.P.E.S. quittera son monde virtuel pour se métamorphoser en forum de discussion. Animée par nul autre que monsieur Stéphane Roux, cette période d'échange vous permettra de partager vos points de vue et réflexions sur le thème du congrès.

Session d'affichage

Grâce à la session d'affichage, venez rencontrer les instigateurs des projets qui ont cours dans les départements de pharmacie du Québec. Y présenterez-vous quelque chose?

À cette alléchante programmation, s'ajoutent des prix, des stands, des petits déjeuners-causeries, l'assemblée générale et notre fabuleuse rencontre sociale du vendredi soir. Nous vous invitons à une soirée sur « grand écran », inspirée des films qui ont marqué l'histoire du cinéma. Au plaisir de vous y croiser dans les costumes de Marilyn ou de Charlot.

Inscrivez donc dès maintenant à votre agenda ce rendez-vous des 19 et 20 avril prochains à l'Hôtel Delta centre-ville de Montréal. Nous vous y convions tous à venir échanger et partager vos réflexions sur ce sujet d'actualité qu'est le partage des actes professionnels. Et vous constaterez qu'il y a rarement de privilège sans conséquences...

Êtes-vous fait pour échanger?

Jean-François Bussières, chef du département de pharmacie, Hôpital Ste-Justine

Denis Lebel, pharmacien, Hôpital Ste-Justine

La plupart des pharmaciens s'accordent à dire qu'il faut éviter de réinventer la roue et qu'il y va de l'intérêt du patient et des professionnels de mettre en commun le fruit de notre travail! Personne ne peut être contre la tarte aux pommes ou la vertu? Pourtant, la réalité est souvent toute autre! Quand on propose de véritables échanges et qu'on s'apprête à poser un geste, on rencontre des résistances : « ils ne travaillent pas comme nous », « l'échange va-t-il être équitable », « j'y ai mis tellement d'effort que j'ai peine à donner tout ça pour rien », « mieux vaudrait réviser davantage le contenu avant de le prêter au risque d'avoir commis des erreurs et d'être tenu responsable... de notre générosité ». En d'autres mots, vous est-il arrivé de prêter sans compter ou de recevoir sans critiquer des évaluations de médicaments préparées pour votre comité de pharmacologie, des protocoles de suivis systématiques, des tableaux de compatibilité, des guides de dilution, des logiciels-maison, des prises de position, votre plan stratégique? Et l'altruisme a-t-il des limites?

Toutefois, il est raisonnable de penser que le désir et le plaisir d'échanger se cultivent à l'usage. À titre d'exemple, la formule d'échange auto-maison qu'offrent plusieurs organisations (ex. : www.intervac.com) facilite la mise en contact d'individus ou de familles et permet de réaliser un échange de quelques semaines dans le cadre des vacances annuelles. Une formule toute simple, à très peu de frais, où vous donnez accès à votre résidence, votre véhicule et une part de votre intimité en échange d'un traitement équivalent. Une façon économique mais combien plus humaine de voyager plutôt que de ne fréquenter que les structures hôtelières et dont l'un de nous peut parler avec recul, ayant déjà 3 expériences à son actif! (1) Mais là n'est pas notre propos principal.

Nous pensons qu'il faut favoriser davantage les échanges sur le plan professionnel! Il faut reconnaître que les pharmaciens d'établissement ont donné plusieurs fois l'exemple en favorisant le partage d'information et d'expertise. Un premier pas en ce sens a été franchi avec la **liste-A.P.E.S.** qui constitue un forum d'échanges sans pareil auquel plus de 330 membres participent généreusement. On recense près de 2 000 messages échangés chaque année entre pharmaciens membres de l'A.P.E.S. Un autre pas a été franchi avec **Pharma** (www.pharma.qc.ca), un partenariat de 20 établissements de santé qui ont accepté de partager les fruits du dépouillement

de périodiques médicaux et pharmaceutiques pour constituer un *Medline* québécois, accessible à tous via le Web. Un succès, quand on sait qu'il repose sur la contribution volontaire et bénévole des centres. Outre ces 2 exemples, les échanges sont nombreux mais à la carte et souvent sur la base de bonnes relations! Tant mieux et continuez!

Vous est-il arrivé de vous demander quel intérêt pourrait-il y avoir à échanger davantage avec l'étranger? L'acte d'échanger n'a-t-il pas pour fondement l'idée de s'ouvrir sur le monde pour en savoir davantage? Avez-vous envoyé des pharmaciens de votre département en stage court d'une ou quelques semaines dans un autre établissement offrant des soins pharmaceutiques que vous désirez développer? Votre plan de formation inclut-il des stages hors Québec ou hors Canada? En participant à un congrès, vous est-il arrivé de solliciter une visite d'un établissement de la ville où se déroule l'événement? Réalisez-vous que plusieurs tendances de notre pratique s'amorcent en dehors de nos frontières? Outre le voisin du sud qui influence grandement notre pratique, vous êtes-vous demandé si une meilleure connaissance de la pratique pharmaceutique au Danemark ou en Allemagne ne pouvait pas alimenter votre réflexion? Si l'expert pharmacien de votre champ de pratique œuvre hors Québec, ne devriez-vous pas le connaître? Avez-vous déjà accueilli des stagiaires européens? Réalisez-vous le plein potentiel d'une collaboration récurrente internationale pour votre équipe? Chose certaine, la documentation scientifique ne présente qu'un nombre limité d'exemples d'échanges en pharmacie (2).

Nous proposons dans ce numéro un article comparant le profil de la formation et de la pratique de la pharmacie au Québec et en France et les perspectives d'échange. Il existe de toute évidence des différences et des similitudes mais certainement le désir commun d'apprendre, de faire évoluer la pratique de la pharmacie, de répondre à des questions utiles, de se réaliser, de publier le résultat de ses efforts... Cette réflexion, alimentée par l'un des stagiaires français accueillis cet été à Sainte-Justine, ne touche pas que les départements des grands centres universitaires. À notre avis, la majorité des départements de pharmacie québécois intéressés à réaliser des projets (ex. : revue d'utilisation, réorganisation documentaire, évaluation de l'impact d'un service, création d'outils, etc.) peuvent bénéficier d'un stage structuré où un étudiant français passe 3 mois non

rémunéré dans votre établissement. Mais comment faire? Où commencer?

L'article qui suit décrit notre réflexion et présente un nouveau volet du site Web de l'A.P.E.S. consacré aux échanges France-Québec. En février 2002, une séance de formation sera offerte aux établissements qui désirent recevoir des étudiants français; nous proposons une démarche structurée, des objectifs, quelques outils communs à tous les centres précisant le système de santé canadien/québécois, la pratique pharmaceutique, un canevas-type pour définir le projet principal qui sera confié à l'étudiant, etc. Notre aventure ne s'arrête pas là! Vous noterez dans le manuscrit des pistes de réflexion pour des stages français qui pourraient éventuellement être offerts aux étudiants québécois en pharmacie.

Mais est-ce réaliste? Pour augmenter le recrutement au programme de M.Sc., nous savons qu'il est important d'accueillir davantage de stagiaires de l'Ordre (1^{er} cycle II et III) pour sensibiliser davantage d'étudiants. Quoiqu'on en dise, on peut joindre l'utile à l'agréable et la présence de stagiaires de l'Ordre se fait en synergie avec l'étudiant ou les étudiants français présents. Êtes-vous fait pour échanger? Visitez le portail de l'A.P.E.S. avant d'y répondre (www.apesquebec.org/echanges).

Références

1. Intervac Canada. www.intervac.ca, site visité le 27 octobre 2001.
2. Weaver LC. Rho chi lecture. Pharmacy in a smaller world. Drug Intell Clin Pharm. 1986 Sep;20(9):716-20.

Le BCG en instillation intravésicale : complications et interactions

Bertrand Paradis, pharmacien, CHUM Hôpital St-Luc

en collaboration avec Barbara Vadnais, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Introduction

Lors de l'investigation des cancers de la vessie, la majorité des tumeurs se révèlent superficielles, c'est-à-dire limitées à la paroi interne de la vessie. On retrouve dans cette catégorie le carcinome *in situ* confiné à la muqueuse (Tis), le carcinome papillaire (Ta) et les tumeurs papillaires avec envahissement de la *lamina propria* (T1) (1).

Le traitement initial de ce type de cancer consiste en une résection transurétrale complète (RTU) des tumeurs et elle sera suivie, selon le grade des lésions et la présence de facteurs de risque, d'un traitement pharmacologique de première ligne : le bacille Calmette-Guérin (BCG) par voie intravésicale.

Le BCG est un vaccin vivant atténué de la bactérie *Mycobacterium bovis*. Il diminue la récurrence des tumeurs, l'évolution de la maladie et la mortalité reliée au cancer superficiel de la vessie, comparativement à la RTU seule (1,2). Il a permis d'éradiquer les tumeurs résiduelles chez plus de 60 % des patients atteints d'un carcinome papillaire et chez plus de 70 % des patients ayant un carcinome *in situ* (2). Il contribue à retarder et même éviter la cystectomie chez certains patients.

L'efficacité du BCG s'est avérée supérieure à celle de l'administration intravésicale de doxorubicine, d'épirubicine, du thiotépa et de la mitomycine C (2,3). La chimiothérapie ne diminue pas l'évolution de la maladie et n'est pas considérée comme une thérapie de maintien adéquate; en effet, des études cliniques sur des tumeurs papillaires démontrent qu'à long terme leur récurrence diminue d'environ 40 % avec le BCG comparativement à une réduction moyenne de 14 % avec la chimiothérapie intravésicale (1,2). Cette dernière aurait, d'autre part, un certain avantage lorsqu'une dose intravésicale (par exemple, la mitomycine C) est administrée immédiatement après la résection de la tumeur, car cela contribuerait à diminuer la récurrence des tumeurs superficielles à court terme (1).

Il est recommandé d'administrer le BCG à chaque semaine pendant 6 semaines (induction), suivi de 3 instillations hebdomadaires à 3 et 6 mois et aux 6 mois par la suite pendant 3 ans (1,4).

Mécanisme d'action

Bien que le BCG soit utilisé avec succès depuis une vingtaine d'années, les détails relatifs à son mécanisme d'action antinéoplasique demeurent inconnus. Par contre, deux processus semblent certains : 1) un contact direct

entre les cellules tumorales et le BCG est nécessaire et 2) les lymphocytes T sont requis pour l'activité antitumorale (5). La liaison entre le BCG et la fibrinolectine serait l'étape la plus importante pour déclencher la réponse immunitaire et l'activité antitumorale (6,7). La fibrinolectine est une glycoprotéine de la paroi extracellulaire de toute cellule et possède plusieurs sites de liaison; par exemple, elle se lie spécifiquement aux cellules eucaryotes, aux bactéries et aux protéines comme le collagène ou la fibrine (7).

Dans la vessie d'un sujet humain normal, la fibrinolectine est majoritairement présente dans la sous-muqueuse et la membrane basale de l'épithélium. Elle est donc peu disponible pour une liaison puisque cette grande proportion de fibrinolectine n'entre pas en contact avec le BCG. Par contre, lors d'un traumatisme à l'urothélium, il y a formation d'un caillot de fibrine constitué de 4 à 5 % de fibrinolectine. Cette dernière est alors disponible pour une liaison avec le BCG. En effet, le lien BCG-urothélium serait 200 fois plus important lorsque l'urothélium est endommagé (7). La modulation du lien existant entre le BCG et la fibrinolectine peut donc influencer la réponse de la thérapie au BCG.

Par un mécanisme moins connu, le BCG est transféré dans l'urothélium et subit par la suite une phagocytose par les macrophages. Il s'ensuit une activation des lymphocytes T (CD4+ et CD8+) et ainsi s'enchaîne une cascade d'évènements immunologiques spécifiques (anticorps) et non spécifiques (production de cytokines telles que IL-2, interféron gamma, facteur de nécrose tumorale, etc.) (5,8). L'étude de Jansson et collaborateurs nous révèle que l'oxyde nitrique peut aussi jouer un rôle dans l'activité antitumorale du BCG en exerçant un effet inhibiteur puissant sur la croissance des cellules cancéreuses (9).

Effets indésirables et complications

Plus de 95 % des patients semblent tolérer l'instillation intravésicale du BCG sans signe de morbidité significative (2). La cystite demeure l'effet indésirable le plus fréquent (jusqu'à environ 90 %) où 25 à 28 % des cas seraient associés à un syndrome grippal d'une durée d'environ 48 heures (5). Les symptômes de la cystite débutent habituellement 2 à 4 heures après l'instillation intravésicale et se résolvent généralement dans les 6 à 48 heures sans traitement spécifique (10).

Parmi les autres effets secondaires fréquemment observés on retrouve de l'hématurie légère (43 %), de la fièvre légère (28 %) et des nausées (8 %) (10).

Certains patients représentent une clientèle à risque de complications au BCG et son utilisation serait contre-indiquée dans les cas suivants (5,11) :

- immunosupprimés
- HIV
- tuberculose active
- leucémies
- maladie de Hodgkin

Les patientes enceintes ou qui allaitent ne devraient pas recevoir le BCG étant donné le manque d'études réalisées chez cette population.

Les patients suivants doivent retarder leur traitement de BCG jusqu'à ce que les symptômes soient disparus (11) :

- fièvre d'origine inconnue
- irritation urétrale ou vésicale sévère
- symptômes d'infections urinaires
- cystite interstitielle sévère
- cystoscopie ou cathétérisme urétral traumatique

Ainsi, à la suite d'une RTU, il est préférable d'attendre au moins 8 à 10 jours avant de débiter le traitement intravésical au BCG afin de minimiser le risque d'infections (5).

Les complications, à la suite du traitement intravésical du BCG (fièvre > 39,5 °C, prostatite granulomateuse, hématurie, vessie contractée, abcès rénal, tuberculose pulmonaire, hépatite, septicémie), sont relativement rares compte tenu de l'utilisation assez répandue du BCG.

Le tableau suivant illustre l'incidence des complications (effets indésirables sévères) selon différentes souches du BCG. Les différences observées dans la fréquence des complications peuvent résulter des facteurs suivants : variation dans les doses utilisées, variation dans les horaires d'administration du traitement, différences dans le jugement individuel des urologues en ce qui concerne la sévérité des effets indésirables (10).

La complication la plus redoutée demeure la septicémie; elle a connu une augmentation passant de 0,1 % en 1986 à 0,4 % en début des années 1990, probablement à la suite d'une utilisation plus courante du vaccin du BCG (5). Toutefois, de nos jours, on estime qu'un patient sur 15 000 développera cette complication (2). Le Tableau II dresse la liste des complications et leurs traitements.

La pyridoxine (25 à 50 mg die) est généralement recommandée chez les patients recevant une thérapie à long terme d'isoniazide (INH) pour la prophylaxie de la neuropathie périphérique. D'autre part, la prophylaxie à l'INH (débutant le matin précédent l'instillation du BCG jusqu'à 3 jours postinstillation) n'est plus recommandée; aucune différence n'a été observée entre le placebo et l'isoniazide dans la réduction de l'incidence des effets secondaires locaux ou systémiques (14).

Bien que la transmission sexuelle du BCG ne soit pas rapportée dans la documentation, il est recommandé d'utiliser un condom pendant 1 semaine à la suite de l'instillation intravésicale (10).

Interactions médicamenteuses

Les infections urinaires bactériennes non spécifiques représentent souvent une complication à la suite des instillations répétées; des antibiotiques sont alors prescrits pour le traitement de ces infections. Van der Meijden et collaborateurs, et plus récemment Durek et collaborateurs ont évalué la concentration minimale inhibitrice (CMI) des agents antituberculeux, de certaines β -lactamases, des aminosides et d'autres antibiotiques susceptibles d'être administrés en concomitance avec le BCG (15,16). Les résultats plus récents de Durek et collaborateurs ont démontré que les antibiotiques étudiés présentaient un potentiel inhibiteur sur la croissance du BCG (voir Tableau III). Leur étude *in vitro* révèle que presque tous les antibiotiques étudiés (à l'exception du triméthoprime, du

Tableau I : Complications chez 2 602 patients selon différentes souches du BCG (10)

	Nombre total (%)	% Armand Frappier (718 patients)	% Tice (726 patients)	% Connaught (353 patients)	% Pasteur (325 patients)	% RIVM (129 patients)
Fièvre	75 (2,9)	3,8	4,7	4,7	0,6	2,1
Prostatite granulomateuse	23 (0,9)	1,8	1,0	0,2	0,6	-
Tuberculose pulmonaire/hépatite	18 (0,7)	0,4	0,8	0,6	1,2	0,8
Arthralgie	12 (0,5)	0,7	0,1	0,6	1,8	-
Hématurie	24 (1,0)	0,3	0,6	2,4	1,0	0,4
Rash	8 (0,3)	0,4	-	0,9	-	-
Obstruction urétrale	8 (0,3)	0,6	0,4	0,2	-	-
Épididymite	10 (0,4)	0,4	-	0,2	1,2	0,8
Vessie contractée	6 (0,2)	-	0,3	0,2	0,6	-
Abcès rénal	2 (0,1)	-	-	0,4	-	-
Septicémie	10 (0,4)	0,1	0,4	0,9	0,2	-
Cytopénie	2 (0,1)	-	0,3	-	-	-

Souches Armand Frappier (Canada); Tice (USA); Connaught (Canada); Pasteur (France); RIVM (Pays-Bas).

Tableau II : Effets indésirables et complications du BCG et leurs traitements (2,5,10,11,12,13)

Effets indésirables/complications	Traitement	Thérapie intravésicale au BCG
Fièvre > 38,5 °C	Acétaminophène	Suspendre le traitement au BCG
Brûlement, irritation	Phénazopyridine	jusqu'à disparition
Fréquentes mictions	Oxybutynine	des symptômes.
Fièvre > 38,5 °C pendant plus de 48 heures Cystite > 48 heures	Isoniazide 300 mg die et rifampine 600 mg/jour, de 2 semaines à 6 mois de traitement selon la réponse du patient au traitement.	Suspendre le BCG jusqu'à disparition des symptômes. Reprise du traitement au BCG quand asymptomatique (doses de BCG doivent être diminuées de 30 à 50 %)
Réactions allergiques (rash, arthralgie, arthrite)	<ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminiques • Anti-inflammatoires • Si symptômes persistent plus de 10 à 15 jours : isoniazide 300 mg die et rifampine 600 mg/jour X 3 mois 	Ne pas redonner de traitement au BCG (à moins que bénéfices > risques donner la moitié ou le tiers la dose de BCG).
Prostatite granulomateuse (symptomatique), épидидymite/orchite, obstruction urétrale	Isoniazide 300 mg die avec rifampine 600 mg/jour pendant 3 à 6 mois.	Ne pas redonner de traitement au BCG.
Symptômes aigus et sévères d'infection au BCG (tuberculose pulmonaire, hépatite, abcès rénal)	Isoniazide 300 mg die avec rifampine 600 mg/jour X 6 mois. (l'éthambutol à 1 200 mg/jour peut être ajouté si pas d'amélioration des symptômes)	
Septicémie	Isoniazide 300 mg die avec rifampine 600 mg/jour pendant 6 mois. Ajouter corticostéroïdes en phase aiguë* (prednisolone 40 mg IV ou prednisone 40 mg die).	Ne pas redonner de traitement au BCG.

* L'addition du corticostéroïde est bénéfique car il est souvent difficile de distinguer une réaction sévère d'hypersensibilité et une septicémie au BCG. On a observé une survie optimale chez les patients ayant reçu un corticostéroïde associé au traitement antituberculeux. Le traitement aux stéroïdes est diminué graduellement après que les patients aient répondu.

triméthoprime-sulfaméthoxazole, de l'azithromycine, de la nitrofurantoïne, de la pyrazinamide et de la cyclosérine) pourraient inhiber dans l'urine l'activité du BCG, compromettant ainsi la réponse au traitement (16). Ainsi, dans le cas où on désirerait traiter une infection urinaire bactérienne où le *M. bovis* n'est pas l'agent causal, le triméthoprime-sulfaméthoxazole pourrait par exemple s'avérer un bon choix chez un patient recevant un traitement intravésical au BCG puisque le bacille est résistant à cet antibiotique.

Toutefois, dans le cas d'infections systémiques compliquées au BCG, uniquement les antituberculeux (sauf la pyrazinamide et la cyclosérine), l'amikacine, la streptomycine, la clarithromycine et les quinolones telles que la ciprofloxacine et l'ofloxacine avaient démontré une activité inhibitrice efficace contre le *M. bovis* dans l'échantillon sanguin. Se référer au Tableau II pour l'utilisation des agents recommandés dans le traitement des infections causées par le BCG.

Antiplaquettaires et anticoagulants

Une interaction semble possible entre le BCG et les médicaments inhibiteurs de la formation de caillots de fibrine (ICF). Hudson et collaborateurs ont comparé 2 groupes de patients lors d'une étude rétrospective (BCG de

souche Pasteur utilisée dans l'étude) (17). Le groupe 1 était composé de 29 patients utilisant, pendant 6 semaines ou plus de traitement au BCG, des médicaments inhibant la formation d'un caillot de fibrine. Ces médicaments devaient être indiqués pour la prophylaxie d'infarctus du myocarde, d'accidents cérébrovasculaires ou de douleurs (majoritairement contre l'arthrite). La warfarine, les salicylates (aspirine) seuls ou en association avec le dipyridole, l'indométhacine et l'ibuprofène étaient considérés comme des ICF. Le groupe 2 constitué de 120 patients ne recevait aucun ICF. Quatorze pour cent des patients du groupe 1 et 13 % du groupe 2 recevaient ou ont reçu des antibiotiques durant l'étude. À la suite du traitement de BCG, 48 % des patients du groupe 1 et 67 % du groupe 2 furent exempts de tumeurs ou avaient vu une régression de celle-ci ($p = 0,065$). De plus, 35 % des patients du groupe 1 et 8 % du groupe 2 eurent une récurrence de leurs tumeurs superficielles de la vessie à la suite du traitement; cette différence étant statistiquement significative ($p = 0,0005$). Cela dénote une activité antitumorale moindre dans le groupe 1 (avec les ICF) comparativement au groupe 2. Selon les auteurs de cette étude, 2 raisons peuvent expliquer ces résultats : l'administration d'ICF pourrait inhiber le lien BCG-fibrinolyse et aussi diminuer l'activité inflammatoire du BCG.

