

***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

Pénurie, rétention et recrutement : le cirque!

Denis Lebel

La pénurie est sur les lèvres de tout le monde! Dans la région de Montréal, la tête de chaque pharmacien est ardemment convoitée! Chacun peut vous énumérer des endroits où il y a des postes vacants, que ce soit en milieu communautaire ou en milieu hospitalier, dans le secteur public ou le secteur privé. Les offres au dernier venu sont alléchantes et incluent des primes de signature, des vacances supplémentaires, des primes cachées, des conditions particulières pour les gardes, soirs et fins de semaine, voire des heures payées au noir.

Le statut du pharmacien est passé en quelques années de professionnel méconnu et mal apprécié à celui de professionnel très en demande. Réagissons-nous correctement à cette nouvelle popularité? J'ai bien peur que non! Voici mon analyse des effets pervers de la surenchère actuelle.

Chaque départ déstabilise son milieu de pratique

Malgré le débat qui a cours sur la spécialisation, on s'entend en général pour dire qu'il faut 12 mois à un pharmacien avant de se sentir à l'aise dans de nouvelles fonctions. Il est donc facile de comprendre que lorsqu'un pharmacien s'en va, le vide laissé dans son ou ses secteurs cliniques ne peut être comblé facilement et rapidement. De plus, tout le département et son équipe sont pénalisés car le départ augmente la fréquence des soirs, des fins de semaine et des gardes pour ceux qui restent!

Pourtant, face au départ d'un pharmacien, nous réagissons souvent de façon à continuer de couvrir presque à 100 % le secteur clinique affecté. La créativité est de mise... Pourquoi ne pas demander au pharmacien d'alimentation parentérale de faire des demi-journées en gériatrie? Pourquoi ne pas attirer de nouveaux pharmaciens en leur offrant de ne faire que de la clinique ou du développement de nouveaux secteurs? Tous ces gestes accommodants, parfois désespérés, causent de la frustration et engendrent de nouveaux départs ou des menaces de départ! Cela crée une dynamique départementale assez tordue, n'est-ce pas? Mais que pouvons-nous faire?

Penser à plus long terme

Les perspectives pour les 10 ou 15 prochaines années ne sont pas très encourageantes¹. Certains pensent que la pénurie est là pour durer une décennie ou même deux! Dans ce contexte, demander à tout le monde de travailler un peu plus pour éviter de couper des services et des soins n'est pas une décision très rationnelle! On peut demander à une équipe de fournir un effort supplémentaire pour une courte période, bien définie dans le temps, mais...

La seule façon d'envisager la pénurie en ce moment est de diminuer l'offre de services et de soins du département de pharmacie. Chaque départ devrait avoir des conséquences visibles sur les soins offerts auparavant par un pharmacien. Il n'est pas normal que le départ d'un pharmacien en soins intensifs n'occasionne pas de périodes sans pharmacien! Certains d'entre vous direz que d'autres prendront la place que nous laisserons. Permettez-moi d'en douter! Dans la plupart des milieux de pratique, la pénurie frappe également les infirmières et les médecins. Les infirmières sont très en demande, même outre-mer, et des médecins sont entraînés de force au travail par des huissiers! Je ne crois pas que la concurrence sera très féroce sur ces fronts.

La pénurie est en fait un phénomène qu'il faut envisager comme une occasion à saisir plutôt qu'une menace. Nous avons la chance de démontrer notre valeur comme jamais auparavant en documentant l'impact de la pénurie. Tous ceux d'entre vous qui documentez vos activités cliniques... à vos calculatrices! Et si vous en doutez, notez bien ce qui suit. À Sainte-Justine par exemple, pour l'année 2001-2002, 462 périodes de 7,25 heures ont été laissées à découvert à cause de la pénurie ou de départs. J'entends par périodes à découvert des périodes de l'année où un secteur de soins n'a pas été couvert à 100 %. Ces 3350 heures (2,3 ETP) non remplacées à l'horaire étaient liées à des congés de maternité non remplacés et à un poste laissé vacant, de même qu'à l'impossibilité de remplacer pendant les maladies, les vacances ou la formation continue. Bref, il y a eu déficit de ressources. Mais y a-t-il eu un impact?

Les données colligées à partir des journaux de bord nous permettent d'estimer l'impact de l'absence du

pharmacien. On note que 4781 visites à des patients n'ont pas été faites. Près de 6 089 interventions n'ont pu être réalisées, telles que des histoires médicamenteuses, des conseils aux patients, des activités de continuité des soins, des modifications de thérapies ou des réponses à des demandes d'informations ou d'autres activités propres au pharmacien. Pourtant, l'Hôpital Sainte-Justine ne fait-il pas partie des centres avec une pénurie limitée? Imaginez. Des patients de notre centre ont-ils eu des soins de moins bonne qualité? Je le crains.