Rogerson arrive à la même conclusion que Hudson et collaborateurs. Dans son étude (souche Pasteur), il a in-

Tableau III : Interactions avec le BCG (7,15-20)

Médicaments en interaction avec le BCG	Description de l'interaction	Recommandations
Antibiotiques :	Ils inhibent la multiplication ou éradiquent la bactérie <i>Mycobacterium bovis</i>	Voir texte
1. Antituberculeux p.o. : sauf pyrazinamide et cyclosérine (non efficaces sur BCG dans urine et sang car conc. < CMI)		
2. Quinolones p.o. : ciprofloxacine, ofloxacine, norfloxacine (non efficace si inf. systémique car conc. sérique < CMI)		
3. Aminosides IV : amikacine et streptomycine, gentamicine et tobramycine (non efficaces si inf. systémique car conc. sérique < CMI)		
4. Bêta-lactames p.o. : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique et carbénicilline (non efficaces si infection systémique car conc. sérique < CMI)		
5. Macrolides p.o. : clarithromycine, érythromycines (non efficace si inf. systémique car conc. sérique < CMI), azithromycine (non efficace sur BCG dans urine et sang car conc. < CMI)		
6. Céphalosporines IV : céfclor, céfoxitine et ceftriaxone (non efficaces si infection systémique car conc. sérique < CMI)		
7. Tétracyclines p.o. : tétracycline et doxycycline (non efficaces si infection systémique car conc. sérique < CMI)		
8. Autres p.o. : triméthoprime-sulfaméthoxazole, triméthoprime et nitrofurantoïne (non efficaces sur BCG dans urine et sang car conc. < CMI)		
Inhibiteurs de la formation de caillots de fibrine (ICF) : aspirine, AINS, warfarine.	Inhibition possible du lien BCG-fibrinolyse et diminution de l'activité anti-inflammatoire	Éviter l'administration concomitante des 2 médicaments (arrêter le médicament inhibiteur de la formation de caillot de fibrine si possible)
Immunosuppresseurs	Ils diminuent la réponse au traitement avec le BCG et peuvent augmenter le risque d'infection disséminée au BCG	Éviter l'administration concomitante des 2 médicaments si possible.
PPD (injection-test pour la tuberculose)	Le BCG peut causer une réaction positive au PPD	Faire le test du PPD, si nécessaire, avant de débiter le traitement au BCG

clus 38 patients, dont 13 consommaient des médicaments de la classe des AINS (ICF) (18). De ces 13 patients, seulement 2 (15 %) ont répondu au traitement au BCG. En comparaison, 52 % des patients (13 patients sur 25) n'ayant consommé aucun médicament durant le traitement ont eu une réponse favorable au traitement du BCG. L'impact négatif des AINS sur l'efficacité du traitement au BCG est significatif selon l'auteur ($p < 0,05$). Ce dernier n'a cependant pas indiqué si d'autres médicaments étaient pris en concomitance dans l'étude.

D'autre part, Witjes et collaborateurs ont publié un article avec des résultats contradictoires à ceux obtenus précédemment (7). Ils ont réalisé une étude prospective,

avec répartition aléatoire, multicentrique comparant un groupe de 42 patients utilisant des ICF avec un groupe de 141 patients qui n'en recevaient pas; les deux groupes étaient en présence des souches *M. bovis*, Tice et RIVM (93 et 90 patients respectivement). Les médicaments utilisés étaient : aspirine (14), aspirine + dipyridamole (4), warfarine (15), diclofénac (4), ibuprofène (3), indométhacine (2), naproxène (1). Quarante-trois pourcent des patients du groupe 1 recevaient ou ont reçu des antibiotiques au moment de l'étude, comparativement à 18 % dans le groupe 2. Les résultats obtenus ont démontré que 31 % des patients du premier groupe (avec les ICF) et 40 % du deuxième groupe ont eu des récurrences de tumeurs après une période de 9,7 et 9,4 mois respectivement. La différen-

ce semble en faveur du groupe 1 mais n'est pas statistiquement significative ($p = 0,28$). Les auteurs mentionnent que les types de souches de BCG utilisées ainsi que les antibiotiques n'ont pas affecté les résultats.

Ils ne peuvent expliquer cette différence par rapport aux résultats obtenus par Hudson et collaborateurs, mais cela soulève des questions qui pourraient être reliées à la complexité du mécanisme d'action du BCG.

Immunosuppresseurs

Puisque les médicaments immunosuppresseurs peuvent diminuer la réponse immunitaire des patients, ils interagissent donc avec le traitement au BCG, ce dernier nécessite une réponse du système immunitaire pour démontrer une efficacité antitumorale. Également, un traitement au BCG n'est pas indiqué lorsqu'un patient reçoit des immunosuppresseurs puisqu'il y a un risque augmenté d'infection disséminée au BCG (19).

PPD

Le BCG peut affecter la réponse au PPD (test cutané détectant la présence dans le sang du patient des anticorps contre la tuberculose ou le *Mycobacterium tuberculosis*). Il est préférable d'effectuer ce test avant de débiter le traitement au BCG. Dans le cas où un PPD serait administré après, il peut en résulter un faux positif et la conversion a peu de valeur pronostique sur la réponse au traitement du BCG (20).

Vitamines

Lamm et collaborateurs ont observé une diminution significative de 40 % ($p = 0,0011$) des récurrences des tumeurs lorsque des multivitamines contenant de fortes doses en vitamines A (40 000 UI), B6 (100 mg), C (2 000 mg), E (400 UI) et zinc (90 mg), comparativement aux apports quotidiens recommandés, étaient utilisées chez des patients atteints d'un carcinome *in situ* de la vessie en traitement avec le BCG (21). Le suivi moyen s'étendait sur une période de 45 mois. Néanmoins, cela ne fait pas l'objet d'une recommandation; d'autres études seraient nécessaires afin de confirmer ces observations et par la suite définir l'activité de chaque vitamine ou ingrédient dans ce contexte.

Conclusion

Le BCG demeure l'agent de choix dans le traitement des tumeurs superficielles de la vessie. Il n'est cependant pas exempt d'effets indésirables. L'efficacité du BCG peut être influencée par la prise de certains médicaments. Il est important de porter attention à certaines interactions possibles car elles peuvent avoir un impact parfois significatif sur l'efficacité du traitement. Certaines complications peuvent être contrôlées avec l'aide de médicaments; la prévention demeure cependant le meilleur traitement. La

reconnaissance des facteurs de risque, particulièrement un cathétérisme traumatique ou une cystite concomitante, de même qu'un traitement rapide et approprié des effets indésirables devraient diminuer de façon significative l'incidence des complications associées au traitement intravésical de BCG. Il ne faut pas hésiter à informer le patient de sa thérapie et lui poser des questions en lui demandant s'il présente des symptômes (fièvre, toux, sang dans ses urines ou autres signes d'infections) et s'il prend des médicaments (aspirine, AINS, warfarine, antibiotiques ou autres) afin de maximiser son traitement et de faire un suivi de sa thérapie s'il y a lieu.

Références

1. Kamat AM, Lamm DL: Intravesical therapy for bladder cancer. *Urology* 2000; 55 (2) : 161-8.
2. Lamm DL: Efficacy and Safety of Bacille Calmette-Guérin Immunotherapy in Superficial Bladder Cancer. *Clin Infect Dis* 2000; 31: S86-90.
3. Lamm DL, Torti FM: Bladder Cancer 1996. *CA Canc J Clin* 1996; 46:93-112.
4. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al: Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy for Recurrent Ta, T1 and Carcinoma In Situ Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000; 163: 1124-9.
5. Martínez-Pineiro JA, Martínez-Pineiro L: BCG Update: Intravesical Therapy. *Eur Urol* 1997; 31 (suppl 1): 31-41.
6. Ratliff TL: Mechanisms of action of intravesical BCG for bladder cancer; in Debruyne FMJ, Denis L, v.d. Meijden APM (eds) : EORTC Genito-Urinay Group Monograph 6 : BCG in superficial bladder cancer. New York, Liss, 1989, pp 107-122.
7. Witjes JA, van der Meijden AP, Doesburg W, et al: Influence of Fibrin Clot Inhibitors on the Efficacy of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin in the Treatment of Superficial Bladder Cancer. *Eur Urol* 1993; 23: 366-70.
8. Brandau S, Böhle A, Thanhäuser A, et al: In Vitro Generation of Bacillus Calmette-Guérin-Activated Killer Cells. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (suppl 3): S94-100.
9. Jansson OT, Morcos E, Brundlin L, et al: The Role of Nitric Oxide in Bacillus Calmette-Guérin Mediated Anti-tumours Effects in Human Bladder Cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 588-92.
10. Lamm DL, van der Meijden AP, Morales A, et al: Incidence and Treatment of Complications of Bacillus Calmette-Guérin Intravesical Therapy in Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1992; 147: 596-600.
11. Huang TC: Management of Complications of Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy in the Treatment of Bladder Cancer. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 529-32.
12. Witjes JA: Current Recommendations for the Management of Bladder Cancer. *Drugs* 1997; 53 (3):404-14.
13. Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B, Chopin DK: BCG Intravesical Instillations: Recommendations for Side-Effects Management. *Eur Urol* 2000; 37 (suppl 1): 33-6.
14. Vejt PD, van der Meijden AP, Sylvester R, et al: Does Isoniazid Reduce Side Effects of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Therapy in Superficial Bladder Cancer? Interim Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 30911. *J Urol* 1997; 157: 1246-9.
15. Van der Meijden AP, Klingeren BV, Steerenberg PA, et al: The Possible Influence of Antibiotics on Results of Bacillus Calmette-Guérin Intravesical Therapy for Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1991; 146: 444-6.
16. Durek C, Rüscher-Gerdes S, Jocham D, Böhle A: Interference of Modern Antibacterials With Bacillus Calmette-Guérin Viability. *J Urol* 1999; 162: 1959-62.
17. Hudson MA, Yuan JJ, Catalona WJ, Ratliff T: Adverse Impact of Fibrin Clot Inhibitors on Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Therapy for Superficial Bladder Tumors. *J Urol* 1990; 144: 1362-4.
18. Rogerson JW: Intravesical Bacille Calmette-Guérin In The Treatment of Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Br J Urol* 1994; 73: 655-8
19. Association des Pharmaciens du Canada: Immucyst. dans Compendium des Produits et Spécialités Pharmaceutiques; 35e édition :Toronto.
20. Thalmann GN, Studer UE: Fever as a positive prognostic factor of BCG therapy. dans: www.immucyst.com/files/lubeck/119-124.pdf
21. Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, et al: Megadose Vitamins in Bladder Cancer: A Double-Blind Clinical Trial. *J Urol* 1994; 151: 21-6.

Fer et nutrition parentérale : doit-on ajouter un supplément en fer directement dans les sacs de nutrition parentérale?

Jean-Michel Lavoie, Lin Lei, Caroline Morin, étudiants en pharmacie 3^e année,
Université de Montréal et Stéphane Larin, B. Pharm, M.Sc., BCNSP, CHUS

Introduction

Le fer est un élément essentiel de la synthèse de l'hémoglobine des globules rouges pour le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus (1). C'est aussi un élément important pour plusieurs réactions enzymatiques impliquées dans la production d'énergie.

La quantité totale de fer dans le corps humain est de 4 à 5 grammes, la plus grande partie se trouve dans l'hémoglobine, la myoglobine et les enzymes (2). Le corps humain peut mettre en réserve une quantité de fer (environ 1 gramme) sous forme de ferritine et d'hémosidérine (2). Par contre, le corps a une faible capacité à éliminer le fer en cas de surplus. L'apport quotidien de fer est finement et efficacement régulé dans l'intestin en réaction aux besoins de l'organisme (1). En effet, l'intestin absorbe entre 5 et 10 % du fer alimentaire et cette proportion peut augmenter jusqu'à 20 % en cas de besoin (1).

Chez l'adulte, la cause principale d'une déficience en fer est une perte sanguine gastro-intestinale chronique (1,3). On trouve aussi comme étiologie une diète pauvre en fer, un problème de malabsorption du fer et, chez les patients hospitalisés, une anémie nosocomiale causée par des phlébotomies répétées (3).

Problématique

Chez les sujets recevant une nutrition parentérale et nécessitant un supplément de fer : *doit-on ajouter le supplément en fer directement dans les sacs de nutrition parentérale?*

Chez ces patients, quatre options thérapeutiques s'offrent à nous :

1. Injecter le fer au patient de façon intramusculaire.
2. Administrer le fer au patient en bolus IV sans dilution.
3. Administrer le fer au patient en perfusion en l'ajoutant dans un sac de soluté de NaCl 0,9 % ou de dextrose 5 %.
4. Inclure le fer directement dans la solution de nutrition parentérale.

Voies d'administration

Afin de compléter l'apport de fer, plusieurs voies d'administration s'offrent à nous. Il est important de se

concentrer sur les causes de la déficience en fer, et de les corriger, en plus d'administrer un supplément afin de rétablir les réserves.

Voie orale

La voie orale qui utilise différents sels de fer (ascorbate, gluconate, sulfate ou fumarate) est souvent préférée pour sa facilité d'administration, sa sécurité d'utilisation et les coûts faibles qu'elle comporte (2). On observe de l'intolérance gastro-intestinale et des nausées assez fréquemment avec l'utilisation de cette voie et ces effets peuvent mener à la non-observance du traitement oral par le patient (2). Afin de diminuer les effets secondaires et de maximiser l'observance, on suggère de prendre le fer avec de la nourriture, même si on diminue ainsi l'absorption intestinale (2). Il est rapporté que le fer est mieux absorbé en milieu acide (jusqu'à 10 % de plus) et ainsi, la vitamine C augmente son absorption. On doit aussi informer le patient de ne pas prendre son supplément en même temps que des substances qui diminueront son absorption (ex. : antiacide, thé, son) (2).

Voie parentérale

L'utilisation de la voie parentérale est indiquée lorsque le patient avec une anémie ferriprive qui ne répond pas à un supplément oral ou lorsque cette voie est contre-indiquée (Tableau I) (3). Quand on utilise la voie parentérale, on utilise souvent le fer dextran qui est un complexe d'hydroxyde ferreux avec une molécule de faible poids moléculaire dextran (5 000 à 10 000 daltons). Le dextran est un polyglucose qui sert de colloïde lipophile protecteur. On l'utilise aussi bien pour la voie intraveineuse qu'intramusculaire. Il est offert à une concentration de 50 mg/mL dans des ampoules de 2 mL (2). On a observé des réactions de type anaphylactique avec l'utilisation de fer dextran par la voie parentérale. Ainsi, son utilisation doit être réservée aux situations où l'indication est clairement établie et où le patient ne peut recevoir une thérapie orale (2). Une comparaison succincte des différentes voies d'administration parentérales disponibles pour l'administration de fer est présentée au Tableau II.

Tableau I : Indications pour un supplément parentéral de fer

INDICATIONS

Syndrome de malabsorption :

- *Syndrome de l'intestin court
- *Obstruction intestinale chronique
- *Maladie inflammatoire de l'intestin

Nutrition parentérale totale à long terme

Saignements occultes chroniques

Hémodialyse (bilan de fer négatif de 1 à 2 g par année), surtout si traitement avec érythropoïétine (augmentation des besoins en fer)

AUTRES

Intolérance au fer oral : effets secondaires importants (exemple : constipation sévère)

Non-observance du traitement oral

Adapté de la référence 3

Voie intraveineuse

En ce qui a trait à la voie intraveineuse, deux options s'offrent à nous : administrer au patient un bolus ou une perfusion. La première consiste à administrer le fer sans dilution à une vitesse maximale de 50 mg/min et pour une dose maximale de 100 mg par jour. La perfusion implique une dilution de la dose de fer dans 100 à 1 000 mL de NaCl 0,9 % ou de dextrose 5 %. Elle permet l'administration d'une plus grande dose si l'on compare au bolus et risque de produire moins d'effets indésirables compte tenu de sa vitesse d'administration plus lente.

Voie intramusculaire

On peut aussi utiliser la voie intramusculaire avec des injections multiples de fer sorbitol ou dextran. Cette voie nécessite des injections multiples pour atteindre les doses adéquates puisque l'administration est limitée à 2 mL ou 100 mg de fer par injection (3). On note beaucoup de douleur au site d'injection et des complications locales (saignements, abcès, nécrose, sarcome, atrophie) (3). Afin de minimiser les risques de complications locales et de réduire la perte de substances dans les tissus sous-cutanés, on utilise la technique en Z (1,2,3). Cette technique permet à l'aiguille d'atteindre les tissus musculaires profonds en évitant la couche de graisse sous-cutanée (2). On injecte une bulle d'air (0,1 mL) pour éviter une perte rétrograde dans la région sous-cutanée lorsqu'on retire l'aiguille. La voie intramusculaire doit être évitée chez les patients souffrant de malnutrition, ayant une masse musculaire limitée ou réduite, ou chez les patients ayant un problème de coagulation (2,3).

Ajout de fer au sac de nutrition parentérale

On peut inclure le supplément de fer dans le sac de solution parentérale chez les patients sous nutrition pa-

rentérale totale (NPT). Cela nous permet de donner de très petites doses (environ 2 mg par jour de fer en dose de maintien) afin de combler les besoins en fer du patient (4). L'administration quotidienne de la solution et la longue période de perfusion permettent de diminuer le risque d'irritation locale au site d'injection et le risque de réaction anaphylactique puisque le fer est très dilué (4). En introduisant le fer dans ce sac, on diminue le temps de préparation et d'administration du supplément de fer puisque ces étapes sont incluses dans la préparation de la solution parentérale et de son administration. Par contre, on peut observer des problèmes de stabilité avec les autres substances présentes dans le sac de nutrition parentérale.

Efficacité du fer administré par voie parentérale

Intraveineux

Chez 79 patients ayant subi une chirurgie et souffrant d'anémie ferriprive, une perfusion de fer dextran a permis d'augmenter les taux d'hémoglobine de 83 g/litre à 125 g/litre en moyenne (5). L'emploi de fer dextran chez 6 patients souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin (colite ulcéreuse ou maladie de Crohn) et d'anémie ferriprive a amené une augmentation moyenne de leur taux d'hémoglobine de 35 g/litre à la suite de l'administration de doses variant de 275 à 840 mg de fer élémentaire (6).

Nutrition parentérale

À la suite d'une étude effectuée auprès de 42 patients, on observe après 3 semaines de traitement une augmentation de la concentration plasmatique de fer au-delà de la limite supérieure chez 80 % des patients recevant une dose supérieure à 87,5 mg de fer élémentaire par semaine (7). On a aussi observé une augmentation des taux d'hémoglobine de 56 g/litre à la suite d'un traitement intensif de 23 jours avec des doses de fer de 70 mg par jour chez des patients avec des pertes sanguines aiguës. De plus, chez des patients souffrant d'anémie chronique, on observe, avec les mêmes doses de fer, une augmentation de 68 g/litre des taux d'hémoglobine pendant une période de 121 jours (8).

Effets secondaires

Les réactions secondaires à la suite d'une perfusion de fer dextran sont nombreuses et peuvent être divisées en deux groupes : les réactions locales et les réactions systémiques. Les réactions systémiques peuvent être immédiates (moins de 5 minutes après l'injection) ou retardées (de 24 à 48 heures après l'injection et durent plusieurs jours) (2).

Tableau II : Comparaison entre les différentes voies d'administration.

	Voie intramusculaire	Voie intraveineuse (bolus)	Voie intraveineuse (perfusion)	Sac de nutrition parentérale
Dose	Max. de 100 mg par injection et 100 mg par jour	Max. de 100 mg par injection et 100 mg par jour	Utiliser la dose totale de remplacement estimée	Utiliser la dose de maintien nécessaire (très petite dose)
Administration	Ne pas diluer Utiliser la technique en Z	Ne pas diluer Max. de 50 mg/min	Diluer dans 100 à 1 000 mL de NaCl 0,9 % ou dextrose 5 % et administrer pendant 1 à 6 heures	Diluer dans le sac de nutrition parentérale et administrer quotidiennement
Avantages	Ne nécessite pas d'accès IV	<ul style="list-style-type: none"> • Pas la douleur ni les complications de la voie IM • Technique simple 	Permet le remplacement rapide des doses totales, permet une sortie plus rapide de l'hôpital	<ul style="list-style-type: none"> • Très diluée (diminue le risque d'anaphylaxie) • Perfusion pendant une longue période (diminue le risque d'irritation) • Requiert moins de temps pour l'administration et la préparation que les bolus IV
Désavantages	<ul style="list-style-type: none"> • Injections multiples • Technique en Z • Requiert une masse musculaire adéquate • Douleur • Risque de complications locales 	<ul style="list-style-type: none"> • Injections multiples nécessaires • Risque d'anaphylaxie • Infufer® ne possède pas l'indication pour l'administration en bolus 	Risque d'anaphylaxie	Problème de stabilité avec les autres substances présentes dans le sac

Adapté des références 2 et 4

Réactions locales

Ces réactions observées au site d'injection sont surtout reliées à la voie intramusculaire et rendent cette voie moins populaire; en fait, on préfère maintenant la voie intraveineuse. On note de la douleur, une coloration brune de la peau, des abcès stériles, de la nécrose, une atrophie et la formation de sarcome (2). Des cas de phlébites peuvent survenir à la suite d'une injection intraveineuse continue et peuvent être évités en réduisant la vitesse d'injection. Aussi, en diluant le fer dextran dans du NaCl 0,9 % au lieu du dextrose 5 %, on diminue le risque de phlébite (2).

Réactions systémiques

Réactions immédiates

La majorité des réactions arrivent rapidement durant la perfusion de la dose-test, sont modérées et transitoires : malaises, dyspnée, fièvre, sueurs, hypotension, nausées, vomissements, maux de tête, convulsions et autres réactions systémiques (1,2,3). On observe aussi une série de réactions d'hypersensibilité allergique variées : démangeaisons, urticaire, bronchospasme et ana-

phylaxie fatale (1,2). Ces réactions allergiques sont généralement d'apparition soudaine et accompagnées de difficultés respiratoires ou de collapsus cardiovasculaire (2). Les signes d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique (comme l'hypotension, la difficulté respiratoire...) se manifestent habituellement dans les premières minutes et on doit alors cesser tout de suite l'administration du médicament.

Une dose d'adrénaline doit être toujours disponible immédiatement. Dans le cas où il survient une réaction d'hypersensibilité immédiate, on administre 0,5 mL d'adrénaline; 1:1 000 sous-cutané ou intramusculaire (1). Si le patient prend un bêta-bloqueur, il ne répondra pas bien à l'action de l'adrénaline (9). Ainsi, il peut être nécessaire dans ce cas d'administrer de l'isoprotérénol ou un agent bêta-adrénergique semblable afin de renverser la réaction allergique (9). À noter qu'il existe commercialement un produit (Promit®) afin de désensibiliser un patient présentant une hypersensibilité au dextran (1).

Afin d'effectuer une prévention des réactions anaphylactiques, on effectue une dose-test en donnant l'équivalent de 25 mg de fer élémentaire dilué dans 100 mL de

NaCl 0,9 % ou de dextrose 5 % (en 60 minutes si la voie intraveineuse est utilisée) et on observe le patient pendant une heure suivant l'arrêt de la perfusion (1,2,3). Ensuite, si aucune réaction indésirable ne se produit, on peut procéder aux doses de traitement nécessaires chez le patient. Il faut respecter les doses maximales quotidiennes permises : 25 mg de fer chez les enfants de moins de 5 kg, 50 mg de fer chez les enfants entre 5 et 10 kg et 100 mg de fer chez les enfants de plus de 10 kg et chez les adultes (1).

Chez les patients qui ont présenté une réaction anaphylactique à la suite de la dose-test et chez qui on a absolument besoin de donner du fer dextran, une prémédication ainsi qu'une augmentation très lente et graduelle des doses permettent l'administration du médicament allergisant (1). Il a été prouvé qu'on peut donner une prémédication intraveineuse de méthylprednisolone, de diphenhydramine et d'adrénaline durant la première journée uniquement et que les doses subséquentes de fer dextran seront bien tolérées pendant quelques jours (1,2).

On note aussi que les patients qui présentent une réaction allergique à une perfusion rapide de 25 mg de fer n'éprouvent souvent aucun problème par la suite si on leur administre des petites doses (2 mg par jour) en perfusion continue. Ainsi, l'ajout de fer dans les solutions de nutrition parentérale n'a pas été associé à des réactions allergiques (1). Dans le cas de l'ajout de petites doses de fer (moins de 10 mg par jour) dans le sac de nutrition parentérale, il ne semble pas nécessaire de procéder à une dose-test pour vérifier la susceptibilité du patient (3).