En démontrant les impacts réels pour le patient, il sera plus facile de faire valoir notre point de vue au

niveau administratif, professionnel et politique! Si on peut gagner de 10 \$ à 15 \$/heure de plus à la pharmacie du coin dans certains cas, peut-être sera-t-il plus facile d'en discuter si la pénurie nuit à la qualité des soins, en plus de porter préjudice à la qualité de vie des pharmaciens et de leur équipe.

En attendant, faisons en sorte que nos départements restent des milieux de travail agréables. N'oublions pas que le dernier arrivé n'a pas plus de valeur que ceux qui tiennent le fort dans les temps difficiles. Et surtout, documentons cette pénurie et les impacts concrets qu'elle a sur nos patients.

Références

1. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Gouvernement du Québec. Planification de la main-d'œuvre en pharmacie. <http://www.apesquebec.org/pdf/rapportgpmo.pdf> (site visité le 28 octobre 2002).

Appréciation critique d'une analyse coût-efficacité : Utilisation de la protéine C activée (drotrecogin alfa) pour le sepsis sévère

Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An Economic Evaluation Of Activated Protein C Treatment For Severe Sepsis. N Engl J Med 2002;347:993-1000

Martin Darveau, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacien clinicien aux soins intensifs
Cité de la Santé de Laval

Jean Lachaine, Ph.D.
Professeur adjoint
Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Titre de l'article

An Economic Evaluation Of Activated Protein C Treatment For Severe Sepsis. N Engl J Med 2002; 347:993-1000.

Auteurs

Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C.

Commanditaires

Institute of Health Economics, Edmonton, Alberta.

Contexte

Le sepsis est la réponse inflammatoire systémique consécutive à une infection¹. Des signes d'hypoperfusion et l'atteinte d'organes majeurs dénotent une progression vers un sepsis sévère¹. Malgré un traitement standard, reposant principalement sur l'administration d'antibiotiques et sur des mesures de soutien, le sepsis représente l'une des principales causes de décès chez les patients aux soins intensifs². Aucun avancement marqué au niveau de la thérapie n'avait été observé depuis les vingt dernières années². Récemment, l'étude PROWESS³ a démontré que l'administration de la protéine C humaine recombinante activée (drotrecogin alfa) chez les patients en sepsis sévère permettait une réduction de la mortalité comparativement à la thérapie usuelle³. Par la suite, une étude a évalué l'impact économique de cette nouvelle thérapie dispendieuse⁴. L'appréciation de cette étude pharmacoéconomique a été faite en tenant compte des critères méthodologiques⁵ présentés au tableau I.

Cadre de l'étude

L'étude a été menée à partir des données d'hospitalisation de trois unités de soins intensifs dans la région de Calgary, en Alberta. Le suivi des patients a été effectué à travers l'Alberta à partir d'une banque de données provinciale.

Méthode d'évaluation économique

L'analyse principale est une analyse coût-efficacité. Les auteurs présentent aussi, de façon complémentaire, les résultats d'une analyse coût-utilité.

Objectif de l'étude (voir tableau I, critère 1)

L'objectif de cette étude était de comparer le coût par année de vie sauvée avec l'utilisation de la protéine C activée chez les patients en sepsis sévère aux soins intensifs par rapport au traitement conventionnel. En d'autres termes, on voulait déterminer combien coûterait chaque année de vie supplémentaire obtenue au moyen du nouveau traitement. Comme on ajoute un nouveau traitement à l'arsenal thérapeutique déjà disponible, on s'attend évidemment à une augmentation des coûts par rapport à la thérapie standard. L'option la plus intéressante ne sera donc pas nécessairement la moins coûteuse mais bien celle qui représentera le ratio coût par année de vie sauvée le plus intéressant pour le dispensateur des ressources.

Perspective (voir tableau I, critère 1)

L'analyse économique principale a été effectuée selon la perspective du système de santé. Dans une analyse complémentaire, une perspective sociétale a aussi été

Tableau I : Résumé des critères d'appréciation⁵

Critères d'appréciation	Applicabilité		Commentaires
	Oui	Non	
1 A-t-on posé une question précise, à laquelle on puisse répondre?	✓		• Perspective: système de soins de santé • Objectif: comparer le coût par année de vie sauvée grâce à l'utilisation de la protéine C activée chez les patients en sepsis sévère aux soins intensifs par rapport au traitement conventionnel
2 Les options concurrentes ont-elles été décrites de façon exhaustive?	✓		• Traitement conventionnel: cohorte rétrospective de 787 patients en sepsis sévère selon les critères de l'étude PROWESS³ • Protéine C activée : même cohorte que celle du traitement conventionnel mais traitement avec protéine C activée ajouté
3 L'efficacité du traitement a-t-elle été établie?	✓		• Efficacité de la protéine C activée: voir tableau II
4 Les coûts et les conséquences les plus importants de chaque option ont-ils été identifiés?	✓		• Modèle de Markov incluant quatre états cliniques (voir figure 1) • Coût de la protéine C activée • Coûts hospitalisation, ré-hospitalisation, honoraires des médecins, visites à l'urgence • Coûts indirects (perte de productivité) considérés
5 Les coûts et les conséquences ont-ils été mesurés correctement, en unités physiques appropriées?	✓		• Coût moyen du séjour hospitalier, honoraires moyens des médecins
6 Les coûts et les conséquences ont-ils été évalués de façon pertinente?	✓		• Coûts d'hospitalisation estimés selon une banque de données gouvernementale • Coûts supplémentaires des saignements majeurs consécutifs à la protéine C activée estimés selon le coût rapporté dans la littérature pour les saignements digestifs • Coûts associés à la perte de productivité estimés à partir de données publiées
7 Les coûts et les conséquences ont-ils été ajustés en fonction du temps?	✓		• Actualisation des coûts 0 %, 3 %, 5 %, 6 % • Actualisation des effets 0 %, 3 %, 5 %
8 Une analyse différentielle des coûts et des conséquences des options concurrentes a-t-elle été réalisée?	✓		• Ratio coût-efficacité différentiel: 27 936 \$ par année de vie sauvée • Ratio coût-utilité différentiel : 46 560 \$ par année de vie sauvée ajustée pour la qualité de vie
9 A-t-on tenu compte de l'incertitude dans l'estimation des coûts et des conséquences?	✓		• Variables ayant peu ou pas d'effet sur l'analyse coût-efficacité: • Risque de décès per-hospitalisation • Coût d'acquisition de la protéine C activée • Coûts de l'hospitalisation et des soins subséquents • Actualisation des coûts et des conséquences • Inclusion des coûts indirects (perte de productivité) • Âge • Variables ayant un effet sur l'analyse coût-efficacité: • Intervalle de confiance 95 % • Score APACHE II
10 La présentation et la discussion des résultats de l'étude recouvrent-elles toutes les préoccupations des utilisateurs?	✓		• Tenir compte des résultats de l'étude PROWESS • Tenir compte de l'applicabilité des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude PROWESS en pratique usuelle • Tenir compte de l'analyse post-hoc de la FDA selon le score APACHE II et le nombre d'organes atteints • Saignements majeurs non inclus dans l'analyse de sensibilité

adoptée, permettant ainsi de considérer des coûts autres que ceux assumés par le système de santé, par exemple les coûts découlant de la perte de productivité des patients.

Efficacité du traitement (voir tableau I, critère 3)

L'efficacité de la protéine C activée a été démontrée dans une étude clinique, multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, à double insu, chez 1 690 patients en sepsis sévère aux soins intensifs (étude PROWESS³). Un résumé des résultats d'efficacité est présenté au tableau II. Une diminution du risque de décès de 0,80 (IC 95 % 0,69-0,94) à 28 jours a été observée chez les patients recevant la protéine C activée par rapport au groupe placebo. On observa également une diminution du risque absolu de décès à 28 jours de 6,1 %, ce qui signifie qu'une vie sera sauvée pour 16 patients traités avec la protéine C activée. Par contre, une augmentation du risque de saignements fut observée chez les patients recevant la protéine C activée comparativement au groupe placebo (3,5 % vs 2,0 %, $p = 0,06$).

Tableau II : Résultats d'efficacité⁴

Patients analysés	Risque relatif de mortalité (IC 95 %)
Tous (étude PROWESS ³)	0,80 (0,69-0,94)
Score APACHE II (analyse post-hoc de la FDA)	
≤ 24	0,99 (0,75-1,30)
≥ 25	0,71 (0,59-0,85)

Une analyse post-hoc effectuée par la Food and Drug Administration (FDA) révèle toutefois des résultats contradictoires : le bénéfice de la protéine C activée ne serait observé que chez les patients dont la détérioration de l'état de santé est plus marquée tel que défini par un score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) ≥ 25 (RR 0,71; IC 95 % 0,59-0,85). La FDA rapporte une diminution non significative du risque relatif de décès de 0,99 (IC 95 % 0,75-1,30) chez les patients ayant un score APACHE II ≤ 24. Pour tenir compte de ces résultats contradictoires, l'analyse économique a été effectuée dans un premier temps en fonction des résultats présentés dans l'étude PROWESS³. Par la suite, une évaluation économique des analyses post-hoc de la FDA^{6,7} a été faite.