Réactions retardées

Les réactions retardées apparaissent 1 à 3 jours suivant la dose intramusculaire ou intraveineuse et persistent pendant 3 à 7 jours (2). On note des myalgies, des arthralgies, des phlébites, des lymphadénopathies, de la fièvre, des maux de tête, des nausées, des vomissements et de la confusion (2,3). La sévérité de ces effets est variée et peut être de légère jusqu'à obliger le patient à demeurer au lit (2). Pour des raisons inconnues, les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde, de lupus érythémateux et d'autres maladies inflammatoires actives sont plus à risque de présenter des réactions retardées (2).

Incidence

Le risque global d'effets indésirables est de 1 à 2 % (3). La voie intramusculaire et la voie intraveineuse semblent avoir environ la même incidence de réactions (3). L'incidence d'une réaction anaphylactique au fer dextran est variable et représente environ 0,6 à 2,3 %, tandis

que l'incidence d'une réaction mortelle d'hypersensibilité est estimée entre 0,2 et 0,3 % (3). On se rappellera que l'ajout de fer dans les solutions de nutrition parentérale n'a pas été associé à des réactions allergiques (1).

Tableau III : Effets secondaires et complications reliés au fer dextran

COURT ET MOYEN TERME (INTRAVEINEUX ET INTRAMUSCULAIRE)

- Anaphylaxie
- Urticaire
- Hypotension
- Nausées et vomissements
- Bronchospasme
- Prurit
- Fièvre
- Arthralgie
- Maux de tête
- Myalgie
- Rougeur
- Phlébite
- Douleur abdominale, thoracique ou dorsale

LONG TERME (INTRAVEINEUX ET INTRAMUSCULAIRE)

- Accumulation de fer

COMPLICATIONS D'UNE ADMINISTRATION INTRAMUSCULAIRE

- Douleur chronique au site d'injection
- Irritation de la peau
- Atrophie locale de la peau
- Saignements
- Abscesses
- Formation de sarcome

Tiré de la référence 3

Stabilité physico-chimique de la solution de nutrition parentérale en présence de fer dextran

Plusieurs éléments sont capables d'induire la peroxydation des solutions de nutrition parentérale. Parmi ceux-ci, on retrouve les acides aminés, les émulsions lipidiques, les multivitamines, les oligo-éléments et l'exposition à la lumière. En présence d'ions métalliques et de fer libre, les hydroperoxydes sont transformés en radicaux oxygènes libres hautement réactifs via la réaction de Fenton suivante : (10)



Les peroxydes et les radicaux oxygènes libres peuvent altérer l'intégrité des membranes cellulaires. Ils risquent de causer des dommages tissulaires et de contribuer à la formation de plaques d'athéromes. De plus, les

radicaux libres peuvent modifier les nutriments contenus dans les solutions de nutrition parentérale et les rendre inutilisables par les cellules (10).

Les patients qui doivent recevoir du fer par la voie parentérale doivent donc utiliser une solution contenant du fer lié. La solution de fer dextran est la formulation la plus utilisée dans les préparations de nutrition parentérale. Il a été démontré que cette liaison protégeait les solutions contre la génération spontanée de peroxydes et la production de radicaux libres. Cette liaison n'étant pas irréversible, il est possible de trouver du fer libre dans la solution. Les lipides sont riches en liens doubles et sont donc d'excellents substrats pour la production de peroxydes et de radicaux libres (10). Pour cette raison, il est important de ne pas ajouter le fer dextran dans les émulsions lipidiques (2).

Il existe dans la formulation de fer dextran une forme ferrique (cation trivalent) capable de neutraliser les charges anioniques négatives à la surface des particules de lipides. Ce phénomène brise l'émulsion des lipides puisqu'il réduit les charges répulsives entre les gouttelettes de lipides. Il y a alors une perte d'homogénéité et les particules lipidiques s'unissent par coalescence et augmentent de taille. Des liposomes de plus de 6 µm de diamètre peuvent obstruer les capillaires des poumons et créer ainsi une embolie pulmonaire (2,10,11,12).

La compatibilité physique du fer dextran dans les solutions de nutrition parentérale a été évaluée. Cinquante milligrammes de fer dextran a été ajouté à un litre de solution et entreposé à 4 °C pendant 14 jours. À la fin de cette période, une étude au microscope a révélé que les particules de lipides étaient passées d'une forme ronde à une forme allongée. Une autre étude a démontré que l'ajout de fer dextran (54 mg/L) dans une solution de nutrition parentérale produisait un surnageant de couleur brunâtre à la surface de la solution après seulement 24 heures d'entreposage à la température ambiante (2). Finalement, une concentration de 2 mg/L de fer dextran a été testée et les résultats démontrent que la solution de nutrition parentérale est stable pendant une période de 48 heures.

Nos recherches, quoique non exhaustives, ne nous ont pas permis de déterminer la durée de stabilité du fer dextran dans une solution de nutrition parentérale (sans lipides). Étant donné la grande variabilité (selon les besoins de chaque patient) en ce qui concerne les compositions et les concentrations des solutions de nutrition parentérale, il est difficile de déterminer la stabilité du fer dextran de façon précise. La compagnie Caremark limitée, située à Ville Saint-Laurent, a déterminé que les solutions de nutrition parentérale contenant du fer dextran étaient stables jusqu'à 45 jours (à la condition que

ces solutions ne contiennent pas de lipides et qu'elles soient conservées à une température de 4 °C et à l'abri de la lumière) à la suite de tests de stabilité effectués à l'interne. Les concentrations de fer dextran contenues dans ces solutions se situent entre 5 et 12 mg/L.

Rôle du fer dans le processus infectieux

Les données présentées dans la documentation au sujet du rôle à jouer par le fer en ce qui concerne l'immunité témoignent d'une controverse. On sait qu'un processus infectieux va influencer les réserves en fer de l'organisme. Cependant, on ne s'entend pas quant à l'effet de l'apport de fer à une personne infectée. Alors que certains auteurs croient qu'une déficience modérée en fer à un effet bénéfique sur l'immunité, d'autres soutiennent que toute déficience n'est pas souhaitable.

Tout d'abord, voyons de quelle façon les micro-organismes pathogènes et leur hôte interagissent en ce qui a trait à leurs réserves en fer. On sait que pour atteindre une croissance maximale, les microorganismes, les plantes et les animaux ont tous besoin d'environ le même quantité de fer, soit de 0,4 à 4 µm de fer en solution (13,15). Les microorganismes vont puiser le fer dont ils ont besoin chez leur hôte, par le biais de protéines de transport qu'ils synthétisent eux-mêmes. Ces protéines appelées sidérophores vont entrer en compétition avec la transferrine humaine pour lier le fer libre dans le plasma (3,13,15).

Alors, face à l'invasion de pathogènes, il est évident que l'organisme possède des moyens efficaces pour leur soustraire le fer disponible, sans cela, il ne pourrait survivre aux infections. À ce sujet, plusieurs hypothèses ont été proposées et les plus probables sont citées au Tableau IV.

Tableau IV : Mécanismes les plus probables pour soustraire le fer disponible aux pathogènes.

MÉCANISMES PROPOSÉS

- Diminution de l'absorption intestinale de fer exogène.
- Contraction du fer dans le compartiment plasmatique et expansion du fer dans les compartiments de stockage.
- Protéines de transport du fer chez l'humain (transferrine) placées de façon prioritaire aux sites d'infection par les microorganismes.
- Augmentation de la synthèse de transferrine.

Adapté de la référence 13

L'organisme diminue la quantité de fer disponible aux pathogènes à la suite de la réaction inflammatoire systémique qu'amène une infection. Cette réaction, de façon classique, inclut un relâchement de cytokines (IL-1, IL-6, TNF) en conjonction avec une augmentation des concentrations de glucagon, de cortisol et d'adrénaline (3). De cette manière, la cascade métabolique menant à la dimi-

nution du fer disponible aux pathogènes est amorcée.

L'être humain ne possède pas de moyen d'élimination du fer. Le fer éliminé quotidiennement correspond à la desquamation cellulaire de l'intestin et aux saignements (menstruations chez la femme ou à la suite d'un trauma quelconque) (1,2,13). Alors, il ne peut pas y avoir de contrôle de la concentration de fer dans ces cas. L'organisme peut cependant limiter son absorption intestinale si le fer est administré oralement, ce qui est fait de façon très efficace (1,2,13,15).

En ce qui a trait au fer déjà présent dans le compartiment plasmatique, il faudrait qu'il soit transféré dans d'autres compartiments corporels. C'est ce qui se produit puisque l'on remarque que les individus souffrant d'une infection vont devenir hypoferémiques (sauf si l'infection est située dans le foie ou si elle cause une hémolyse) (3,13,14,15). La diminution de la concentration plasmatique peut atteindre 50 % et même davantage si l'individu est très malade. Le fer qui est soustrait du compartiment plasmatique est stocké dans le système réticulo-endothélial et le foie par le biais des cytokines (3). Il y a aussi une suppression de la récupération du fer à partir du système réticulo-endothélial et une accélération du flux de fer au niveau hépatique. De plus, le fer qui aurait été normalement disponible pour l'érythropoïèse est aussi stocké puisque ce processus n'a pas lieu lors d'une infection (13). En réaction à cet effet, on peut observer une augmentation de la synthèse de ferritine, protéine de stockage du fer.

Les molécules de transport vont se retrouver de façon privilégiée aux sites critiques d'une infection : le plasma, les sécrétions nasales et bronchiques, la salive, la bile, le fluide gastro-intestinal, l'urine, le liquide synovial, le mucus cervical et le fluide séminal (13,15). Dans le plasma, on retrouve la transferrine alors que dans les sécrétions on retrouve à la fois de la transferrine et de la lactoferrine. Une molécule de transferrine peut normalement lier 2 molécules de fer et être ainsi saturée de 25 à 35 %. Or, lors d'une infection, cette saturation augmente et peut atteindre 66 % (13,14,15). De plus, on observe une augmentation de sa synthèse ou encore une diminution de son catabolisme puisque sa concentration plasmatique peut augmenter de 15 à 20 % chez un individu normal (13).

Tous ces mécanismes contribuent de façon efficace à amener une hypoferémie transitoire chez une personne infectée afin de la protéger contre les invasions de pathogènes. Alors qu'on s'entend sur ce mécanisme de protection produit par le processus infectieux, il y a controverse quant au rôle qu'aurait un supplément de fer chez une personne infectée. À ce sujet, plusieurs études ont été réalisées.

D'une part, certaines études ont démontré qu'une déficience en fer pouvait mener à une infection. Cependant, ces études avaient bien des défauts de méthodologie. Certaines étaient menées chez de jeunes enfants vivant dans des conditions défavorisées. Alors, la malnutrition et leurs conditions socio-sanitaires déficientes étaient peut-être davantage responsables de leur infection que la déficience en fer elle-même. (14)

D'autre part, des études ont démontré qu'un supplément de fer pouvait déclencher un processus infectieux (3,13,14,15). Ce fait est bien illustré avec des enfants souffrant de malnutrition de type Kwashiorkor à qui on a donné un supplément de fer oral. Comme ces enfants étaient dénutris, ils avaient une faible concentration de transferrine, ainsi un taux de fer libre plus élevé. Ces enfants ont eu un plus grand taux de mortalité que les enfants qui recevaient aussi du fer oralement, mais ils avaient un taux normal de transferrine. Dans le même ordre d'idée, des cas de septicémie et d'entérocolites ont été observés avec des surdoses de fer oral.

L'étude la plus convaincante à ce sujet s'est déroulée en Somalie (14,16). Des nomades avec une déficience en fer qui ont reçu un supplément de fer oral, ont présenté une augmentation des complications infectieuses cinq fois plus grande que ceux qui recevaient le placebo. Les complications prenaient la forme de réactivation de malaria, de brucellose ainsi que de tuberculose. Cependant, cette étude a été effectuée dans un pays défavorisé. Au Canada, il y aurait certainement eu moins d'infections puisque les personnes vivant ici sont certainement moins susceptibles d'avoir des infections latentes. L'étude témoigne néanmoins de l'effet négatif d'un supplément de fer chez une personne à risque de développer une infection.

Ainsi, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de fer parentéral afin de ne pas augmenter le risque de complications infectieuses. De plus, il faut limiter le plus possible le risque de surcharge en fer. En effet, le surplus de fer sera toujours séquestré dans les cellules du système réticulo-endothélial du foie et de la rate, ce qui peut amener de l'hémosidérose. Ceci est particulièrement à considérer chez les individus recevant une nutrition parentérale de façon chronique puisqu'il ne faut pas oublier que le fer administré de cette façon ne peut être régulé dans l'intestin et que l'organisme ne peut pas vraiment augmenter son élimination de fer. De plus, comme le fer parentéral est toujours séquestré, en plus d'amener des risques de complications infectieuses et d'hémosidérose, il ne pourra pas ramener le taux de fer sérique à la normale. Ainsi, lors de l'instauration de la nutrition parentérale, il faudra s'interroger à savoir si le patient présente une infection ou est à risque

d'en présenter une et si tel est le cas, juger de la pertinence d'administrer un supplément de fer. À notre avis, l'administration d'un supplément en fer devrait s'effectuer chez une personne ne présentant pas d'infection active pour combler les carences. Il faudrait alors bien surveiller l'apparition de signes de maladie infectieuse et cesser l'apport de fer temporairement si ces manifestations venaient à se produire.

Conclusion

L'efficacité et la sécurité d'emploi du fer dextran en utilisation parentérale ont bien été démontrées. Cependant, l'utilisation du fer dextran en nutrition parentérale devrait être limitée aux patients qui ont un diagnostic de déficience en fer et chez qui la voie orale n'est pas indiquée (3). Chez un patient n'ayant pas de déficience en fer, administrer un supplément dans la nutrition parentérale, même à une petite dose quotidienne, est suffisant pour amener une surcharge en fer dans le système réticulo-endothélial du foie et de la rate. Un soin particulier devrait être pris dans le calcul de la dose de remplacement afin de prévenir une surcharge en fer.

L'administration de fer dextran devrait toujours être précédée d'une dose-test pour évaluer la susceptibilité du patient à une réaction anaphylactique. Les patients devraient être en observation étroite à la suite de l'administration de la dose-test et de l'équipement ainsi qu'une médication d'urgence (incluant de l'épinéphrine) devraient être disponibles sur place. Dans les cas où on utilise une petite dose (moins de 10 mg par jour) dans la nutrition parentérale, la dose-test n'est pas indispensable puisque aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée dans la documentation (3).

Il est important de ne pas ajouter de fer dextran dans les solutions contenant des lipides puisqu'il existe une incompatibilité pouvant mener à une augmentation de la taille des particules lipidiques. Ces dernières peuvent obstruer les capillaires des poumons et induire une embolie pulmonaire (2,10,11,12).

De plus, il ne faudrait pas administrer un supplément en fer à un patient à risque de présenter une infection. Comme nous l'avons vu, un patient présentant un processus infectieux va devenir hypoferémique pour limiter la quantité de fer disponible aux microorganismes pathogènes qui en ont besoin pour leur croissance (3,13,14,15). Ainsi, en administrant le supplément de façon parentérale, on permet aux pathogènes d'utiliser directement le fer mis en circulation, ce qui favorise une exacerbation de l'infection. De plus, le surplus de fer est séquestré, rendant probablement impossible le retour des taux de fer sérique à des valeurs normales (13). On doit porter une attention toute particulière aux patients qui mani-

festent une infection sous-jacente ou aux patients qui ont une faible concentration de transferrine (Kwashiorkor). Chez ces patients, l'ajout de fer peut mener à des complications; il faut ainsi prendre en considération les bénéfices potentiels par rapport aux désavantages que présenterait une telle pratique.

En résumé, afin de rétablir les réserves en fer de l'organisme, on privilégie la voie intraveineuse ou la voie intramusculaire qui nous permettent d'administrer le supplément jusqu'à 100 mg/jour (1). Ensuite, la méthode la plus appropriée chez un patient recevant une nutrition parentérale (en considérant les coûts, le nombre de manipulations, la facilité d'administration, les risques de contamination et les effets secondaires) serait l'ajout du fer dextran directement dans le sac de nutrition parentérale, tout en gardant en tête les précautions mentionnées.

RÉFÉRENCES

1. Solomons NW. Iron. Dans : Baumgartner TG. Clinical guide to parenteral nutrition. 3e ed. USA : Fujisawa. 1997 : p.271-88.
2. Kumpf VJ. Parenteral Iron Supplementation. Nutrition in Clinical Practice 1996 ; 11(4) : 139-46.
3. Burns DL, Mascioli EA, Bistrain BR. Parenteral Iron Dextran Therapy : A Review. Nutrition 1995;11(2) : 163-8.
4. Elenbaas JK. Micromedex® Healthcare Series 2000; volume 103.
5. Ashby EC. Total-dose iron-dextran infusion in general surgery. Lancet 1967; 2(7520) : 807-9.
6. Halpin TC, Bertino JS, Rothstein FC, Kurczynski EM, Reed MD. Iron-deficiency anemia in childhood inflammatory bowel disease : treatment with intravenous iron-dextran. J Parenter Enteral Nutr 1982; 6(1) : 9-11.
7. Norton JA, Peters ML, Wesley R, Maher MM, Brennan MF. Iron supplementation of total parenteral nutrition : a prospective study. J Parenter Enteral Nutr 1983; 7(5) :457-61.
8. Dudrick SJ, O'Donnell JJ, Raleigh DP, Matheny RG, Unkel SP. Rapid restoration of red blood cell mass in severely anemic surgical patients who refuse transfusion. Arch Surg 1985; 120(6) : 721-7.
9. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. 35e éd. Ottawa: Association des pharmaciens du Canada; 2000.
10. Lavoie J-C, Chessex P. Bound Iron Admixture Prevents the Spontaneous Generation of Peroxides in Total Parenteral Nutrition Solutions. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1997; 25 (3): 307-11.
11. Mervyn D, Smith LC, Friedman KL, Lea PJ, Grant DJW, Hudson DP, et al. Physical Stability of a Total Nutrient Admixture for Total Parenteral Nutrition. CJS 1989; 32 (4): 240-44.
12. Burns DL. Effect of Iron-Supplemented Total Parenteral Nutrition in Patients With Iron Deficiency Anemia. Nutrition 1996; 12 (6): 411-15.
13. Weinberg ED. Iron and Infection. Microbiological Review 1978; 42(1) : 45-66.
14. Walter T, Olivares M, Pizarro F, Muoz C. Iron, Anemia and Infection. Nutrition Reviews 1997; 55(4) : 111-24.
15. Weinberg ED. Nutritional Immunity. JAMA 1975; 231(1) : 39-41.
16. Murray MJ, Murray AB, Murray MB, Murray CJ. The adverse effect of iron repletion on the course of certain infection. Br Med J 1978, 2(6145) : 1113-5.
17. Ball PA. Iron in Pediatric Parenteral Nutrition : Are We Getting Rusty? Nutrition 1999; 15(10) : 815-16.

Le point sur les statines

Lucie Verret, pharmacienne
Institut de Cardiologie de Montréal

Résumé

Cet article se veut un résumé des connaissances actuelles sur les statines. Le retrait de Baycol^{MD} au mois d'août dernier impose une mise au point sur le sujet. Les études cliniques évaluant l'efficacité des statines seront d'abord présentées. Par la suite, nous discuterons de la notion des effets pléiotropiques des différentes statines et de l'utilité clinique de ces effets spécifiquement dans le traitement du syndrome coronarien aigu. À la suite d'un résumé des nouvelles recommandations du *National Cholesterol Education Program (NCEP)* publiées cette année, une réflexion sur le rôle du pharmacien par rapport à ces recommandations est faite. Avant de conclure, nous discuterons aussi du risque de myopathie et de rhabdomyolyse.

Introduction

Le 8 août 2001, la compagnie Bayer retirait du marché la cérivastatine (Baycol^{MD}) à la suite de la déclaration de 31 cas de décès associés à une rhabdomyolyse. Cette annonce surprenante arrivait à un moment où l'engouement pour les statines était très élevé. Les données de plus en plus nombreuses sur les propriétés pléiotropiques (amélioration de la fonction endothéliale, stabilisation de la plaque...) leur donnaient un avenir plus que prometteur pour augmenter le nombre de personnes pouvant en bénéficier. Cet événement venait de jeter une douche froide sur le corps médical et nous amenait à réfléchir sur les questions de base. Quand prescrire une statine? Quelle statine prescrire par rapport à une autre? Est-ce que les règles de la médecine factuelle (*evidence-based medicine*) sont toujours appliquées? Le but de cet article est de revoir les bénéfices des statines, les recommandations nationales sur le traitement des lipides et le risque de myopathie et de rhabdomyolyse associé à ces molécules.

Efficacité des statines

Les grandes études en prévention primaire (WOSCOPS et AFCAPS/TexCAPS) et en prévention secondaire (4S, CARE et LIPID) ont établi hors de tout doute que la diminution des LDL est bénéfique chez les patients à risque ou souffrant d'une maladie coronarienne (1-5). Ces études sont résumées dans les tableaux I et II. Dans les études en prévention secondaire, l'étude 4S a été effectuée chez des patients avec des concentrations de cholestérol élevées tandis que la population des études CARE et LIPID avait des concentrations de cholestérol modérément élevées. Les études WOSCOPS et AFCAPS/TexCAPS ont été effectuées en prévention primaire, donc chez des patients sans antécédents de maladie coronarienne. La population de WOSCOPS était à haut risque puisque les patients inclus dans l'étude avaient des concentrations de cholestérol élevées tandis que la population d'AFCAPS/TexCAPS était composée de patients avec des concentrations moyennes de cholestérol mais de faibles concentrations de HDL. Dans ces études, la diminution de la valeur des LDL varie de 25 à 35 %. Dans l'étude 4S, la simvastatine a réduit la mortalité et l'infarctus du myocarde (IM) non fatal de 34 % comparativement au placebo. Les résultats des études CARE et LIPID montrent une diminution de 23 % et 24 % respectivement de la combinaison décès et IM non fatal avec la pravastatine comparativement au placebo. En dépit des différentes populations de ces études et de l'utilisation de trois différentes statines, la diminution du risque relatif des événements coronariens est importante (24 % à 37 %) et est directement reliée à la diminution des LDL. Le taux d'événements dans les groupes placebo démontre bien le risque de base des différentes populations évaluées avec une population à plus haut risque dans 4S (28 %) et à plus faible risque dans AFCAPS/TexCAPS (5,5 %). Évidemment, le nombre de patients nécessaire à traiter (NNT) pour prévenir un événement est supérieur dans les études en prévention primaire comparative-

Tableau I : Résumé des études en prévention secondaire (9)

Études (nombre de patients)	Médicaments	Suivi	LDL (base)	↓LDL	Événements* statine	Événements* placebo	RR	NNT
4S (1994) (n = 4 444)	Simvastatine 20 à 40 mg	5,4 ans	4,86	35 %	19,4 %	28 %	34 % p = 0,0003	12
CARE (1996) (n = 4 159)	Pravastatine 40 mg	5 ans	3,6	32 %	10,2 %	13,2 %	23 % p = 0,0003	34
LIPID (1998) (n = 9 014)	Pravastatine 40 mg	6,1 ans	3,9	25 %	12,3 %	15,7 %	24 %	30

*CARE et LIPID : mortalité cardiovasculaire/IM non fatal; 4S : mortalité cardiovasculaire/IM non fatal ou arrêt ressuscité.
RR : risque relatif NNT : nombre de patients nécessaires à traiter

Tableau II : Résumé des études en prévention primaire (9)

Études (nombre de patients)	Médicaments	Suivi	LDL (base)	↓LDL	Événements* statine	Événements* placebo	RR	NNT
WOSCOPS (1995) (n = 6 595)	Pravastatine 40 mg	4,9 ans	5	26 %	5,3 %	7,5 %	29 % p < 0,001	46
AFCAPS/ TexCAPS (1998) (n = 6 605)	Lovastatine 20 à 40 mg	5,2 ans	3,9	25 %	3,5 %	5,5 %	37 % p < 0,001	50

* WOSCOPS : mortalité cardiovasculaire/IM non fatal; AFCAPS/TexCAPS : mortalité cardiovasculaire/IM/AI.
RR : risque relatif NNT : nombre de patients nécessaires à traiter

ment aux études en prévention secondaire. Les analyses de sous-groupes montrent un effet consistant chez les hommes, les femmes, les diabétiques et les hypertendus (6,7). Il est intéressant de noter que plus la durée d'utilisation de la statine est élevée, meilleurs sont les bénéfices. Par exemple, dans l'étude 4S, la simvastatine diminue la mortalité cardiovasculaire de 29 % les deux premières années de traitement, de 36 % la troisième et la quatrième années et de 55 % la cinquième et la sixième années de traitement (8).

Résultats de l'étude HPS

En novembre 2001, au congrès de l'*American Heart Association* (AHA), les résultats de la *Heart Protection Study* (HPS) ont été présentés (10). Cette étude a évalué l'efficacité de la simvastatine 40 mg chez 20 536 sujets à haut risque ou avec une maladie coronarienne connue (donc en prévention primaire et secondaire). Les sujets inclus dans l'étude avaient un cholestérol total de base supérieur à 3,5 mmol/L et ils ont été suivis en moyenne 5 ans. L'utilisation de la simvastatine chez ces patients à haut risque diminue la mortalité cardiovasculaire et vasculaire de 17 % (NNT = 58) et réduit les événements majeurs (coronarien, ACV, revascularisation) de 24 % (NNT = 18). Ceci confirme les résultats obtenus dans les autres études. L'étude HPS est intéressante car la diminution des événements est équivalente que l'âge du patient soit inférieur à 65 ans ou supérieur à 75 ans, son sexe ou que son taux de LDL soit inférieur à 2,6 ou supérieur à 3,5. Le corps médical attend la publication de ces résultats ainsi que l'analyse de ceux-ci avec impatience.

Effets pléiotropiques

Les plaques d'athérome sont composées d'un noyau thrombogénique riche en lipides et recouvertes d'une capsule fibreuse comprenant des cellules musculaires lisses et des cellules inflammatoires (majoritairement des macrophages). Cette capsule isole la circulation sanguine du noyau lipidique thrombogénique. Les cellules musculaires lisses vasculaires synthétisent la cou-

ronne fibreuse et sont primordiales pour la stabilité de la plaque d'athérome. Il existe un équilibre entre les processus inflammatoires qui tendent vers une instabilité de la plaque et la réponse réparatrice des cellules musculaires lisses vasculaires qui tendent à la stabiliser. Les plaques instables sont caractérisées par une exacerbation des processus inflammatoires qui dépassent les capacités de réparation des cellules musculaires lisses (11).

Les statines, par leurs effets pléiotropiques, agissent en stabilisant les lésions d'athérome empêchant ainsi la rupture de la plaque et la thrombose. Les effets pléiotropiques sont de plus en plus documentés et peuvent se diviser en trois catégories : 1) l'amélioration de la fonction endothéliale; 2) les effets reliés au mécanisme de progression de l'athérosclérose (effet antioxydant, inhibition de la capture des macrophages par l'endothélium, la prolifération des cellules musculaires lisses) et 3) les effets affectant le processus thrombotique (effet sur le facteur tissulaire, effet antiplaquettaire, effet sur le fibrinogène...) (12).

Le Tableau III présente les effets pléiotropiques selon les différentes statines. L'effet bénéfique sur la fonction endothéliale a été documenté avec plusieurs statines et survient très rapidement après le début d'une statine. L'étude RECIFE démontre une amélioration de la fonction endothéliale après seulement six semaines de traitement avec la pravastatine (13). La diminution de la prolifération des cellules musculaires lisses pourrait en théorie être néfaste puisque ce phénomène aide à stabiliser les plaques. Les effets des statines sur la thrombose sont contradictoires et obscurs.

La contribution des effets pléiotropiques des statines démontrés *in vitro* et *in vivo* à réduire les événements coronariens est inconnue et reste à démontrer par des études cliniques. Par contre, il y a de plus en plus de preuves que les statines diminuent l'athérosclérose de façon indépendante de la diminution des LDL. En raison de la diversité chimique des statines, il est concevable que toutes n'aient pas la même action sur la composition de la plaque. Mais, il n'y a pas assez de données à

Tableau III : Effets pléiotropiques des différentes statines (12)

	Atorv.	Cérv.	Fluva.	Lova.	Prava.	Simva.
1- Fonction endothéliale	—	↑	—	↑	↑	↑
2- Processus d'athérosclérose						
• Cholestérol dans les macrophages	—	↓	—	↓	↓	↓
• Oxydation LDL	—	—	—	↑	↑	↑
• Prolifération des cellules musculaires lisses	↓	↓	↓	↓	→	↓
3- Effets antithrombotiques						
• Facteur tissulaire	—	↓	↓	—	→	↓
• Agrégation plaquettaire	—	—	—	↑	↓	↓
• Fibrinogène	↑	—	—	↑	↓	→
• Viscosité sanguine	—	—	—	↑	↓	→
• PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène)	↑	—	↑	↑	↓	↑

ce jour pour démontrer la supériorité d'une statine en fonction de ces effets pléiotropiques. Seuls des essais cliniques comparant directement les différentes statines peuvent le démontrer.

Les statines après un syndrome coronarien aigu (SCA)

Le bénéfice de débuter la thérapie hypolipémiante très tôt après un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde ou angine instable) n'est pas encore démontré. Dans les études cliniques 4S, LIPID et CARE, les statines étaient débutées 3 à 6 mois après un SCA et ce n'est qu'après 1 à 2 années de traitement qu'il y avait une différence significative sur la diminution des événements cardiovasculaires. Avec les effets pléiotropiques des statines, il semble logique que le fait de débuter une statine tôt après un SCA pourrait avoir un effet bénéfique. Deux études d'observations ont démontré une diminution de la mortalité de 33 % à 6 mois et de 25 % à 1 an par l'utilisation d'une statine après un SCA (14,15). L'étude MIRACL réalisée chez 3 086 patients est la seule étude avec répartition aléatoire effectuée pour évaluer l'efficacité de l'atorvastatine 80 mg dans les SCA (16). Le traitement devait être débuté dans les 24 à 96 heures du SCA sans égard aux concentrations de LDL. Selon les résultats de cette étude, après 16 semaines de traitement, l'atorvastatine diminuerait de 16 % les événements combinés de décès, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque et ischémie récurrente nécessitant une hospitalisation. C'est seulement sur ce dernier point que l'on observe une différence significative pour le groupe traité avec l'atorvastatine par rapport au placebo (6,2 % vs 8,4 %). Malgré le fait que l'étude MIRACL a été amplement critiquée (dose élevée, inclusion de patients avec LDL basses, dose non ajustée en fonction des LDL, exclusion de patients avec PTCA, suivi à court terme), il demeure que cette étude démontre qu'un traitement précoce ne semble pas néfaste. Un traitement avec une

statine peut être débuté avant le congé du patient de l'hôpital ne serait-ce que pour profiter de la motivation du patient et éviter qu'un traitement avec une statine soit oublié 3 à 6 mois plus tard.

Recommandations du National Cholesterol Education Program (NCEP)

Les nouvelles recommandations du NCEP ont été publiées en mai dernier et contiennent des changements significatifs par rapport aux dernières recommandations publiées en 1993 (17,18). Tout comme celles de 1993, les recommandations de 2001 visent la diminution de LDL. Néanmoins, ces nouvelles recommandations raffinent l'évaluation du risque global des patients à développer une maladie coronarienne athéroscléreuse (MCAS). Le besoin de raffinement de l'évaluation du risque était réel. En effet, les patients inclus dans l'étude AFCAPS/TexCAPS voyaient leur risque d'événements coronariens réduit de 37 % avec un traitement avec la lovastatine. Pourtant, selon les recommandations de 1993 du NCEP, seulement 17 % de la population de l'étude AFCAPS/TexCAPS aurait été traitée.

Voici un résumé des nouvelles recommandations. Avant de débuter un traitement chez un patient, on doit effectuer les étapes suivantes : premièrement, inclure le patient dans l'une des trois catégories suivantes :

- 1- les patients avec une MCAS ou à risque équivalent (diabétiques et les autres maladies athéroscléreuses);
- 2- les patients avec 2 facteurs de risque majeurs ou plus;
- 3- les patients avec 1 facteur de risque ou aucun.

Les facteurs de risque majeurs sont présentés au Tableau IV. Chaque catégorie a une valeur de LDL cible soit < 2,6 mmol/L pour les patients avec MCAS ou à risque équivalent, < 3,3 mmol/L pour ceux avec deux facteurs

ou plus et < 4,1 mmol/L pour les patients avec un facteur de risque ou aucun. Pour mieux déterminer la catégorie du patient, lorsqu'il y a présence de deux facteurs de risque ou plus, une évaluation globale du risque doit être faite. Celle-ci repose sur la probabilité de développer une maladie coronarienne sur une période de 10 ans. Un système de pointage a été développé à partir de la *Framingham Heart Study*; il est présenté au Tableau V (19). Chaque facteur de risque est relié à un nombre de points et le pointage final permet d'évaluer si le risque du patient à développer une maladie coronarienne sur une période de 10 ans est inférieur à 10 %, entre 10 % et 20 % ou supérieur à 20 %. Une fois cet exercice fait, il reste à déterminer si des modifications aux habitudes de vie doivent être apportées ou un traitement médicamenteux débuté selon les valeurs de LDL. Le Tableau VI indique les valeurs cibles de LDL et les valeurs de LDL suggérées pour débuter une thérapie selon la catégorie du patient. Le plus souvent, le choix de traitement sera une statine et on recommande de débuter avec des doses modérées. Une réponse à la thérapie doit être évaluée six semaines après le début du traitement en prévention primaire et 12 semaines après un événement coronarien.

Tableau IV : Facteurs de risque majeurs* (17)

- tabagisme
- hypertension (TA > 140/90 mm Hg ou thérapie antihypertensive)
- HDL basses (< 1,03 mmol/L)**
- antécédents familiaux de MCAS prématurée (< 55 ans chez un homme parent du 1^{er} degré et > 65 ans chez une femme parente du 1^{er} degré)
- âge (homme > 45 ans, femme > 55 ans)

* Le diabète est considéré comme un risque équivalent à une MCAS

** Une HDL > 1,55 compte pour un facteur de risque négatif; sa présence permet de retirer 1 facteur au total

Tableau V : Estimation de la probabilité de développer une maladie coronarienne sur une période de 10 ans (17)

Tableau Va : Estimation du risque à 10 ans pour un homme		Tableau Vb : Estimation du risque à 10 ans pour une femme	
Âge (années)	Points	Âge (années)	Points
20 à 34	-9	20 à 34	-7
35 à 39	-4	35 à 39	-3
40 à 44	0	40 à 44	0
45 à 49	3	45 à 49	3
50 à 54	6	50 à 54	6
55 à 59	8	55 à 59	8
60 à 64	10	60 à 64	10
65 à 69	11	65 à 69	12
70 à 74	12	70 à 74	14
75 à 79	13	75 à 79	16

Cholestérol total (mmol/L)					Cholestérol total (mmol/L)						
Âge	<4,1	4,1-5,1	5,2-6,1	6,2-7,2	≥7,3	Âge	<4,1	4,1-5,1	5,2-6,1	6,2-7,2	≥7,3
20 à 39	0	4	7	9	11	20 à 39	0	4	8	11	13
40 à 49	0	3	5	6	8	40 à 49	0	3	6	8	10
50 à 59	0	2	3	4	5	50 à 59	0	2	4	5	7
60 à 69	0	1	1	2	3	60 à 69	0	1	2	3	4
70 à 79	0	0	0	1	1	70 à 79	0	1	1	2	2

Âge	Non-fumeur	Fumeur	Âge	Non-fumeur	Fumeur
20 à 39	0	8	20 à 39	0	9
40 à 49	0	5	40 à 49	0	7
50 à 59	0	3	50 à 59	0	4
60 à 69	0	1	60 à 69	0	2
70 à 79	0	1	70 à 79	0	1

HDL mmol/L	Points	HDL mmol/L	Points
≥1,57	-1	≥1,57	-1
1,29-1,52	0	1,29-1,52	0
1,03-1,27	1	1,03-1,27	1
<1,03	2	<1,03	2

TA systolique (mm Hg)	Si non traitée	Si traitée	TA systolique (mm Hg)	Si non traitée	Si traitée
<120	0	0	<120	0	0
120-129	0	1	120-129	1	3
130-139	1	2	130-139	2	4
140-159	1	2	140-159	3	5
≥160	2	3	≥160	4	6

Point Total	Risque à 10 ans (%)	Point Total	Risque à 10 ans (%)
< 0	< 1	< 9	< 1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥25	≥30
≥17	≥30		

Tableau VI : Valeurs cibles de LDL et valeurs de LDL suggérées pour débuter une thérapie selon la catégorie du patient (17)

Catégories	LDL cible (mmol/L)*	LDL (pour changement des habitudes de vie) (mmol/L)*	LDL (pour débuter un médicament) (mmol/L)*
MCAS ou risque équivalent (risque à 10 ans > 20 %)	< 2,6	≥ 2,6	≥ 3,3 (de 2,6 à 3,2 = optionnel)
> 2 facteurs de risque majeurs (risque à 10 ans < 20 %)	< 3,3	≥ 3,3	Risque 10 à 20 % : ≥ 3,3 Risque <10 % : ≥ 4,1
≤ 1 facteur de risque majeur**	< 4,1	≥ 4,1	≥ 4,9 (de 4,2 à 4,8 = optionnel)

* Pour convertir de mmol/L en mg/dL, multiplier par 38,7.

** La plupart de ces patients auront un risque à 10 ans < 10 %. Une évaluation du risque à 10 ans n'est pas nécessaire.

Traitement optimal avec les statines?

Une étude récente permet de constater que peu de patients atteignent les valeurs de LDL cibles recommandées par le NCEP (20). En effet, seulement 39 % des 4 888 patients traités avec des médicaments atteignaient la concentration de LDL recommandée. Le taux de réussite pour atteindre les valeurs de LDL cibles selon le risque du patient était de 68 % chez les patients à faible risque, de 37 % chez les patients à haut risque et de 18 % chez les patients avec un antécédent de maladie coronarienne. Cela suggère que le traitement avec les statines ne soit pas assez agressif et qu'il reste beaucoup de travail à faire pour corriger cette situation. Un exemple d'efforts entrepris pour remédier à ce problème est le programme CHAMP (*Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program*). Avec ce programme, tous les patients avec un diagnostic d'infarctus du myocarde devaient recevoir une statine avant leur congé de l'hôpital si leur concentration de LDL était supérieure à 2,6 mmol/L (21). Le programme a été appliqué chez 1 400 patients. La prescription d'une statine au congé est passé de 6 % avant l'implantation du programme à 86 % pendant le projet. À 12 mois, 91 % des patients recevaient une statine et 58 % atteignaient la valeur cible de LDL (< 2,6 mmol/L). Les pharmaciens d'hôpitaux jouent un rôle clinique important dans l'instauration d'un traitement avec une statine chez le patient coronarien. Un programme comme celui-ci peut être implanté dans les hôpitaux afin que les patients reçoivent un traitement efficace et abaissent les concentrations de LDL aux valeurs recommandées (22). Les diabétiques sont aussi une clientèle que le pharmacien peut facilement cibler à l'hôpital ou dans les cliniques ambulatoires de diabète. Le diabète étant maintenant considéré comme un facteur de risque équivalent à une MCAS, les patients diabétiques doivent être traités de façon plus agressive avec les statines. Les résultats des études 4S et CARE, même si elles n'étaient pas planifiées de façon spécifique pour l'évaluation des diabétiques, ont démontré que le risque d'événements coronariens récurrents et le ris-

que de revascularisation étaient significativement réduits chez les sujets diabétiques (23). Les résultats de l'étude HPS qui incluait près de 6 000 sujets diabétiques confirment que l'utilisation d'une statine chez ce groupe diminue les événements coronariens et vasculaires.

Autres marqueurs

Un paradoxe persiste malgré l'association claire entre le fait de diminuer le cholestérol et les événements coronariens. La majorité des individus qui développent une maladie coronarienne n'ont pas des valeurs élevées de cholestérol (9). Pour ces individus, est-ce que le taux de cholestérol total et le taux de LDL sont les meilleurs prédicteurs d'événements? Une analyse des patients inclus dans l'étude AFCAPS/TexCAPS montre que le taux de HDL de base et les apolipoprotéines A et B sont de puissants prédicteurs d'événements contrairement au taux de base du cholestérol, des LDL, des triglycérides ou des non-HDL. Les études récentes avec les fibrates suggèrent que d'autres facteurs comme les HDL et les triglycérides doivent être pris en considération dans l'évaluation du risque des patients (24,25). Un groupe de Québec a suivi, pendant 5 ans, une cohorte de 2 103 hommes sans antécédent de maladie coronarienne (26). Les résultats de cette étude indiquent que la présence de particules de petites LDL denses (*small dense LDL particles*) associée à des valeurs élevées d'apolipoprotéines B serait le meilleur indicateur pour prédire un événement coronarien. De plus en plus, les études sur l'apoprotéine B montrent que celle-ci serait peut-être le meilleur marqueur prédicteur du risque à la base et pendant un traitement (27).

Myopathie et rhabdomyolyse

Dans la documentation, on rapporte une incidence de myopathie et de rhabdomyolyse associées aux statines en monothérapie de 0,1 % à 0,5 % et de 0,04 % à 0,2 % respectivement (28). Une myopathie se définit par une douleur, une sensibilité et une faiblesse musculaire accompagnée d'une augmentation de la créatinine kinase (CK)

supérieure à 10 fois la limite normale. Si la myopathie n'est pas reconnue chez le patient traité avec une statine, une nécrose des cellules musculaires et une myoglobulinurie peuvent survenir causant ainsi une rhabdomyolyse qui peut s'avérer fatale. Le mécanisme par lequel les statines peuvent causer une rhabdomyolyse n'est pas élucidé. Le risque de myotoxicité avec les statines est dépendant de la dose et augmente lorsque prescrites avec d'autres médicaments potentiellement myotoxiques tels les fibrates (29). Aussi, les interactions médicamenteuses peuvent augmenter le risque de rhabdomyolyse jusqu'à 10 fois (30).

Une analyse basée sur deux grandes études cliniques avec la simvastatine incluant plus de 12 000 patients montre que le risque de myopathie serait de 1 cas sur 10 000 patients traités pendant 1 an (31). Une étude d'observation, menée au Royaume-Uni, rapporte une incidence de myopathie chez les gens recevant un traitement hypocholestérolémiant de 2,3/10 000 comparativement à 0,2/10 000 chez la population sans hyperlipidémie (32). Dans cette étude, les patients recevant un traitement avec un fibrate ou avec une statine ont 42,4 ou 7,6 fois respectivement plus de risque de souffrir de myopathie comparativement à ceux qui ne reçoivent pas de thérapie hypolipémiante. Ces études nous permettent de croire que l'incidence de myopathie et de rhabdomyolyse est faible. Encore faut-il garder en mémoire que dans les études cliniques ou d'observation, on exclut les patients à risque de développer des myopathies (insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques...) et que les médicaments qui augmentent les concentrations des statines sont interdits. L'incidence est donc souvent sous-estimée. De plus, le problème de sous-déclaration des réactions indésirables après la commercialisation des médicaments n'aide pas à améliorer la situation. Une étude publiée récemment rapporte, après avoir fait une revue de la documentation de janvier 1985 à octobre 2000, une déclaration de seulement 74 cas de rhabdomyolyse. De ces cas, 59 recevaient des combinaisons de médicaments augmentant le potentiel de myotoxicité.

La cérivastatine (Baycol^{MD}) a été retirée du marché le 8 août 2001 en raison d'une déclaration importante de cas de rhabdomyolyse causant la mort chez 31 patients américains. De ces 31 patients, 12 recevaient le gemfibrozil en combinaison avec la cérivastatine. La compagnie invitait le corps médical à rapporter tous les cas non déclarés. Au 14 août 2001, le nombre de cas de décès à la suite d'une rhabdomyolyse causée par la cérivastatine se chiffrait à 52. Selon la FDA, les cas de rhabdomyolyse sévères surviennent 10 fois plus fréquemment avec la cérivastatine qu'avec les autres statines et il semble que la dose de 0,8 mg serait plus souvent en cause. Ce retrait de Baycol^{MD}, qui avait

théoriquement l'avantage d'avoir moins d'interactions médicamenteuses, nous permet de réaliser combien il faut être prudent dans la comparaison des molécules d'une même classe d'un point de vue pharmacologique ou pharmacocinétique. Ce sont les études cliniques qui nous aident à évaluer l'efficacité et la sécurité d'une molécule. Le choix d'un traitement devrait donc s'appuyer sur les résultats de ces études.

Conclusion

Les résultats de six grandes études impliquant 50 000 patients attestent les bénéfices des statines en prévention d'un événement coronarien chez les patients avec ou sans maladie coronarienne. Ces études évaluaient la lovastatine, la simvastatine et la pravastatine. La diminution du risque est proportionnelle à la diminution des LDL et reliée à la durée de traitement. Il y a de plus en plus de données sur les effets pléiotropiques des statines mais il n'y a pas d'études qui supportent que ces effets soient directement reliés à une diminution des événements coronariens. Il n'y a pas assez de données à ce jour pour démontrer la supériorité d'une statine en fonction de ces effets pléiotropiques ni pour donner des statines à des patients avec des LDL normaux ou bas en se basant sur les effets pléiotropiques des statines. D'autres données sont nécessaires pour conclure sur les effets des statines dans les SCA.

Les nouvelles recommandations du NCEP ont encore pour but premier la diminution des LDL. Les résultats de l'étude HPS ébranlent un peu les recommandations en démontrant des bénéfices à traiter des patients à risque avec des taux de LDL considérés normaux. L'utilisation des statines en pratique clinique n'est pas optimale. À l'heure actuelle, une approche raisonnable serait d'optimiser la thérapie afin que les patients soient plus nombreux à bénéficier d'une thérapie hypocholestérolémiante et que les valeurs de LDL cibles soient atteintes. Le pharmacien doit jouer un rôle important dans ce domaine en détectant les patients qui pourraient bénéficier d'une statine avant leur départ de l'hôpital (post SCA ou diabétiques, hypertendus). Même si le LDL reste le facteur de risque le mieux établi, d'autres facteurs tels que l'apoprotéine B, les HDL et les triglycérides ne sont pas à négliger et les études futures nous permettront d'établir quel marqueur possédera la meilleure valeur prédictive.

Les résultats des études avec répartition aléatoire ont démontré que le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est faible, probablement sous-estimé, mais cliniquement important puisqu'il peut être fatal. Il est relié à la dose et augmente si les statines sont combinées à d'autres médicaments myotoxiques. D'autres causes qui augmentent les concentrations plasmatiques des stati-

nes (interactions médicamenteuses, insuffisance rénale ou hépatique) influencent aussi le risque. Le retrait de Baycol^{MD} permet de réaliser que des études cliniques sont importantes afin de prouver l'efficacité et la sécurité des médicaments. La comparaison de molécules d'une même classe sur la base de la pharmacologie et de la pharmacocinétique seulement ne nous permet pas d'extrapoler quant à l'efficacité et à la sécurité de celles-ci.

Références

1. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995;333 :1301-1307.
2. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels : Results of AFCAPS/TexCAPS. Airforce /Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *J Am Med Assoc* 1998;279 :1615-1622.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344 :1383-1389.
4. Sack FM, Pfeffer MA, Moyé LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996;335 :1001-1009.
5. The long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339 :1349-1357.
6. Auer J, Berent R, Eber B. Lessons learned from statin trials. *Clin Cardiol.* 2001;24 :277-280.
7. Waters DD. What so the statin trials tell us? *Clin Cardiol* 2001;24 :III-3-III-7
8. Kjekshus J, Pedersen TR : Reducing the risk of coronary events : Evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1995;76 :64C-68C.
9. Gotto A. Statin Therapy : Where are we? Where do we go next? *Am J Cardiol* 2001;87 :13B-18-B.
10. HPS Heart Protection study. Présenté à l'AHA. novembre 2001.
11. Blumenthal RS. Statins : Effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart J* 2000; 139 :577-83.
12. LaRosa JC. Pleiotropic effect of statins and their clinical significance. *Am J Cardiol.* 2001;93 :291-293.
13. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Thérioux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECLIFE (reduction of cholesterol in Ischemia and function of the endothelium) Trial. *Circulation* 1999;99 :3227-3233.
14. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT et al. Effects of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes : on observational study. *Lancet* 2001;357 :1063-68.
15. Stenestrands U, Wallentin L for the Swedish register of cardiac intensive care (RISK-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285 :430-436.
16. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. *JAMA* 2001;285 :1711-1718.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection , Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama.* 2001;285 :2486-2497.
18. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection , Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Jama.* 1993;269 :3015-23.
19. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97 :1837-1847.
20. Pearson TA, Laurora I, Chu H et al. The lipid assessment project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160 :459-467.
21. Foronarrow GC, Gawlinski A. Rationale and design of the Cardiac Hospitalisation Atherosclerosis Management Program at the University of California Los Angeles. *Am J Cardiol.* 2000;85 (suppl A) :10A-17A.
22. McKenney JM. Achieving blood lipid goals in patients with coronary artery disease. *Am J Health-Sys Pharm.* 2001;58 :415-19
23. La Rosa JC. Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease Who Benefits? *Circulation.* 2001;104:1688-1692.
24. Robins SJ, Collins D, Wittes JT et al for the VA-HIT study group. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT : a randomized controlled trail. *JAMA* 2001;285 :1585-1591.
25. Gotto AM. How do we achieve optimal cardiovascular risk reduction? *Clin Cardiol* 2001;24 :III-8-III-
26. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec cardiovascular study. *Circulation* 1997;95 :69-75.
27. Stein E. Laboratory surrogates for anti-atherosclerotic drug development. *Am J Cardiol.* 2001;87 :21A-26A.
28. Omar MA, Wilson JP et Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001;35 :1096-107.
29. Ucar M, Mjörndal T et Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Safety* 2000;6 :441-457.
30. Herman R. Drug interactions and the statins. *Can Med Assoc J* 1999;161:28-6.
31. Oruer PJK, Vega JM, Mercuri et al, Concomitant use of cytochrome P450 3A4 inhibitors and simvastatine. *Am J Cardiol* 1999;84 :811-815.
32. Gaist D, Rodriguez LAG, Huerta C et al. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy : A population-based follow-up study. *Epidemiology* 2001;12 :565-569.

Abstract

This article is a summary of statin actual knowledge. The recall of Baycol^{MD} last August requests a clarification of the subject. We will first present clinical studies assessing efficiency of statins. Pleiotropic effects of various statins and clinical utility of these effects for the treatment of acute coronary syndrome will then be discussed. Following a summary of new recommendations of the National Cholesterol Education Program reported this year; a thought is made on the pharmacist's role regarding these recommendations. Before conclusion, the risk of myopathy and rhabdomyolysis will be discussed.

Profil de la pratique pharmaceutique de la France et du Québec et perspectives d'échange

Jean-François Bussières, Chef du département de pharmacie, Hôpital Sainte-Justine

Pierre Roy, étudiant au doctorat en pharmacie, Université Victor-Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France

Denis Lebel, Adjoint aux soins pharmaceutiques, Hôpital Sainte-Justine

Marie-Claude Binette, Adjointe aux vice-doyens, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Jean Cambar, Professeur, Doyen de la Faculté, Faculté de pharmacie de Bordeaux, Université Victor-Segalen Bordeaux 2 - France

Professeur Christian Colombel, Doyen de la Faculté, Faculté de Pharmacie ISPB - France

Introduction

La pratique pharmaceutique est en évolution à travers le monde! Dans le cadre d'un stage de 5^e année hospitalo-universitaire d'un étudiant français de passage au Québec, nous avons tenter de comparer, autant que faire se peut, de la pratique pharmaceutique en France et au Québec. L'objectif de cet article est d'identifier les principales différences en ce qui concerne le contexte légal, la formation et la pratique entre la France et le Québec et de proposer une démarche pour structurer et faciliter des échanges. Une meilleure connaissance de la situation outre-Atlantique peut contribuer à favoriser les échanges entre les milieux de formation et de pratique en pharmacie.

Le système de santé

La France offre un système de santé universel qui repose sur les 3 principes suivants : couverture universelle des soins, liberté d'accès aux soins et liberté de choix pour le malade (1). La santé est de compétence nationale et le ministère de la Santé assure la gestion du réseau. En 1998, la France consacrait 9,5 % de son PIB (produit intérieur brut) à la santé, un des plus forts taux observés en Europe. Plus de 75 % des dépenses de santé sont assumées par la Sécurité sociale, tandis que le reste est couvert par des assurances privées (~ 14 %) ou par le patient lui-même (~ 11 %). (2, 3) On observe 8,5 lits d'hôpitaux par 1 000 habitants (4). En 1998, 19,6 % des dépenses de santé de la France ont été affectées aux médicaments et le Français dépense en moyenne 370 € en médicaments par année (1). La dépense en médicaments représente environ 1 % du PIB. En ce qui concerne l'industrie pharmaceutique, on observe un chiffre d'affaires de 267 € par personne par année en France comparativement à 165 € en Grande-Bretagne (2). Le système de santé français emploie plus de 1,7 million de personnes, soit 8 % de la population active totale (2, 3).

Le Canada et le Québec offrent un système de soins de santé universel qui repose sur cinq conditions énoncées dans la Loi canadienne sur la santé. Le système de soins est avant tout financé par l'État et exploité par le secteur privé. Le système de santé canadien offre un accès universel et intégral aux services médicaux et hospitaliers médicalement nécessaires, tant pour les malades hospitalisés que pour les malades externes. Le Canada n'a pas un système de « médecine socialisée », au sein duquel l'État emploie des médecins. La plupart des médecins sont des praticiens d'exercice privé qui tra-

vailent dans des cabinets indépendants ou collectifs. Ils jouissent d'une grande autonomie et sont habituellement rémunérés à l'acte (5).

Le gouvernement fédéral, les dix provinces et les trois territoires assument des rôles importants au sein du système de soins de santé du Canada, connu sous le nom d'assurance-maladie. Les conditions de la Loi canadienne sur la santé sont : une gestion publique de la santé (le régime d'assurance-santé d'une province ou d'un territoire doit être géré sans but lucratif par une autorité publique), l'intégralité (tous les services de santé autorisés fournis par les hôpitaux et les médecins doivent être assurés), l'universalité (toutes les personnes assurées d'une province ou d'un territoire doivent avoir droit aux services de santé assurés selon des modalités uniformes), la transférabilité (le paiement des coûts des services assurés doit se poursuivre lorsqu'une personne assurée déménage ou voyage au Canada ou à l'étranger) et l'accessibilité (l'accès raisonnable des personnes assurées à des services hospitaliers et médicaux médicalement nécessaires doit être libre de tout obstacle financier ou autre) (6).

Le Canada consacre moins de 9 % de son PIB à la santé, soit près de 40 % de moins que son voisin américain. Près de 70 % des dépenses de santé canadiennes sont assumées par le Gouvernement, tandis que le reste est couvert par des assurances privées ou le patient lui-même (5). On observe un nombre de 4,4 lits d'hôpitaux par 1 000 habitants (4). En 1998, 14,8 % des dépenses de santé canadiennes (excluant le coût des médicaments en établissement de santé) ont été affectées aux médicaments et le Québécois dépense en moyenne 265 € en médicaments par année. La dépense en médicaments représente 0,75 % du PIB canadien (7). En ce qui concerne l'industrie pharmaceutique, on observe un chiffre d'affaires de 212 € par personne par année au Canada comparativement à 336 € aux États-Unis (2). Au Québec, le système emploie près de 190 000 personnes, soit 5,6 % de la population active totale (8).

Le lecteur intéressé est invité à consulter quelques hyperliens pour mieux comprendre le système de santé français (1-3) ou le système canadien/qubécois (4-9).

Contexte légal

En France, la pratique de la pharmacie est d'usage exclusif et elle est régie par le Code de la santé publique,

entièrement restructuré en 2001, et dont le livre cinq porte sur la pharmacie (10). Son application est assurée par l'Ordre national des pharmaciens. La législation pharmaceutique est de compétence nationale. La région, le département ou la commune ne peuvent exercer d'influence directe sur la pratique. Toutefois, le préfet donne l'autorisation d'ouverture d'une pharmacie et de l'octroi de licence (11). Dans le cadre de l'harmonisation des législations européennes, on assiste actuellement à l'identification de règles et de critères facilitant les comparaisons entre pays de même que la reconnaissance mutuelle des diplômes. Le titulaire d'une officine doit en être propriétaire tout en étant un pharmacien diplômé membre de l'Ordre. Un pharmacien ne peut être propriétaire ou copropriétaire que d'une seule officine (12).

Au Canada, la législation de pharmacie est de compétence provinciale. La région et la ville/municipalité ne peuvent exercer d'influence directe sur la pratique. Au Québec, la pratique de la pharmacie est d'usage exclusif et elle est régie principalement par le Code des professions et la Loi sur la pharmacie et ses règlements. Son application est assurée par l'Ordre des pharmaciens du Québec. Le gouvernement québécois procède actuellement à une consultation visant à réviser la Loi de pharmacie. Cette révision est susceptible de modifier le champ d'exercice. Le titulaire d'une officine doit être propriétaire de la partie officine mais pas forcément de la partie boutique et être un pharmacien diplômé membre de l'Ordre. Un pharmacien peut être propriétaire d'une ou de plusieurs officines (13, 14).

Statut légal et titre d'emplois

En France, il existe 3 statuts légaux, soit pharmacien, préparateur et stagiaire en pharmacie. Selon le milieu de pratique, on observe plusieurs titres d'emploi. En officine, on parle de pharmacien titulaire ou du propriétaire de l'officine, de pharmacien assistant ou du pharmacien salarié du titulaire et de préparateur. De plus, les autres employés de la pharmacie peuvent avoir complété un CAP (certificat d'aptitude professionnel) de pharmacie. En établissement, on parle de chef de service, de pharmacien praticien hospitalier, de pharmacien assistant, d'interne en pharmacie et de préparateur (2, 15).

Au Québec, il existe 2 statuts légaux en pharmacie, soit pharmacien et stagiaire en pharmacie. Selon le milieu de pratique, on observe une plus grande variété de titres d'emploi. En officine, on parle de pharmacien propriétaire, de pharmacien salarié, d'interne en pharmacie, de commis, de technicien et de stagiaire. En établissement, on parle de chef de département, de pharmacien, d'assistant-technique senior pour les préparations stériles, d'assistant-technique et de stagiaire (14).

Types de pratique

La pratique pharmaceutique continue d'évoluer, intégrant davantage la notion de soins pharmaceutiques à la pratique traditionnelle basée sur la dispensation du médicament. À notre connaissance, il n'existe aucune publication comparant la pratique pharmaceutique française à la pratique québécoise. Compte tenu des différences en ce qui concerne le système de santé et les courants de pensée, notre réflexion se limite à quelques chiffres pour ensuite mieux comprendre les différences en ce qui concerne la formation.

En France, les effectifs au 1^{er} janvier 2001 étaient respectivement de 50 125 pharmaciens pratiquant en officine (76,4 %), de 4 253 en établissements (6,5 %), de 3 116 en industries (4,8 %) et de 8 143 dans les autres milieux (12,4 %) (biologistes). Les titulaires (propriétaires) d'officine représentent 41,6 % de tous les pharmaciens (16). Un pharmacien titulaire doit embaucher un ou plusieurs assistants selon le chiffre d'affaires. À titre d'exemple, on doit embaucher un assistant si les revenus de l'officine se situent entre 855 000 et 1 710 000 € par année, deux assistants si les revenus se situent entre 1 710 000 et 2 565 000 € par année et 1 assistant supplémentaire par tranche de ventes de 855 000 € par année. Il existe des quotas établissant le nombre d'officines par habitants. À titre d'exemple, il faut une officine pour 3 000 habitants dans une ville de plus de 30 000 habitants (16). Il est important de souligner qu'un grand nombre de pharmaciens diplômés (~ 6 000) ne sont pas obligés de s'inscrire à l'Ordre, notamment les enseignants chercheurs de l'enseignement supérieur, mais aussi certains pharmaciens diplômés de l'industrie pharmaceutique (ex. : cosmétiques, dispositifs médicaux et bioréactifs, alimentation) qui n'engagent pas leur diplôme comme pharmacien responsable (obligation réglementaire). Cela est bien évidemment défavorable pour connaître les besoins exacts de la profession.

En France, on retrouve des pharmaciens en laboratoire de biologie médicale, une opportunité de carrière qui ne s'applique pas au pharmacien québécois. Il s'agit d'une opportunité de carrière prisée par les étudiants français et qui recrute parmi les meilleurs candidats. Avec une population de près de 60 millions d'habitants, on a un ratio d'environ 0,93 pharmacien/1 000 habitants. Le cadre législatif et l'historique font en sorte que la plupart des pharmacies ont un propriétaire unique et sont de petite à moyenne surface (2).

Au Québec, les effectifs au 31 mars 2001 étaient respectivement de 1 472 pharmaciens propriétaires (24,6 %), de 2 672 pharmaciens salariés (44,6 %), de 1 050 pharmaciens en établissements de santé (17,5 %) et de

801 pharmaciens dans les autres milieux (13,4 %) (industrie, enseignement, gouvernement) (17). Les pharmaciens propriétaires sont en plus grande proportion chez les pharmaciens français par rapport aux collègues québécois. Par ailleurs, on retrouve davantage de pharmaciens en établissement de santé au Québec, en raison du développement important de la pharmacie clinique. La percée des pharmaciens en établissement de santé est notamment attribuable à la popularité et la mise en application du concept des soins pharmaceutiques au début des années quatre-vingt-dix, aux changements majeurs apportés à la formation qui font de la pharmacothérapie appliquée une priorité et aux analyses comparatives menées généralement avec d'autres établissements canadiens ou américains où le pharmacien est plus largement représenté. Comme en France, certains pharmaciens ne sont pas membres de l'Ordre des pharmaciens et ne comptent pas dans notre profil. Il est toutefois difficile d'estimer ce nombre. Avec une population de plus de 7 millions d'habitants, le Québec a un ratio d'environ 0,81 pharmaciens/1 000 habitants (18).

Les conditions de marché et l'influence nord-américaine ont contribué au développement de grandes surfaces qui comptent une officine et une boutique, séparées par un mur symbolique. Paradoxalement, le développement de ces grandes surfaces, en apparence plus propices au commerce qu'aux soins n'a pas empêché le remboursement de différents actes cognitifs posés par le pharmacien (ex. : honoraires pour refus d'exécuter une ordonnance ou son renouvellement et **opinions pharmaceutiques**) (19).

En France, il n'existe pas de sondage national sur l'état de la pratique pharmaceutique; toutefois, on trouve des données provenant de certains établissements ou milieux de pratique (20). Il faut noter de nombreux efforts d'innovation, avec notamment l'apparition timide de « l'opinion pharmaceutique » inspirée du Québec, et la mise en place du Guide d'assurance qualité officinale, dont l'objectif est de sensibiliser le pharmacien et son équipe officinale à la démarche de l'assurance-qualité au sein de l'officine et de mieux comprendre les principes et la mise en pratique de cette démarche. L'essentiel de ce guide est un questionnaire d'auto-évaluation qui fait prendre conscience à l'équipe officinale de son état d'expertise en assurance-qualité. Enfin, mentionnons le droit de substitution plus récemment pratiqué, qui peut être un atout supplémentaire pour le pharmacien dans le conseil des patients.

Au Canada, un sondage annuel est mené sur la pratique pharmaceutique en milieu communautaire et aux 2 ans en établissement de santé (21,22). Un profil québécois de la pratique pharmaceutique est publié à partir de

ces données canadiennes (23). Les dernières données canadiennes et québécoises publiées portent sur l'exercice 1999-2000. Les prochaines données 2001-2002 seront publiées en janvier 2003.

À propos de l'Ordre

En France, l'Ordre des pharmaciens exige la réalisation d'un stage de deux mois à temps complet dans une officine; ce stage doit être complété pour être admis en deuxième année du programme universitaire. Par la suite, l'Ordre exige de compléter un stage de six mois à temps complet en pharmacie communautaire ou en industrie durant la 6^e année. Ces deux stages sont sous la supervision d'un pharmacien agréé par l'Ordre dans un milieu agréé. L'étudiant qui complète avec succès sa thèse obtient un doctorat en pharmacie, le droit de pratique et d'être propriétaire (24). Le pharmacien peut toutefois pratiquer la pharmacie une fois sa 5^e année terminée. La cotisation à l'Ordre varie entre 160 et 320 € par année et n'inclut pas l'assurance professionnelle (25). L'Ordre assure le respect du Code de la santé publique dans le cas de plaintes ou de poursuites. L'Ordre n'a pas d'inspecteurs puisque c'est l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et des produits de santé (AFSSAPS) qui exerce une surveillance et établit des rapports sur l'exercice de la pharmacie (11).

Au Québec, l'Ordre des pharmaciens exige la réalisation d'un stage de 120 heures pour chacune des 3 premières années de formation (stages I, II et III). Les stages de 4^e année du baccalauréat en pharmacie (stage clinique de 14 semaines divisé également en milieu communautaire et en établissement de santé) sont reconnus par l'Ordre des pharmaciens à titre de stage IV. Au terme du baccalauréat, le candidat diplômé doit compléter un stage de 600 heures pour obtenir son droit de pratique de pharmacien (26). La cotisation annuelle à l'Ordre varie entre 700 et 1 200 € par année et inclut une assurance professionnelle en contribuant au fonds d'assurance (jusqu'à concurrence de 1 800 €/individu) (27). L'Ordre assure le respect de la Loi de pharmacie par le biais du service du syndic et de ses inspecteurs professionnels. En 2000-2001, on a réalisé 162 inspections de pharmacies privées, 20 inspections de pharmacies d'établissement du secteur public et 468 inspections de l'exercice individuel (17). L'inspection mène au dépôt d'un rapport d'inspection et à l'identification des critères conformes ou non conformes. Le pharmacien inspecté doit proposer un plan d'action pour se conformer. Il n'existe toutefois pas de statut d'accréditation décerné par l'Ordre. L'Ordre précise le cadre législatif (Loi de pharmacie et règlements) en publiant des normes sur différents sujets (ex. : utilisation de la télécopie, préparations stériles, etc.). Le ministère de la Santé et des Services sociaux n'a pas le mandat d'évaluer la

pratique pharmaceutique (en officine et en hôpital), outre les normes générales s'appliquant aux bâtiments.

En parlant des préparateurs et assistants-techniques

En France, on peut devenir préparateur en pharmacie en complétant un brevet professionnel après le collège. Ce programme est d'une durée de 2 ans pour un total de 800 heures. On peut être admis à ce programme si l'on détient un certificat d'aptitudes professionnelles (employé en pharmacie) ou si l'on détient un baccalauréat. Il faut généralement détenir un emploi dans le domaine avant de postuler pour la formation. Les plus jeunes diplômés ont en général 18 ou 19 ans (28).

Au Québec, on peut devenir assistant-technique/technicien en pharmacie en complétant un diplôme d'études professionnelles (DEP) qui peut compter pour le diplôme d'études secondaires (DES). On peut être admis à ce programme si l'on a complété la 4^e année du secondaire ou si l'on détient un DES. Ce programme est d'une durée de 1,5 an pour un total de 1 200 heures dont 240 heures de stages (3 semaines en officine et 3 semaines en hôpital). Les plus jeunes diplômés ont en général 17 ou 18 ans (29). Il faut savoir qu'il existe de nombreux commis en pharmacie qui oeuvrent en pharmacie communautaire qui n'ont pas complété le programme de DEP. Il s'agit toutefois d'un préalable d'embauche en établissement de santé.

Formation

En France, les pharmaciens peuvent compléter un doctorat en pharmacie auprès de 24 facultés de pharmacie réparties entre les 22 régions. On peut être admis au programme de pharmacie si l'on a complété avec succès un baccalauréat, peu importe la discipline. Au terme de la 1^{re} année du programme, on sélectionne les étudiants qui pourront poursuivre leurs études sur la base des résultats scolaires (*numerus clausus*) dans le cadre d'un concours. Le taux d'admission est en général de 26 % (30). Un étudiant peut passer ce concours sous forme d'une série d'examens pour un maximum de deux fois. Un étudiant doit compléter son programme en moins de 15 années. Environ 10 % des étudiants inscrits au doctorat en pharmacie suivent un double cursus : pharmacie et ingénieur OU pharmacien et diplômé d'une école de commerce. Un étudiant français paie environ 300 € par année pour ses frais de scolarité, incluant la sécurité sociale au cours du programme de doctorat (31). Un étudiant peut poursuivre ses études par le biais de la filière internat, une filière exigeante, puisqu'elle exige un concours qui prépare les futurs diplômés internes à différentes carrières, qui sont la biologie médicale en laboratoire d'analyses, mais aussi la pharmacie hospitalière

avec différentes branches. Il est à noter aussi que la filière internat, dite PIBM, prépare les pharmaciens à entrer dans la vie professionnelle, notamment dans l'industrie pharmaceutique.

Au Canada, les étudiants peuvent compléter un baccalauréat en pharmacie auprès de l'une des 9 facultés de pharmacie canadiennes dont 2 sont francophones et situées au Québec. (32) Au Québec, on peut être admis au programme de pharmacie si l'on a complété avec succès un DEC (diplôme d'études collégiales) ou une ou plusieurs années d'un autre programme universitaire; les cours préalables du DEC sont requis peu importe la provenance. Les candidats provenant du CEGEP (Collège d'enseignement général et professionnel) sont retenus sur la base du dossier scolaire tandis que les candidats provenant de l'université sont retenus sur la base du dossier scolaire et d'une entrevue. Dans la cohorte 2001, on observe que 14 % des candidats du CEGEP sont admis et ils représentent 56 % des étudiants de 1^{re} année. Compte tenu du contingentement élevé, les abandons sont rares et 85 % des étudiants admis en première année complètent le programme. Un étudiant doit compléter son programme dans un maximum de 6 années. Un étudiant québécois paie environ 2 000 € par année pour ses frais de scolarité (33). Le pharmacien québécois qui désire pratiquer dans une autre province doit compléter avec succès l'examen du Bureau des examinateurs en pharmacie du Canada et satisfaire aux exigences de l'Ordre de la province concernée (c.-à-d. un examen sur l'aspect législatif et des stages d'internat) (34).

En 2000, les facultés de pharmacie de France ont diplômé 2 250 étudiants tandis que les facultés canadiennes ont diplômé 755 étudiants. Bien que la majorité de ces étudiants ne poursuivent pas leurs études et débute leur carrière de pharmaciens, d'autres entreprennent un programme d'études spécialisées ou supérieures. Ces programmes incluent des formations destinées à l'industrie, à l'enseignement ou aux milieux hospitaliers. En France comme au Québec, on doit compléter une formation pour pratiquer en établissement de santé. L'utilisation du terme cycle n'a pas la même signification en France et au Québec. En France, le doctorat est divisé en 3 cycles de 2 années; au Québec, le baccalauréat en pharmacie est de 1^{er} cycle tandis que les 2^e et 3^e cycles regroupent l'ensemble des études supérieures.

En ce qui concerne la rémunération en cours de formation, l'étudiant français est rémunéré par l'hôpital à raison de 2 200 € par année dès la 5^e et de 18 000 à 28 000 € par année au cours de l'internat. Au Québec, l'étudiant au baccalauréat ne reçoit aucune rémunération pour ses stages sous la responsabilité de l'Ordre ou

de l'université; toutefois, au programme d'études supérieures de maîtrise (résident) en pratique pharmaceutique, le résident reçoit 15 000 € pour l'année passée en milieu de stage (23). Les autres opportunités d'études supérieures comportent parfois des bourses qui varient selon le cas.

En France, on note pour l'année 2001, environ 400 postes d'internes répartis de la façon suivante : biologie médicale (37 %), pharmacie hospitalière et des collectivités (33 %), pharmacie industrielle et biomédicale (16 %) et pharmacie spécialisée (14 %). Au Québec, on note pour l'année 2001, 60 postes au programme d'études supérieures de maîtrise en pratique pharmaceutique dont 95 % se dirigent en pharmacie hospitalière. Il existe d'autres opportunités de formation de 2^e cycle, notamment le développement du médicament et la maîtrise en sciences/recherche, et de 3^e cycle. Enfin, quelques établissements de santé offrent des résidences spécialisées sans diplôme, en collaboration avec des professeurs de clinique de la faculté de pharmacie (33).

En France, en ce qui concerne la reconnaissance scolaire, il n'y a pas une mesure universelle permettant de capturer l'ensemble des enseignements. Ainsi, selon le cas, un étudiant se voit attribuer une unité de valeur (UV), un module ou un crédit pour différentes formes d'enseignement (enseignement magistral, travail dirigé, travail pratique, stage) (24). Il faut préciser les changements apportés au système européen, qui se généralise en France et qu'on appelle l'ECTS (*European Credit Transfer System*). Afin de faciliter la mobilité étudiante, chaque enseignement, ou groupe d'enseignements, sera proposé sous forme de crédits (en général, 60 crédits par année), ces crédits étant capitalisables sur l'ensemble du cursus du diplôme. On peut imaginer que cette uniformisation des enseignements sous forme de crédits va intensifier les échanges entre les différentes facultés européennes (échanges ERASMUS / SOCRATES). C'est une politique générale de la communauté européenne avec la loi d'orientation de mobilité étudiante et enseignante depuis les récentes réunions de Bologne et de Nice. Une telle capitalisation des enseignements pourrait aussi être réfléchie avec le Québec pour faciliter une telle mobilité étudiante entre la France et le Québec.

Au Québec, l'unité de mesure de la reconnaissance scolaire est le crédit. Le crédit est une unité qui permet d'attribuer une valeur numérique à la charge de travail exigée d'un étudiant pour atteindre les objectifs d'une activité d'enseignement ou de recherche. Le crédit représente 45 heures consacrées par l'étudiant à une activité de formation incluant, s'il y a lieu, le nombre d'heures de travail personnel jugé nécessaire par l'université

(ex. : un cours magistral d'un crédit représente 15 heures de présence en classe et 30 heures de travail personnel) (35). Bien que le crédit soit une unité de mesure largement reconnue en Amérique du Nord, les échanges étudiants demeurent limités en pharmacie et les reconnaissances de crédits accumulés se font sur la base d'une évaluation au cas par cas.

De façon générale, on peut dire qu'un pharmacien d'officine termine ses études plus tôt au Québec (~ 22 ans) qu'en France (~25 ans). Le Tableau I présente la formation générale de même que la formation universitaire menant au droit de pratique de la pharmacie en France et au Québec. Le Tableau II compare, autant que faire se peut, les programmes de pharmacie de l'Université Victor-Segalen Bordeaux 2 et de l'Université de Montréal.

En France, l'Ordre des pharmaciens exigent désormais qu'un pharmacien complète un minimum de formation continue chaque année pour conserver son droit de pratique. Cette norme a été récemment adoptée et les balises concernant le nombre d'heures restent à déterminer. Au Québec, cette idée fait son chemin mais il n'existe aucun minimum établi. Chaque pharmacien reçoit annuellement un relevé de formation continue reconnu par l'Ordre des pharmaciens.

Tendances

En France, les programmes de formation continuent de favoriser l'ajout de crédits permettant le développement de la pharmacie clinique. On observe une stabilité du nombre de diplômés sans pour autant identifier une pénurie comme en Amérique du Nord. Tel qu'indiqué précédemment, il existe un contingentement d'entrée des étudiants en 2^e année de pharmacie, fixé à 2 250 pour l'ensemble des 24 facultés. Ce dernier n'a pas changé depuis 1981. Ce nombre est très variable allant de 212 pour chacune des 2 facultés parisiennes à 165 pour Lyon, 148 pour Montpellier et 46 pour les *numerus clausus* les plus bas. La profession dans son ensemble est consciente de l'insuffisance de ce nombre devant un certain nombre d'éléments. Il est aujourd'hui très difficile de trouver un jeune pharmacien assistant ou même un remplaçant à plus de 50 kilomètres d'une ville universitaire ou même moyenne. De plus, l'industrie pharmaceutique et l'université devront faire face dans les années à venir à de nombreux départs à la retraite qui devront être compensés. Des simulations tenant compte uniquement des besoins de remplacement des pharmaciens actuellement en poste laissent à penser qu'un déficit important sera noté à partir de 2010 ou 2012, déficit qui pourrait être de l'ordre de 2 500 pharmaciens par année. Cette estimation ne tient pas compte des nouveaux besoins en pharmaciens dans de nouvelles professions, comme les affaires réglementaires, la nutraceutique, etc. C'est pourquoi la Conférence des

Tableau I : Profil de formation générale et universitaire (1-42)

France			Québec		
Formation générale					
Institution	Diplôme (Durée)	Intervalle d'âge	Institution	Diplôme (Durée)	Intervalle d'âge
École maternelle	S.O. (3)	3 à 5 ans	École maternelle	S.O. (1)	5 ans
École primaire	S.O. (5)	6 à 10 ans	École primaire	S.O. (6)	6 à 11 ans
Collège	Brevet (4) ² 6 ^e , 5 ^e , 4 ^e , 3 ^e	11 à 15 ans	École secondaire, collège ou polyvalente	Diplôme d'études secondaires (5)	12 à 16 ans
Lycée ou lycée technique	Baccalauréat ³ (3) Seconde Première Terminale	16 à 18 ans	CEGEP	Diplôme d'études collégiales (2 ou 3) ⁴	17 à 18 (ou ad 19 ans)
Formation universitaire					
Université ⁵	Doctorat en pharmacie (6)	19 à 24 ans	Université	Baccalauréat en pharmacie (4)	19 à 22 ans
Université/hôpital	Internat/ Diplôme d'études spécialisées (4) ⁶	25 à 28 ans	Université	Maîtrise en pratique pharmaceutique – établissement ou officine ⁷	23 à 24 ans
Université ou stage en industrie pharmaceutique	Diplôme d'études supérieures spécialisées DESS (1) ⁸	Selon le cas	Université	Diplôme d'études supérieures spécialisées (DESS) (1)	Selon le cas
Université ou stage en labo universitaire	Diplôme d'études approfondies DEA (4) ⁹	Selon le cas	Université	Maîtrise en sciences (M.Sc.) (2) et doctorat (Ph.D.) (3) ¹⁰	Selon le cas

² En France, au terme du brevet, on peut compléter un CAP (certificat d'aptitude professionnel) dans une autre école.

³ En France, un préparateur complète un baccalauréat de 3 ans et doit aussi réaliser un certificat d'aptitude professionnel.

⁴ Au Québec, le diplôme d'études collégiales (DEC) de 3 ans donne droit à une technique et selon le domaine peut donner un titre exclusif régi par un ordre professionnel et une assurance-responsabilité. Au Québec, les assistants-techniques complètent un diplôme d'études secondaires qui ne leur donne aucun droit de pratique, ce qui confère toute la responsabilité professionnelle des actes posés en pharmacie au pharmacien.

⁵ En France, on peut aussi fréquenter des écoles, des écoles préparatoires, des instituts universitaires techniques, aucune de ces institutions ne touchent la pratique de la pharmacie.

⁶ En France, un étudiant qui fait l'internat, passe de la 5^e directement à l'internat en « sautant » la 6^e. Tous les étudiants de l'internat travaillent à l'hôpital à temps plein et suivent des cours à raison de 2 unités de valeur par année. L'internat inclut 4 profils de pratique : hôpital (pharmacien hospitalier), industrie (pharmacie industrielle et biomédicale – PIBM), biologiste et recherche (pharmacie spécialisée).

⁷ Au Québec, il s'agit d'une maîtrise en sciences de type professionnel qui comprend un essai et non un mémoire de thèse. Un résident québécois correspond à un interne français.

⁸ En France, cette année comprend 6 mois de cours et 6 mois de stage.

⁹ En France, cette option comprend 1 année de cours et 3 années de stage incluant la publication d'une thèse et mène à un profil de chercheur-enseignant. Accès très contingenté. Requiert comme préalable une maîtrise des sciences biologiques et médicales (MSBM) qui comprend 3 certificats; on peut cumuler ces certificats en obtenant des équivalences pour des unités de valeur obtenues au cours des 3^e et 4^e années du doctorat de formation.

¹⁰ Au Québec, cette option mène au profil de professeur ou chercheur de carrière à l'université, dans un centre de recherche, affilié ou non à un établissement, ou de chercheur dans l'industrie pharmaceutique.

doyens, appuyée par l'Ordre des pharmaciens, a demandé au Ministère une augmentation significative du *numerus clausus*, comme cela vient d'être obtenu pour les médecins.

Au Québec, la pratique pharmaceutique s'est considérablement développée au cours des 20 dernières années. Les principaux enjeux de la pratique de la pharmacie pour la prochaine décennie sont : pénurie de pharmaciens (estimée à 10 % - les facultés de pharmacie du Québec ont augmenté la taille de leur cohorte, ce qui aura pour effet d'augmenter le nombre de stages à offrir en milieu hospitalier pour les étudiants québécois et qui pourrait jouer sur l'offre québécoise de stages pour des étudiants étrangers), évaluation de la possibilité de

convertir le baccalauréat en pharmacie en doctorat clinique de pharmacie (Pharm D), révision de la Loi de pharmacie, poursuite du développement des soins pharmaceutiques et pharmacie Web. Il est important de rappeler que la pratique pharmaceutique québécoise se distingue de la pratique nord-américaine à certains égards : droit de propriété exclusif aux pharmaciens uniquement au Québec, rémunération de nombreux actes cognitifs en milieu communautaire, les pharmaciens d'établissement sont membres à part entière du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (37). On doit mentionner que le programme de baccalauréat en pharmacie a été converti en doctorat de pharmacie clinique partout aux États-Unis et les derniers rares bacheliers gradueront au

Tableau II : Comparaison du profil de deux programmes de formation en pharmacie (France et Québec)

Paramètres	Programme français ¹¹ Exemple de l'Université de Bordeaux-2 (41)	Programme québécois Exemple de l'Université de Montréal (35)
Nombre d'années	6	4
HEURES D'ENSEIGNEMENT		
Nombre d'heures totales de formation (HTF)	4 289 (x modules ou x crédits ?)	2 130 (142 crédits)
% HTF - type magistral (incluant les travaux dirigés)	42 %	75 % ¹²
% HTF de type travaux pratiques	14 %	15 %
% HTF de type stages	44 %	10 %
% des HTF de type magistral + travaux pratiques par thématique Comparaison basée sur l'Université de Bordeaux-2 et l'Université de Montréal ¹³	Sciences mathématiques, physiques et chimiques (24 %) Sciences de la vie (34 %) Sciences de la santé publique et de l'environnement (7 %) Éléments de séméiologie et de pathologie/biologie appliquée à la clinique (12 %) Sciences du médicament (20 %) Enseignement de préparation à la prise de fonctions hospitalières (3 %)	Sciences biomédicales (en collaboration avec la faculté de médecine) (13 %) Sciences pharmaceutiques (phase I) (23 %) Sciences pharmacologiques et biophar- maceutiques (phase II) (22 %) Sciences cliniques (Phase III) (29 %) Sciences socio-administratives (Phase IV) (7 %) Cours à options (6 %) À noter que les cours des phases peuvent se réaliser de façon concomitante et non consécutive.

ÉVALUATION DES CONNAISSANCES ET DES HABILITÉS

Nombre d'examens	~ 4714	~ 75
% QCM	8,5 %	Un même cours peut comporter des questions à choix multiples ou à développement. Difficile à évaluer.
% écrit	81 %	
% oral	10,5 %	

¹¹ En France, le programme de pharmacie est réglementé en vertu du Régime des études en vue du diplôme d'état de docteur en pharmacie; ce régime prévoit une formation commune de base adaptée selon chaque université.

¹² Au Québec, la proportion est calculée sur la base des crédits et non des heures d'enseignement.

¹³ En France et au Québec, les pourcentages des heures s'appliquent aux heures d'enseignement magistral et pratique mais excluent les heures de stage.

¹⁴ En France, il n'y a généralement pas d'examen à la mi-semestre dans les programmes, tandis qu'au Québec, il y a des examens (intras) à la mi-semestre dans plusieurs cours du programme; en France, le nombre indiqué n'inclut pas les examens tenus dans le cadre de travaux pratiques.

plus tard en 2004 (36). Récemment, les pharmaciens ont acquis le droit de prescrire la contraception d'urgence sans qu'il n'y ait d'évaluation faite par un médecin.

Immigration

La France reçoit peu d'étudiants en pharmacie du Québec dans le cadre de stages de formation bien qu'aucune statistique n'ait été portée à notre attention. Le Québec reçoit chaque année entre 20 et 40 étudiants français en pharmacie principalement à 2 niveaux : inscription d'un étudiant français de 3^e ou 4^e année à une université québécoise à un ou deux trimestres de cours du programme de baccalauréat en pharmacie OU entente avec un établissement de santé pour un stage de 3 mois dans le cadre de la cinquième année hospitalo-universitaire. Il n'y a toutefois aucun mécanisme de coordination de ces stages et de leur évaluation.

En France comme au Québec, l'étudiant doit s'enquérir des procédures relatives à l'immigration. Ces procédures doivent être entreprises quelques mois avant le départ pour éviter tout délai. Ce processus coûte en gé-

néral 91 € pour un étudiant français et prend de 3 à 6 semaines. Il est conseillé de procéder à ce type de démarche au moins 6 mois avant le départ. Il est nécessaire d'avoir une preuve de stage ou d'inscription d'une université dans une institution pour présenter sa demande.

Pistes d'échange

Comme on peut le constater, il existe des différences entre la France et le Québec en ce qui concerne la pratique et la formation de pharmaciens. Ces différences peuvent constituer à la fois des opportunités ou des obstacles à la tenue d'échanges. Certains exemples portés à notre attention montrent l'importance de structurer davantage le processus pour s'assurer de l'atteinte d'objectifs communs convenus au préalable par les 2 parties, en évitant d'accueillir des étudiants d'abord préoccupés par le tourisme plutôt que l'apprentissage. Notre objectif est de proposer une démarche structurée visant à accroître ces échanges. Cette démarche est décrite au Tableau III.

Tableau III : Démarche proposée concernant les échanges France-Québec en pharmacie

ÉTAPE NUMÉRO 1

Mise en place d'un **portail électronique** dès l'hiver 2002. Ce portail pourrait présenter l'offre de service existante des échanges France-Québec, en référant les étudiants candidats aux universités ou établissements concernés (démarche, immigration, échéancier, personnes-ressources). Ce portail pourrait être hébergé par l'Association des pharmaciens d'établissements de santé du Québec. Outre l'offre des universités qui est déjà structurée et qui comporte des personnes-ressources identifiées, cette approche pourrait inclure une formalisation de l'offre de services des établissements de santé qui soumettent chaque année leur candidature (localisation, personnes-ressources, disponibilité d'hébergement, objectifs de stage, projet, préalables, bien livrable).

ÉTAPE NUMÉRO 2

Formation d'un **groupe de travail** dès 2002. Ce groupe pourrait compter sur un représentant de l'Ordre des pharmaciens de chaque pays, des universités (Conférence des doyens français de pharmacie et représentant facultaire québécois), des établissements de santé (A.P.E.S. au Québec et XXX en France) et des milieux communautaires/officines.

ÉTAPE NUMÉRO 3

Évaluer de nouvelles opportunités d'échange. À titre d'exemple, nous proposons quelques réflexions qui pourraient être envisagées :

- **Québec → France** – identification parmi la banque des maîtres de stages de l'Ordre des pharmaciens du Québec, de pharmaciens québécois autorisés à diriger des stages à l'étranger, c'est-à-dire que le pharmacien assure les liens avec un collègue français, encadre l'étudiant avant son départ et à son retour pour s'assurer de l'atteinte des objectifs de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Ces stages permettraient à des étudiants de 2^e ou 3^e année de compléter un stage de 3 à 4 semaines en milieu communautaire ou hospitalier français. Cette proposition devrait être dis-

Cette démarche repose sur quelques prémisses. La création d'un groupe de travail nous apparaît nécessaire et réaliste pour mener les discussions, compte tenu des outils électroniques mis à notre disposition. La création d'un portail électronique est un moyen et non une fin : le portail ne se substitue en rien à l'autonomie des institutions participantes. L'approche proposée est peu coûteuse et supportée déjà par l'un des partenaires. Comme il ne faut présumer de rien, nous insistons sur le fait que cet article et cette démarche reflètent la position de leurs auteurs mais pas des partenaires évoqués. Nous publions notre position pour recueillir les commentaires des pharmaciens et des partenaires potentiels.

Il faut savoir qu'il existe des ententes de réciprocité entre la France et le Québec (CREPUQ) en ce qui concerne l'enseignement universitaire, de même que des ententes individuelles entre universités québécoises et françaises, lesquelles permettent aux étudiants de chaque pays d'étudier dans le pays cousin en s'acquittant des frais de scolarité de son pays d'origine. Sans ce type d'entente, les frais de scolarité à acquitter pour un

cutée avec l'Ordre des pharmaciens du Québec.

- **Québec → France** - identification de cours du programme de pharmacie français qui pourraient être crédités au programme de baccalauréat en pharmacie québécois - le dernier (ou avant-dernier selon le moment des stages cliniques) trimestre de cours du baccalauréat comporte des cours à option et pourrait constituer un temps plus opportun pour cette évaluation. Cette proposition comporte déjà des exemples entre l'Université Laval et des partenaires français mais pourrait être favorisée davantage.
- **France → Québec** - création d'un cours destiné aux étudiants étrangers pour offrir une reconnaissance scolaire dans le cadre de stages en établissement de santé. Cette proposition devrait être discutée avec les universités québécoises et les partenaires.
- **France → Québec** - mise en place de résidences spécialisées (postdoctorat français) d'une durée de 6 mois à une année - un interne français en milieu hospitalier pourrait compléter un stage de 6 à 12 mois au Québec dans un champ de pratique et pourrait être rémunéré. Les résidences spécialisées ne constituent pas des programmes universitaires actuellement mais se font sous la supervision du personnel facultaire et des établissements. Le stage mène à la réalisation d'un essai et d'une publication.

ÉTAPE NUMÉRO 4

Mise en place d'un processus structuré d'évaluation de notre approche. Ce processus d'évaluation comporte :

- le remplissage d'une grille d'évaluation de l'atteinte des objectifs pour les stages par les étudiants et les maîtres de stage pour chacun des stages réalisés;
- la disponibilité d'un sondage de satisfaction sur le portail pour les étudiants et les partenaires ayant complété un échange outre-mer;
- cette évaluation ferait l'objet d'une publication pour évaluer l'impact du portail et proposer un modèle applicable à d'autres pays.

étudiant étranger au Québec sont dissuasifs (> 10 000 €/an). Plusieurs facultés de pharmacie de France favorisent la mobilité étudiante notamment par des stages à l'étranger. En accord avec les responsables de l'hôpital, un quota fixe limite les départs des étudiants d'une promotion par trimestre. Il est de l'ordre de 10 à 15 %. Certaines universités ont limité ce départ au 4^e stage d'été (1^{er} juillet au 30 septembre). Le succès croissant de cette mobilité justifie pleinement la création d'un portail électronique faisant un inventaire des besoins bilatéraux d'échanges de stagiaires. Cependant, il est à noter que par la structure même des études de part et d'autre de l'Atlantique, le mouvement s'effectue beaucoup plus dans le sens France-Québec que dans l'autre. Au Québec, peu d'étudiants font des stages à l'étranger, sans doute parce qu'il n'existe pas de programmes québécois reconnaissant sur une large échelle des stages hors-Québec. Toutefois, plusieurs étudiants québécois soulignent chaque année leur intérêt de connaître la pratique hors-Québec pour élargir leurs horizons.

Notre approche repose d'abord sur la création d'un portail électronique. Le grand dictionnaire terminologique définit un portail comme un site Web dont la page d'accueil propose, en plus d'un moteur de recherche, des hyperliens avec une foule de renseignements et de services attractifs, qui est conçu pour guider les internautes et faciliter leur accès au réseau (39). Le portail d'échanges en pharmacie France-Québec, hébergé sur le site de l'Association des pharmaciens d'établissement de santé du Québec, présente les différentes options offertes en référant l'étudiant à la bonne adresse (universités ou établissements de santé). Outre un moteur de recherche et des hyperliens pertinents, on y trouve de l'information pertinente sur le visa d'immigration, l'hébergement, les transports, les vaccins, les assurances, le tourisme. Le portail précise pour chaque opportunité existante, les conditions d'admissibilité, les personnes-ressources et la nature des services offerts. Nous vous invitons à consulter ce portail à www.apesquebec.org/echanges.htm.

À titre d'exemple, on peut trouver de l'information facultaire en pharmacie sur les sites de l'Université de Bordeaux (<http://www.u-bordeaux2.fr/facultes/pharmaci.html>), de l'Université de Lyon (<http://ispb.univ-lyon1.fr/>), de l'Université de Montréal (<http://www.umontreal.ca/> ou <http://www.pharm.umontreal.ca/>) et de l'Université Laval (<http://www.pha.ulaval.ca/>).

Enfin, nul doute que cette initiative ne constitue pas la fin mais bien le début d'une collaboration accrue entre la France et le Québec au chapitre des échanges en pharmacie. Nous proposons un processus structuré d'évaluation de cette approche d'ici 2003 pour s'assurer que ces échanges répondront aux besoins de la pratique pharmaceutique d'ici et d'ailleurs.

Conclusion

Une meilleure connaissance de la situation outre-Atlantique, peut contribuer à favoriser les échanges entre les milieux de formation et de pratique en pharmacie. La création d'un portail pharmaceutique, d'un groupe de travail et d'une démarche structurée est susceptible d'accroître les échanges de qualité.

Références

1. Consulat de France au Québec. Le système de santé français. Site <http://consulfrance-quebec.org/presse/Dossiers/sante.htm> (visité le 17 août 2001).
2. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Le système de santé en France. Site <http://www.sante.gouv.fr/htm/minister/sysstan.htm> (visité le 17 août 2001).
3. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Les comptes de la sécurité sociale. Site <http://www.social.gouv.fr/htm/actu/secu/comptes/compa.htm> (visité le 17 août 2001).
4. Institut de la statistique du Québec – Nombre de lits d'hôpitaux par 1000 habitants <http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/comparat/lithopit.htm> (visité le 5 octobre 2001).
5. Gouvernement du Canada. Loi canadienne sur la santé. Site <http://www.hc-sc.gc.ca/francais/soins.htm#couts> (visité le 24 septembre 2001).
6. Gouvernement du Canada. Le système de santé canadien. Site http://www.hc-sc.gc.ca/datapcb/datahesa/F_sys.htm (visité le 24 septembre 2001).
7. Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Indicateurs de santé 2001 – Dépenses de santé par habitants. Site http://www.cihi.ca/french/fHealthReport2001/Health_Indf/provind2.shtml (visité le 5 octobre 2001).
8. Institut de la statistique du Québec. Population active par grande catégorie. Site http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/conditions/marche_travail/professions/autres/tableau14.htm (visité le 5 octobre 2001).
9. Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Les soins de santé au Canada 2001. Site <http://www.cihi.ca/french/findex.htm> (visité le 5 octobre 2001).
10. Ordre national des médecins. Code de la santé publique livre cinq. Site <http://ordmed.org/csp98/> et <http://www.legifrance.gouv.fr/> (visité le 17 août 2001 et le 24 octobre 2001).
11. Ordre national des pharmaciens. La démographie pharmaceutique. Site http://www.ordre.pharmacien.fr/bleu/chiffres_cles.htm (visité le 16 août 2001).
12. Ordre national des médecins. Code de la santé publique - articles L571 et L575. Site <http://www.ordmed.org/csp98/L571.html> (visité le 15 août 2001).
13. Code des professions du Québec. L.R.Q., c. C-26. Site <http://www.barreau.qc.ca/docprof/lois/C-26/> (visité le 5 juillet 2001).
14. Loi et règlements sur la pharmacie. L.R.Q., c P-10. 1er juillet 1998. Site <http://www.opq.org> (visité le 10 août 2001).
15. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. Site http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/bpph/rap_bpph.pdf (visité le 17 août 2001).
16. Ordre national des pharmaciens. Questions et réponses. Site <http://www.ordre.pharmacien.fr/fr/jaune/index2.htm> (visité le 15 août 2001).
17. Ordre des pharmaciens du Québec. Rapport annuel 2000-2001. Répartition par catégorie de pharmaciens. Montréal, Québec.
18. Institut de la statistique du Québec. Démographie. Site <http://www.stat.gouv.qc.ca/> (visité le 5 août 2001).
19. Gouvernement du Québec – site WEB du ministère de la Santé et des Services sociaux.
20. Medcost - le coût et l'organisation de la distribution pharmaceutique. Site http://www.medcost.fr/html/economie_sante_eco/eco_081199c.htm (visité le 24 septembre 2001).
21. 2000 Community pharmacy trends report. Site <http://www.taro.ca/trends/toc.htm> (visité le 29 septembre 2001).
22. McKerrow R., Bussièrès JF, Hall K. Pharmacies hospitalières canadiennes 1999-2000. Site http://www.lillyhospitalerport.org/HPC2/Content/rep_2000_tocF.asp (visité le 20 septembre 2001).
23. Bussièrès JF. Perspective canadienne et québécoise de la pharmacie en établissement de santé. *Pharmactuel* 2001; 34 (1) : 19-25. <http://www.pharmactuel.com/sommaires/200101/19-24.pdf> (visité le 25 septembre 2001).
24. Université de pharmacie de Reims : régime des études de pharmacie arrêté du 17-07-87. http://www.univ-reims.fr/UFR/Pharmacie/Txt_Regime_Officiel.htm
25. Référence à trouver pour coût d'assurance professionnelle en Europe
26. Ordre des pharmaciens du Québec. Guides de stage de 1er cycle (I, II, III). Montréal, Qc. 2001.
27. Ordre des pharmaciens du Québec. Cotisations professionnelles. Site <http://www.opq.org> (site visité le 4 juillet 2001).
28. ACPPAV. Brevet professionnel de préparateur en pharmacie. Site <http://www.acppav.org/formations/bppp.htm> (visité le 16 août 2001).
29. École professionnelle de Châteauguay. Assistance technique en pharmacie. Site http://www.inforoutefpt.org/monteregie/chateauguay/prof_chateauguay/prog_val.htm (visité le 6 octobre 2001).
30. Lemoneymag. Taux de réussite au concours de pharmacie 2000. Site http://www.lemoneymag.fr/Kalideo/Site/Application/Fiche_pratique/s_Fiche_Pratique (visité le 13 septembre 2001).
31. Université Victor Segalen Bordeaux 2. Schéma des études de pharmacie. Site <http://www.u-bordeaux2.fr/formation/pdf/pharmacie/presentation.pdf> (visité le 12 septembre 2001).
32. Répertoire des associations nationales (canadiennes) en pharmacie. Site <http://www.cdnpharm.ca/cphanew/Directory/dirframe.htm> (visité le 2 octobre 2001).
33. Université de Montréal. Faculté de pharmacie. Guide d'admission + données internes. Montréal, Qc. Octobre 2001.
34. Le bureau des examinateurs en pharmacie au Canada. Site <http://www.pebc.ca/FrenchPages/FGeneral/FHomePage.html> (visité le 6 octobre 2001).
35. Université de Montréal. Faculté de pharmacie. Annuaire 2000-2001. Règlement pédagogique. Le crédit. Section 1.9 p. 10-2.
36. The American Council on pharmaceutical education. Site <http://acpe-accredit.org/> (visité le 7 octobre 2001).
37. Entente relative à l'Assurance-maladie entre le ministre de la Santé et des Services sociaux et l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires. (24 février 1995 – renouvelé par décret – 2002)
38. Ambassade de la France. Procédures concernant les demandes de visa pour un stage effectué par un étudiant étranger.
39. Ambassade du Canada à Paris. Visas et immigrations. Site <http://www.dfait-maeci.gc.ca/paris/visas/visas-f.asp> (visité le 24 septembre 2001).
40. Université de pharmacie de Reims : programme de la formation commune de base arrêté du 17-07-87. http://www.univ-reims.fr/UFR/Pharmacie/Txt_Progr_Officiel.htm (visité le 15-08-01).
41. Université Victor Segalen Bordeaux 2 : contenu de l'enseignement en pharmacie. <http://www.u-bordeaux2.fr/formation/pharma.html> (visité le 12-09-01).
42. Université de pharmacie de Nantes : programme de l'UV de pharmacie clinique générale. <http://www.sante.univ-nantes.fr/pharma/intemat/PharmacS.html> (visité le 16-08-01).

Politique de délégation de la vérification contenant-contenu au département de pharmacie du CHUM

Luc Amendola, B. Pharm., M. Sc., D.S.A. CHUM

Lysanne Besse, B. Pharm., DPH. CHUM

Geneviève Cayer, B. Pharm., M. Sc., M.B.A. CHUM

Lyne Constantineau, B. Pharm., DPH. CHUM

Joanne Rochon, B. Pharm., M. Sc. CHUM

Stéphane Roux, B. Pharm., M. Sc. CHUM

Luc Jalbert, B. Pharm., M. Sc. Hôpital Régional Dr Georges-L. Dumont, N.B.

Maude Villeneuve, B. Pharm., M. Sc. CHUM

Van Duong, B. Pharm., M. Sc. CHUM

Introduction

Les nouveaux défis que doivent relever les pharmaciens ont entraîné une multitude de projets et mesures permettant à ceux-ci d'offrir davantage de soins pharmaceutiques. L'accroissement des tâches déléguées au personnel technique est maintenant au programme. Parmi celles-ci, la délégation de la vérification contenant-contenu (DVCC) est l'orientation choisie dans un premier temps par plusieurs départements de pharmacie. La modification de la norme 90-01 ainsi que la publication des lignes directrices par l'Ordre des pharmaciens du Québec en mars 2000, reconnaissant la vérification contenant-contenu comme une tâche technique, donnaient le coup d'envoi à son application (1). C'est à partir de ces balises que nous avons développé une politique de DVCC accompagnée d'un programme de contrôle de la qualité au Département de pharmacie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Celle-ci est la première d'une politique de délégation de diverses tâches au personnel technique et est décrite dans le présent article.

Méthodologie

Objectifs

L'objectif spécifique était d'élaborer une politique de DVCC pour la distribution des médicaments servis en fonction des ordonnances pour les trois hôpitaux du CHUM. Secondairement, une utilisation plus judicieuse des ressources professionnelles et techniques était recherchée de même que l'augmentation de la qualité des soins par une participation accrue des pharmaciens aux activités de monitoring de la pharmacothérapie au secteur distribution.

Évaluation de la documentation

La documentation consultée traite plutôt du rendement des assistants-techniques (AT) par rapport aux pharmaciens à exécuter la tâche de vérification. Trois études américaines concluent que les AT sont aussi per-

formants que les pharmaciens dans l'exécution de la vérification contenant-contenu de chariots unidoses (2-4). Quant aux publications disponibles sur les programmes de contrôle de la qualité élaborés en rapport à la DVCC, elles sont peu nombreuses mais ont été utiles à l'élaboration de notre propre programme. Nous nous sommes entre autres inspirés des lignes directrices de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH) et de programmes déjà existants dans certains hôpitaux canadiens (5-8). Il ne faut pas oublier également que la position publiée par l'Ordre des pharmaciens du Québec à ce sujet a été respectée dans l'élaboration de la politique (1).

Étude réalisée au CHUM

En préambule à l'application de la DVCC au CHUM, une évaluation du rendement des AT à l'exécution de cette tâche a été réalisée en l'an 2000 dans le cadre d'un projet de maîtrise en pratique pharmaceutique (9). Cette étude visait à comparer l'exactitude de la vérification contenant-contenu lorsque cette tâche est effectuée par des AT comparativement à la pratique usuelle, soit une vérification finale contenant-contenu par les pharmaciens. L'objectif primaire était d'évaluer si le pourcentage d'erreurs était équivalent entre les deux groupes de vérificateurs. Après vérification de 201 466 unités (1 comprimé étant considéré comme 1 unité), l'étude démontre un taux d'erreurs significativement inférieur à celui des pharmaciens lorsque la vérification contenant-contenu est effectuée par des AT qualifiés et ce, dans des conditions similaires. Le pourcentage d'erreurs non détectées par les AT est de 0,11 % comparativement à 0,44 % pour les pharmaciens ($p < 0,001$). Mentionnons également que le pourcentage d'erreurs des AT est significativement inférieur à celui des pharmaciens quel que soit le type d'erreurs. Ces résultats ont permis de conclure que la vérification contenant-contenu est sécuritaire pour le patient dans le contexte où elle a été appliquée.

Politique de délégation de la vérification contenant-contenu au CHUM

L'élaboration de la politique s'est échelonnée sur une période de 6 mois avant son application et a nécessité les étapes chronologiques suivantes :

- Définition des **composantes de la politique** : elles seront expliquées dans la section des résultats et discussion.
- **Présentation de la politique aux pharmaciens** par des rencontres organisées dans chaque hôpital. Les pharmaciens ont d'abord été **consultés** et ont pu faire part de leurs commentaires. Une attention particulière a été portée aux réponses à leurs questions. La politique a été **approuvée par tous les pharmaciens**.
- **Présentation et approbation de la politique par les différentes instances décisionnelles du CHUM** : le directeur des services professionnels, le comité d'évaluation de l'acte médical, dentaire et pharmaceutique, le comité des actes délégués, l'ECMDP et le Conseil d'administration.
- **Présentation de la politique au personnel technique** par des rencontres organisées dans chaque hôpital.
- **Formation théorique et pratique du personnel technique**.
- Application de la politique et du **programme de contrôle de la qualité**.

Résultats et discussion

Tel que mentionné auparavant, la DVCC élaborée au Département de pharmacie du CHUM est la première d'une politique de délégation des tâches au personnel technique. Par cela, nous voulons encadrer certaines tâches leur étant confiées et définir les mécanismes de contrôle de la qualité instaurés pour chacune d'elles. Il va sans dire que les éléments décrits et les choix faits revêtent un caractère plutôt novateur. Les éléments de la politique de DVCC présentés ci-après seront repris pour les autres tâches déléguées dans l'avenir.

La DVCC est en application depuis janvier 2001, à tous les jours, et ce, dans les trois hôpitaux du CHUM (Hôtel-Dieu, Notre-Dame et Saint-Luc). Elle encadre la distribution des médicaments servis en fonction des ordonnances seulement et exclut les préparations stériles au SCAS ou les médicaments servis au commun par exemple.

Description de la tâche

La vérification contenant-contenu signifie l'action de vérifier si l'identité d'un médicament correspond à l'étiquette de son contenant. Il est spécifiquement indiqué que cette tâche doit être effectuée par une personne différente de celle qui a effectué la tâche de préparation du

médicament. Lors des rencontres, il est apparu important de préciser autant aux pharmaciens qu'aux AT que la validation de l'ordonnance n'était en aucun temps déléguée. Au tout début du processus, certains pharmaciens ont exprimé leur inquiétude par rapport à l'arrêt de la double vérification de l'information présente sur l'étiquette qui était effectuée en même temps que la vérification contenant-contenu. Par contre, comme l'a rapporté la majorité, celle-ci n'était pas effectuée d'emblée par tous, signalant que la validation devait se faire, avant tout, au moment de l'étude complète du dossier pharmacologique du patient.

Contexte légal de la DVCC

Dans cette partie, nous avons repris les grandes lignes tirées de la position de l'Ordre des pharmaciens, entre autres, la reconnaissance de la vérification contenant-contenu comme tâche technique et le respect des principes définis par l'Ordre.

Critères de sélection du personnel technique

La première étape a été de déterminer les paramètres définissant les critères de sélection notamment en ce qui concerne l'expérience nécessaire pour effectuer la tâche. En effet, la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux recommande que les tâches ne peuvent être déléguées que si le personnel technique peut s'y exercer suffisamment et acquérir les compétences nécessaires (7). Il a donc été convenu, comme l'a fait Paluck et collaborateurs et tel qu'appliqué lors du projet de recherche initial, de permettre aux AT d'exécuter la tâche seulement s'ils avaient plus de 6 mois d'expérience dans le secteur approprié (dans ce cas-ci, le secteur de préparation des médicaments en fonction des ordonnances) ET avaient réussi le test de qualification (6, 9). De plus, il est attendu que chaque AT doit maintenir le rendement exigé par le programme de contrôle de la qualité.

Formation du personnel technique

L'accent a été mis sur la sensibilisation et la formation du personnel technique. Même si l'on considère que la vérification contenant-contenu est une tâche simple, elle demande avant tout de la concentration. Au début, ce ne sont pas tous les AT qui se sentaient à l'aise avec la délégation. Parallèlement, ils reconnaissaient la responsabilité reliée à cette tâche. Ainsi, les AT ont reçu une formation théorique de groupe d'une durée de 45 à 60 minutes. À cette formation, sont repris les éléments de la politique et du programme de contrôle de la qualité et plus particulièrement les types d'erreurs pouvant survenir (médicaments ayant un potentiel élevé de toxicité ou plus susceptibles aux erreurs). Par la suite, une formation pratique de 2 jours leur est donnée où chaque

Tableau I : Profil de réussite des AT du CHUM au test de qualification

Personnel technique du CHUM initié à la tâche	Au 31 août 2001 (n = 66)
Nombre d'AT ayant réussi le test après la formation initiale	58 (88 %)
Nombre d'AT ayant réussi le test après 2 formations	4 (6 %)
Nombre d'AT n'ayant pas réussi le test après 1 formation	1 (1,5 %)
Nombre d'AT n'ayant pas réussi le test après 2 formations	3 (4,5 %)

unité est vérifiée de nouveau. Au début, le pharmacien était le vérificateur. Peu de temps après l'implantation, la formation pratique a pu être faite entre AT avec succès (AT apprenti et AT qualifié). On accorde une importance majeure à la rétroaction immédiate lorsque le vérificateur détecte une erreur afin de sensibiliser rapidement l'AT en formation.

Test de qualification du personnel technique

Avant d'être autorisé à effectuer la vérification contenant-contenu, chaque AT doit réussir un test de qualification. Ce test a été élaboré à partir de l'expérience de Paluck et coll. et a été appliqué lors du projet de maîtrise (6, 9). Il consiste à vérifier un échantillon de 1 000 unités pendant une période d'une heure. Il est important de préciser à ce moment, qu'une unité peut correspondre par exemple à un comprimé, une ampoule injectable ou un tube de crème. Ainsi, nous croyons que peu importe le système de distribution en place (unidose-24 h ou multidose), il peut être appliqué. Pour réussir le test, l'AT doit obtenir un score de 99,8 % et ne compter aucune erreur majeure (voir la section suivante pour obtenir la définition des types d'erreurs). Les AT ne sont pas au courant du nombre d'erreurs à détecter. Pour éviter le partage d'information entre les AT, deux ensembles de 1 000 doses et cinq séries d'erreurs à introduire ont été planifiés. Les types d'erreurs sont répartis dans une proportion égale (majeure et mineure). Les résultats obtenus lors des tests de qualification effectués depuis l'implantation du processus smt présentés au Tableau I.

Un constat important peut être tiré de ces résultats. En effet, ils démontrent que les critères établis permettent de réaliser que la majorité des AT peuvent exécuter cette tâche si on leur permet d'acquérir l'expertise et la confiance nécessaire. L'application du test illustre également qu'une minorité d'entre eux (6 %) ne peut effectuer actuellement la tâche exigée sans risque. On note que ce pourcentage se maintient depuis l'instauration du processus. Certains pourront certainement mettre en relief ces résultats en assumant qu'il est connu que les pharmaciens font plus d'erreurs au départ que les AT et que ces résultats sont suffisants pour faire effectuer cette tâche par les AT. Par contre, nous sommes d'avis qu'étant donné le caractère novateur de cette délégation

de tâche, il faut qu'elle soit définie à l'intérieur d'une politique comme nous le proposons et qu'un mécanisme de contrôle de la qualité soit instauré.

Types d'erreurs

Cinq types d'erreurs ont été définis. Ceux-ci sont subdivisés en deux groupes : les erreurs majeures et mineures, et elles sont présentées au Tableau II.

Tableau II : Types d'erreurs non acceptés lors de la vérification contenant-contenu

Erreurs mineures	Erreurs majeures
• Nombre incorrect d'unités	• Mauvais médicament
• Mauvaise forme pharmaceutique	• Mauvaise concentration
• Conditionnement incorrect	

Un type d'erreur non retenu était celui relié à la date d'expiration. Étant donné le nombre important d'unités à vérifier par jour (pouvant atteindre jusqu'à 5 000 unités), il était impensable d'exiger un tel contrôle. De toute façon, un mécanisme de contrôle des dates d'expiration est appliqué sur une base mensuelle par les AT, ce qui justifie notre décision.

Médicaments visés et exclus par la DVCC

Afin de respecter les principes dictés par l'Ordre des pharmaciens et selon le caractère spécifique de pratique au CHUM, certains médicaments doivent être vérifiés par le pharmacien uniquement. Les médicaments suivants sont exclus : médicaments servis dans le cadre de protocoles de recherche, disponibles via le programme d'accès spécial aux médicaments de Santé Canada et les médicaments servis pour les congés temporaires ou non administrés sur place. Les deux derniers types ont été exclus puisque cela est l'équivalent d'une pratique en communautaire et que l'Ordre approuve seulement la DVCC aux établissements de santé. Tous les autres, c'est-à-dire les premières doses et les renouvellements, sont acceptés. Tous les médicaments doivent être conditionnés en dose unitaire. Toutefois, en fonction des résultats favorables découlant du projet réalisé au CHUM, les médicaments non emballés en sachet unitaire sont inclus en attendant l'emballage unitaire complet. Il faut rappeler que lors de la réalisation de l'étude, certains médicaments n'étaient pas emballés en sachet unitaire et que les résultats étaient favorables aux AT. Les mêmes conditions s'appliquent encore actuellement.

Programme de contrôle de la qualité

Le programme de contrôle de la qualité représente la pierre angulaire de la politique. Son élaboration a nécessité une réflexion approfondie puisque peu de modèles sont publiés à ce sujet. Le programme repose sur certaines données tirées de la documentation mais a été innové en majeure partie. Mentionnons que le programme actuellement en place est sujet à être modifié en fonction des forces et faiblesses qui seront identifiées au cours de la première année d'application.

Pour rencontrer les objectifs visés de la DVCC, il fallait mettre en place un programme simple, rapide et efficace. Il a été convenu que le programme de contrôle de la qualité devait d'abord porter sur le processus et secondairement, sur l'évaluation des individus. Quoique nous assumions que la vérification contenant-contenu est faite de façon similaire entre les individus, nous voulions mettre en place un mécanisme de contrôle nous permettant d'évaluer la qualité du rendement des AT.

Ainsi, le premier point sur lequel un consensus a été obtenu portait sur le taux d'erreurs accepté. Dans la documentation, et corroboré par les résultats de l'étude réalisée au CHUM, le taux d'erreurs varie de 0,1 % à 1,9 % pour les assistants-techniques et les pharmaciens (2-4,9). Compte tenu du nombre élevé d'unités servies quotidiennement (pouvant atteindre 5 000 unités dans certains des trois hôpitaux), on voulait vérifier un nombre raisonnable d'unités, choisies au hasard, de manière à s'assurer que le véritable taux d'erreurs ne dépasse pas une limite acceptable. Une biostatisticienne du Centre de recherche du CHUM a été consultée à cette fin. Ce qui justifiait entre autres cette démarche était le faible taux d'erreurs de 0,11 % obtenu par les AT du CHUM. Puisque le taux d'erreurs attendu est très faible, il fallait considérer qu'on ne trouverait probablement aucune erreur avec un échantillon trop petit. Le nombre déterminé de l'échantillon a donc été basé sur un calcul d'intervalle de confiance pour des proportions (10). Par exemple, s'il n'y a aucune erreur sur un échantillon de 300 unités, on peut être confiant à 95 % que le véritable taux d'erreurs sur l'ensemble des doses servies est inférieur à 1 %. Si on fixe le taux d'erreurs véritable à 0,3 %, il faut donc procéder à un échantillonnage de 1 000 unités en appliquant le même raisonnement. Après discussion, et s'appuyant sur les données de la documentation, nous avons fixé le taux d'erreurs à 1 % pour les motifs décrits précédemment.

L'échantillonnage est réparti tout au courant de la journée et s'effectue au hasard. Il est exécuté par un pharmacien du secteur distribution. Selon le système de distribution en place, l'échantillonnage est fait soit aux heures, avant les tournées, ou réparti parmi les cabarets préparés par unité de soins qui sont acheminés quotidiennement. L'erreur acceptée sur l'échantillon est de 0 en tout temps. Par contre, lorsqu'une erreur est identi-

fiée, une rétroaction immédiate est faite à l'AT afin de le sensibiliser.

L'application du calcul d'intervalle de confiance pour des proportions est utile pour évaluer le rendement du processus puisque l'on assume que les AT font le même type de vérification. Le rendement du processus est évalué sur une base quotidienne et se définit comme un taux d'erreurs inférieur ou égal à 1 % s'il n'y a aucune erreur sur l'échantillon de 300 doses. Ainsi, au cours des 8 mois d'application, le rendement du processus a été de 89,3 %. Malgré ces résultats fort appréciables, l'objectif de la prochaine année sera de revoir le programme de contrôle de la qualité dans le but d'augmenter le rendement du processus.

Afin de comptabiliser les erreurs et d'identifier le rendement des AT, un système de pointage a été élaboré, suivant le modèle du permis de conduire! Le système prévoit que des points « d'inaptitude » sont accordés en fonction du type d'erreurs identifié et il est défini comme suit :

- Si ≥ 1 erreur mineure / échantillon : 1 point.
- Si ≥ 1 erreur majeure / échantillon : 3 points.
- Une requalification est demandée si un total de plus de 20 points est accumulé pendant une période de 6 mois.

Après 8 mois d'application dans le CHUM, aucun AT n'a accumulé un total de 20 points. La Figure 1 illustre le pointage accumulé par les AT exposés à la tâche. Dans un premier temps, les résultats bruts sont représentés sans tenir compte du nombre de jours d'exposition (colonne de gauche). Environ 43 % des AT exposés n'ont accumulé aucun point, ils n'ont donc fait aucune erreur sur les échantillonnages effectués. De façon à obtenir une meilleure représentation, les données ont été colligées en fonction du nombre de jours d'exposition. Cependant, puisque le processus est en application depuis peu de temps et compte tenu du nombre élevé d'AT initiés à la tâche, il est difficile de faire ressortir des conclusions valables (56). Tout de même, nous avons décidé de présenter les résultats d'une cohorte d'AT ayant été exposés à la tâche en utilisant la méthode de calcul de la médiane. La valeur du nombre de jours médian étant de 8,75 jours, nous avons retenu les AT ayant été exposés entre 8 et 12 jours. Cela correspond à une cohorte de 12 AT et est représenté par la colonne de droite de la Figure 1. Les résultats indiquent que pour 50 % des AT de cette cohorte, aucune erreur a été identifiée sur les échantillonnages effectués. Comme pour l'ensemble des AT, on remarque également que 75 % des AT ont moins de 3 points, ce qui démontre un très bon rendement.

Responsabilité des différents intervenants

L'élaboration de la politique et l'application du programme de contrôle de la qualité a permis d'encadrer cette tâ-

che technique maintenant effectuée par les AT. Par ce fait, il a été possible de faire adopter la politique par les différentes instances décisionnelles du CHUM et de faire reconnaître la responsabilité civile assumée par l'établissement. Cependant, la responsabilité des pharmaciens et du personnel technique réside dans le respect intégral de la politique en tout temps. Le chef de département de pharmacie doit, quant à lui, s'assurer de l'application de la politique par les membres du Département.

Conclusion

La vérification contenant-contenu a été retenue comme la première d'une série de tâches techniques faisant partie de la politique de délégation aux AT du Département de pharmacie du CHUM. Elle est acceptée par l'établissement qui en assume la responsabilité.

L'application de cette délégation augmente la qualité des soins en permettant aux pharmaciens d'accorder plus de temps aux activités de monitoring de la pharmacothérapie au secteur distribution et ce, dans les trois hôpitaux du CHUM.

Le programme de contrôle de la qualité assure l'intégrité du processus et le rendement du personnel technique. Après huit mois d'application, le taux de rendement du processus atteint 90 % et près du trois quart du personnel technique maintient un rendement satisfaisant.

Le défi de la prochaine année sera de raffiner le programme afin d'augmenter davantage le niveau de rendement. Il est également prévu d'étendre la politique à d'autres tâches techniques en utilisant le cadre développé.

Le lecteur intéressé à obtenir une copie de la politique de DVCC peut consulter le site Web de l'A.P.E.S.

Abstract

Policy for the delegation of container-content verification in the pharmacy department of the CHUM

The modification of standard 90-01 together with the publication of guidelines by the Ordre des pharmaciens du Québec have served as a springboard for elaborating and implementing a policy for delegating various tasks to technical staff in the CHUM pharmacy department.

Objectives

1. To outline a policy for delegating the verification of container-content (DVCC) regarding the distribution of medications delivered relative to their prescription.
2. To make possible a more judicious use of professional and technical resources in order to accord pharmacists in the distribution sector more time for monitoring.

Methodology

The outline of the policy consisted of the following chronological steps:

1. Definition of its various elements,
2. Presentation of the policy to the pharmacists,
3. Approval by the pharmacists and various decision-makers of the CHUM,
4. Presentation of the policy to the technical staff,
5. Provision of theory and hands-on training for technical staff,
6. Implementation of the policy and quality control programme.

Result and discussion

The DVCC has been in effect since January 2001 in the three hospitals of the CHUM. To be accorded responsibility for this task, a staff member must have at least six months' experience in the relevant sector and pass a qualification test. The quality control programme is the cornerstone of the policy: it had to be simple, quick and effective. The programme makes it possible to evaluate the quality of the process on one hand and the efficiency of the technical assistants on the other. After eight months of implementation in accordance with the norms accepted by the pharmacy department, the rate of efficiency of the process had attained 90%. As well, the work of almost three-quarters of the technical staff was shown to be satisfactory.

Conclusion

Container-content verification is the first in a series of technical tasks that are part of the policy of delegation to technical assistants. The quality control programme ensures the integrity of the process and the productivity of the technical staff. The new use of the competencies of technicians increases the quality of care and the profitability of the health system. The delegation policy will soon be extended to include other technical tasks.

Références

1. Ducharme P. Le point sur la délégation de la vérification contenant-contenu en pharmacie. Informations professionnelles 2000; numéro 111.
3. Grogan JE, Hanna JA, Haight RA. A study of accuracy of pharmacy technician working in a unit dose system. Hosp Pharm 1978; 13 : 194-195, 199.
4. Becker MD, Johnson MH, Longe RL. Errors remaining in unit doses carts after checking by pharmacists versus pharmacy technicians. Am J Hosp Pharm 1978; 35 : 432-4.
5. Ness JE, Sullivan SD, Stergachis. Accuracy of technicians and pharmacists in identifying dispensing errors. Am J Hosp Pharm 1994; 51 : 534-7.
6. Matthys C, Sampo C, Marble E. A program to train and certify pharmacy technicians in filling and checking unit dose medication carts. Hosp Pharm 1996; 31 : 813-6.
7. Paluck EC, Thompson B, Dumontet J. Pharmacy technician unit dose certification program. Can J Hosp Pharm 1995; 48 : 290-1.
8. Lignes directrices sur la délégation de certaines fonctions aux techniciens en pharmacie et à d'autres membres du personnel de soutien. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux 1992.
9. Klammer G. Pharmacy technician refill checking safe and practical (resident project). St. Paul's Hospital 1993.
10. Jalbert L, Villeneuve M. Évaluation de la délégation de la vérification contenant-contenu aux AT en pharmacie en établissement de santé. Université de Montréal : Faculté de pharmacie. 2000.
11. Sachs L. Applied Statistics : A handbook of techniques. Springer-Verlag : New-York. 1984 : 336-7.

Annexe I

Délégation de la vérification contenant-contenu Formation aux assistants-techniques et techniciens B Département de pharmacie – CHUM

1) Projet pilote au CHUM

- comptabilisation des erreurs = 1 unité incorrecte
 - erreurs majeures = -mauvais médicament
-mauvaise concentration
 - erreurs mineures = -nombre incorrect d'unités servies
-mauvaise forme pharmaceutique
-médicament périmé
-conditionnement incorrect (sceau manquant, étiquette autocollante manquante)
- 4 semaines sur chaque site : HND = unidose x 24 h
HSL = multidose
- AT = 0,11 % (110 / 102 761 doses) et phm = 0,44 % (435 / 98 705 doses) = stat. sign.
- Erreurs phm > AT autant pour erreurs majeures et mineures = stat. sign.
- Qualité du service et sécurité du patient préservées

2) Description de la tâche

- Action de vérifier si l'identité d'un médicament correspond à l'étiquette de son contenant
- Doit être effectuée par une personne différente de celle qui a effectué l'activité
- Reconnue comme tâche technique
- Programme de contrôle de la qualité

3) Qualifications nécessaires pour accomplir cette tâche

- 6 mois d'expérience comme AT ou technicien B au Département de pharmacie du CHUM dans le secteur approprié
- Avoir participé à une séance de formation + formation pratique
- Réussir le test de qualification

4) Liste des médicaments visés

- Premières doses et renouvellement automatique
- Médicaments servis en doses unitaires et non emballés (note : en attendant l'emballage unitaire complet)

5) Liste des médicaments exclus

- Médicaments disponibles via le programme d'accès spécial (anciennement DGPS)
- Médicaments servis dans le cadre d'un protocole de recherche
- Congé temporaire et traitement externe non administré sur place

6) Méthode suggérée pour effectuer la vérification contenant-contenu

- Quoi vérifier (voir définition des erreurs majeures et mineures)
- Sortir les sachets du sac lors de doses multiples
- Vérifier concordance avec le contenant original, si nécessaire

7) Identification de quelques médicaments dangereux ou susceptibles aux erreurs.

- Lanoxin
- Synthroid
- Quinine et quinidine
- Stéméttil (po, IR)
- Susciter une discussion de leur expérience personnelle sur les types d'erreurs fréquemment rencontrés

8) Période de questions

Annexe II

Délégation de la vérification contenant-contenu - Contrôle quotidien de la qualité

CHUM - Hôpital Notre-Dame

Technicien B / Ass.-technique : _____

Date : _____

Cabarets	Nombre d'unités		Nombre d'erreurs identifiées					Cabarets	Nombre d'unités		Nombre d'erreurs identifiées				
	à vérifier	vérifiées + initiales	Mineures			Majeures			à vérifier	vérifiées + initiales	Mineures			Majeures	
			Nombre incorrect d'unités servies	Mauvaise forme pharm.	Conditionn ement incorrect (sceau, étiquette)	Mauvais méd.	Mauvaise conc.				Nombre incorrect d'unités servies	Mauvaise forme pharm.	Conditionn ement incorrect (sceau, étiquette)	Mauvais méd.	Mauvaise conc.
S.I.C.	≥ 5							6018-6027	≥ 5						
S.I.M.	≥ 5							6029-6039	≥ 5						
Urgence MAJ	≥ 5							6040-6048	≥ 5						
Urg-NC9	≥ 5							6049-6059	≥ 5						
URG-PSY	≥ 5							7001-7020	≥ 5						
2001-2009	≥ 5							7021-7027	≥ 5						
2009-2019	≥ 5							7029-7042	≥ 5						
2020-2027	≥ 5							7043-7059	≥ 5						
2029/2054-60	≥ 5							8001-8009	≥ 5						
2045-2052	≥ 5							8010-8019	≥ 5						
3001-3015	≥ 5							8020-8027	≥ 5						
3016-3027	≥ 5							8029-8059	≥ 5						
3029-3044	≥ 5							2102-2105	≥ 5						
3045-3059	≥ 5							2106-2115	≥ 5						
4001-4015	≥ 5							2121-2136	≥ 5						
4018-4028	≥ 5							2138-2146	≥ 5						
5001-5015	≥ 5							3124-26/3132	≥ 5						
5016-5027	≥ 5							3128-29/3134-36	≥ 5						
5029-40/43-44	≥ 5							5135-5147	≥ 5						
5e CD INT (5041)	≥ 5							6 ^e M	≥ 5						
5045-5059	≥ 5							7 ^e M	≥ 5						
6001-6010	≥ 5							8 ^e M	≥ 5						
6011-6017	≥ 5														
TOTAL :								TOTAL :							

SEMAINE DU : _____ Encercler : LUNDI MARDI MERCREDI JEUDI VENDREDI SAMEDI DIMANCHE

Annexe III
Assurance de la qualité
Vérification contenant-contenu (AT 8 h 45-17 h 00 distribution)

Tournée	Vérifié par : (AT)	Nbre unités vérifiées		Nombre d'erreurs mineures	Nombre d'erreurs majeures	Revérifié par : (PHM)	
		Suggéré	Réel				
9 h 00		≥ 40				7 h 30	
10 h 00		≥ 40					
11 h 00		≥ 40				10 h 00 à – 18 h 00	
12 h 00		≥ 40					
13 h 30		≥ 40				SOIR # 1	
14 h 30		≥ 40					
15 h 30		≥ 40				SOIR # 2	
17 h 00		≥ 40					
	Total :	≥ 300				Si erreur : AVIS	

Pour le contrôle de la qualité :
1 ERREUR = 1 unité erronée

****Si ERREUR, une rétroaction IMMÉDIATE doit être faite à l'assistant-technique qui a fait la vérification****

1 unité avec erreur majeure (3 points) :
 1. Mauvais médicament
 2. Mauvaise concentration

1 unité avec erreur mineure (1 point) :
 3. Mauvaise formulation
 4. Nombre incorrect d'unités
 5. Mauvais conditionnement

Après 20 points :
REQUALIFICATION

Annexe IV - HD
 Contrôle de la qualité
 Vérification contenant-contenu (distribution)

Date (jj/mm/aa) : ____/____/____ Nom de l'AT : _____

Tournée	Vérifié par (AT)	Nombre d'unités vérifiées*	Nombre d'erreurs mineures	Nombre d'erreurs majeures	Revérifié par (PHM)
10 h 30					
11 h 30					
13 h 30					
15 h 00					
16 h 00					
17 h 00					
19 h 00					
20 h 00					
21 h 00					
22 h 00					
	Total :				Si erreur : AVIS

*Vérification d'environ 50 unités par tournée, pour un total de 300 quotidiennement
 Il est important d'inscrire le nombre TOTAL d'erreurs identifiées par sachet.

Ex. : il est supposé avoir 5 co. de Lanoxin 0,125 mg. Vous trouvez 3 co. de Lanoxin 0,125 mg et 2 co. de Lanoxin 0,25 mg. Il y a donc 1 erreur majeure (mauvaise concentration).

*** Une rétroaction IMMÉDIATE doit être faite à l'assistant-technique qui a fait la vérification ***

Erreurs majeures :
 1. Mauvais médicament
 2. Mauvaise concentration

Erreurs mineures :
 3. Mauvaise formulation
 4. Nombre incorrect d'unités

5. Mauvais conditionnement

Annexe V

Délégation de la vérification contenant-contenu
Références consultées
Département de pharmacie - CHUM

1. Ducharme P. Le point sur la délégation de la vérification contenant-contenu en pharmacie. Informations professionnelles 2000; numéro 111.
2. Guertin Marie-Claude, bio statisticienne. CHUM (consultation)
3. Geneviève Cayer. La délégation des tâches en pharmacie d'hôpital : une analyse des processus administratifs.
4. Jalbert L, Villeneuve M. Évaluation de la délégation de la vérification contenant-contenu aux assistants techniques en pharmacie en établissement de santé. CHUM; Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal 2000.

OBJET : POLITIQUE DE DÉLÉGATION DES TÂCHES AU PERSONNEL TECHNIQUE DU DÉPARTEMENT DE PHARMACIE	POLITIQUE N°
DESTINATAIRE : Techniciens B et assistants techniques en pharmacie du CHUM	Émise le : 16 novembre 2000 Révisée le :
PRÉPARÉE PAR : Département de pharmacie du CHUM	
APPROUVÉE PAR : Conseil d'administration du CHUM	Date : Le 12 décembre 2000

Au cours des dernières années, la pratique pharmaceutique n'a cessé d'évoluer et les soins pharmaceutiques occupent une plus grande part des activités du pharmacien. Des mesures lui permettant d'accorder plus de temps aux activités cliniques comme la délégation accrue des tâches techniques doivent donc être mises en place.

Cette politique vise à encadrer certaines tâches confiées au personnel technique de la pharmacie sous la supervision du pharmacien et à définir les mécanismes de contrôle de la qualité instaurés pour chacune d'elles et ce, dans le respect des règlements et normes régissant la pratique pharmaceutique au CHUM et au Québec.

TÂCHE 1 - DÉLÉGATION DE LA VÉRIFICATION CONTENANT-CONTENU DE LA DISTRIBUTION DES MÉDICAMENTS SERVIS EN FONCTION DES ORDONNANCES

1. Description de la tâche

Action de vérifier si l'identité d'un médicament correspond à l'étiquette de son contenant. Cette tâche doit être effectuée par une personne différente de celle qui a effectué la tâche de préparation du médicament. Cette tâche fait partie de la description du poste de technicien B et assistant technique en pharmacie du CHUM.

2. Contexte légal de la délégation de la vérification contenant-contenu

La délégation de la vérification contenant-contenu :

- est une tâche technique puisqu'elle n'implique pas le jugement professionnel et peut donc être déléguée en conformité avec le règlement déterminant les actes visés à l'article 17 de la Loi sur la pharmacie pouvant être exécutés par des classes de personnes autres que pharmaciens. Cette tâche fait maintenant partie de la Norme 90-01 (norme traitant des actes visés à l'article 17 de la Loi sur la pharmacie pouvant être exécutés par des classes de personnes autres que des pharmaciens),
- exige l'application de certains principes (6) définis par l'Ordre des pharmaciens du Québec qui ont pour objectif d'assurer la sécurité des patients,

- doit se faire en conformité avec les dispositions légales qui encadrent l'exercice de la profession, notamment en ce qui concerne le contrôle et la surveillance constante du pharmacien, tel que le prévoit l'article 31 de la Loi sur la pharmacie,
- ne s'applique qu'aux établissements de santé. Elle ne s'applique pas à des actes rendus à des patients recevant des services hors du contexte d'un établissement de santé.

3. Critères de sélection

- 6 mois d'expérience comme assistant technique ou technicien B au département de pharmacie du CHUM dans le secteur approprié.
- Réussite du test de qualification.
- Maintien du rendement selon le programme de contrôle de la qualité.

4. Formation du personnel nouvellement assigné à la tâche

- Session de formation (1 heure, annexe I).
- Période d'apprentissage pratique (14 heures) avec rétroaction immédiate.
- Évaluation : test de qualification (point 5).

5. Test de qualification

- Échantillon de 1000 unités.
- Durée : 1 heure.
- Répartition égale des types d'erreurs.
- Taux de réussite de 99,8%.
- Aucune erreur majeure acceptée.

6. Liste des médicaments visés par la politique

- Premières doses et renouvellement automatique.
- Médicaments servis en dose unitaire seulement *.

* En attendant l'emballage unitaire complet et selon les résultats favorables découlant du projet de résidence réalisé au CHUM, les médicaments non emballés en sachet unitaire seront inclus.

7. Liste des médicaments exclus de la politique

- Médicaments disponibles via le programme d'accès spécial aux médicaments de Santé Canada.
- Médicaments servis dans le cadre de protocoles de recherche.
- Médicaments servis pour congé temporaire et traitement externe, i.e. non administrés sur place (ex. : traitement p.o. en oncologie).

8. Responsabilité des différents intervenants lors de la délégation de la vérification contenant-contenu

Le chef du département de pharmacie est responsable de mettre en place les processus de contrôle de la qualité concernant entre autres, la distribution des médicaments. La présente politique est approuvée par le directeur des services professionnels, le comité de l'évaluation de l'acte médical, dentaire et pharmaceutique, le comité de délégation d'actes, l'ECMDP et le CA du CHUM. Étant approuvé par les autorités de l'établissement conformément aux dispositions des articles 77 et 84 du « Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements », l'établissement assume la responsabilité de l'application des politiques sur la préparation et la distribution des médicaments, incluant ladite politique de délégation.

Conséquemment, les pharmaciens et le personnel technique du département sont tenus de respecter les politiques et procédures et de les mettre en application.

9. Programme de contrôle de la qualité

9.1 Taux d'erreurs accepté

En fonction des données recueillies de la littérature (taux d'erreurs variant de 0,1 à 1,9%) et des résultats de l'étude réalisée au CHUM, le taux d'erreurs accepté au CHUM est de 1%. Une procédure d'échantillonnage pratique et efficace est prévue afin de s'assurer que le véritable taux d'erreurs ne dépasse pas la limite acceptable.

9.2 Échantillonnage quotidien

- La taille de l'échantillon est fixée à 300 unités.
- Un calcul d'intervalle de confiance permet de dire que s'il n'y a aucune erreur sur 300 unités, on peut être confiant à 95% que le véritable taux d'erreurs est inférieur à 1%.
- Un pharmacien du secteur ordonnances aura la responsabilité d'appliquer le programme de contrôle de la qualité.

- L'échantillonnage sera effectué selon les procédures établies pour chacun des sites.
- Le programme de la qualité est basé sur une rétroaction immédiate envers l'assistant technique / technicien B. Également, pour des besoins de statistiques, les données recueillies seront colligées.

9.3 Définition des erreurs

- Deux types d'erreurs sont considérés : mineures et majeures

Erreurs mineures :

- Nombre incorrect d'unités servies
- Mauvaise forme pharmaceutique
- Conditionnement incorrect (sceau manquant, étiquette autocollante manquante)

- Erreurs majeures :

- Mauvais médicament
- Mauvaise concentration

9.4 Performance attendue de l'employé

- L'erreur acceptée sur l'échantillon est de 0 en tout temps.
- Un mécanisme d'amélioration de la qualité est prévu en fonction du type d'erreurs identifiées.
- Erreurs mineures :
 - Si ≥ 1 erreur mineure / 300 doses échantillonnées = 1 point
- Erreurs majeures :
 - Si ≥ 1 erreur majeure / 300 doses échantillonnées = 3 points
- Requalification lorsque total ≥ 20 points
- Historique des derniers 6 mois considérée.

9.5 Contrôle systématique des incidents et accidents

Le programme de contrôle de la qualité est une mesure supplémentaire à celle déjà appliquée dans l'établissement et qui consiste à déclarer les erreurs médicamenteuses. Tel que fait actuellement, les erreurs médicamenteuses sont déclarées par les infirmières, les pharmaciens ou les médecins en utilisant le formulaire AH-223. Celles-ci continueront d'être étudiées afin d'apporter les mesures correctives nécessaires.

ANNEXES

- I Session de formation sur la délégation de la vérification contenant-contenu
- II Feuille de contrôle de la qualité quotidienne – HND
- III Feuille de contrôle de la qualité quotidienne – HSL
- IV Feuille de contrôle de la qualité quotidienne - HD
- V Références consultées