Interventions (voir tableau I, critère 2)

Deux interventions ont été comparées: le *statu quo*, c'est-à-dire le traitement du sepsis sévère de façon habituelle, et l'ajout de la protéine C activée au traitement conventionnel en fonction des critères de l'étude PROWESS³. Le traitement conventionnel n'est pas

décrit de façon exhaustive mais il fait référence à la pratique réelle, ce qui est souhaitable pour une évaluation économique.

Patients

Les données du groupe traité de façon habituelle ont été recueillies à partir d'une cohorte rétrospective de 787 patients hospitalisés dans la région de Calgary pour un sepsis sévère entre avril 1996 et mars 1999. Une révision de 40 dossiers de patients sélectionnés au hasard fut effectuée afin de s'assurer que cette cohorte répondait aux critères d'inclusion de l'étude PROWESS et que les patients auraient pu être admissibles à recevoir la protéine C activée. Seulement 1 patient sur 40 (2,5 %) ne satisfaisait pas aux critères d'inclusion. Les auteurs ne disent toutefois pas si les critères d'exclusion étaient respectés. Pour évaluer l'impact économique de la protéine C activée sur le sepsis sévère, les auteurs ont appliqué les résultats de l'étude PROWESS³ à cette même cohorte de patients et ont ainsi constitué de façon fictive une cohorte de patients ayant reçu la protéine C activée.

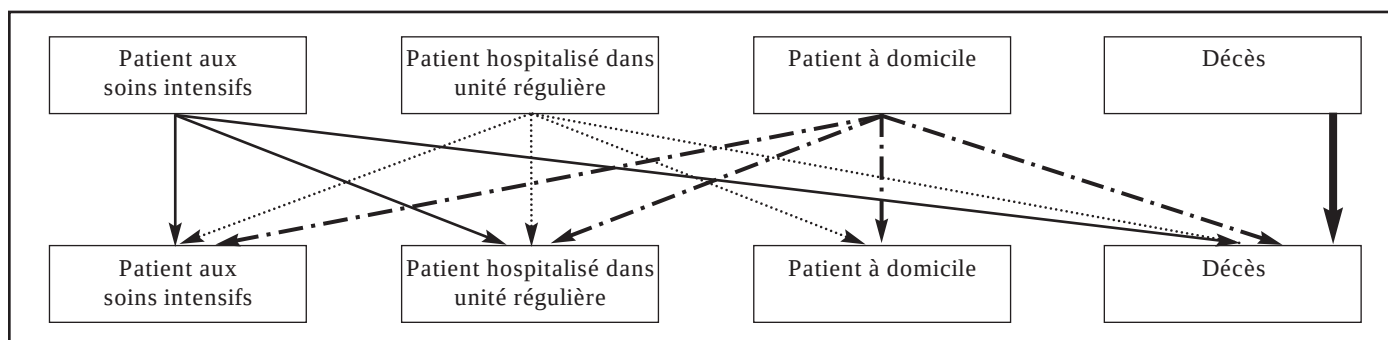
Points évalués (voir tableau I, critère 4)

L'évaluation des coûts et des conséquences a été effectuée en fonction du cheminement du patient dans les différentes sphères du système de santé: hospitalisation aux soins intensifs, transfert aux unités régulières et retour à domicile. Cette approche est adéquate afin de tenir compte de l'évolution de la maladie. Pour refléter la transition dynamique entre quatre états cliniques à la suite d'un épisode de sepsis sévère, les auteurs ont utilisé un modèle de Markov. La figure 1 représente la schématisation de ce modèle. La probabilité de transition hebdomadaire entre chaque état clinique a été déterminée en fonction des données de la cohorte rétrospective de 787 patients. À partir de ces probabilités, le modèle de Markov a permis d'estimer les différents scénarios possibles après un épisode de sepsis. Ainsi, on a pu évaluer le coût hypothétique d'une récurrence de sepsis, d'une hospitalisation prolongée, d'une ré-hospitalisation pour des complications, d'un retour à domicile suivi d'un décès, etc.

Description des coûts et des conséquences (voir tableau I, critères 5 et 6)

Les coûts directs du traitement conventionnel (sans protéine C activée) sont bien décrits : le coût du séjour hospitalier aux soins intensifs et aux unités régulières, les honoraires des médecins, les coûts reliés à la ré-hospitalisation, aux visites à l'urgence et aux chirurgies dans les trois années suivant l'épisode de sepsis sévère. Les auteurs tenaient pour acquis que les coûts seraient

Figure 1 : Modèle de Markov



constants à partir de la troisième année. Les coûts supplémentaires reliés à l'administration de la protéine C activée incluent le coût d'acquisition du produit pour les 96 heures de traitement par patient (6 800 \$US) ainsi que le coût engendré par l'excès du risque de saignement. Les autres coûts pour ce groupe de patients étaient jugés équivalents au traitement conventionnel et estimés de la même façon.

Les coûts indirects associés à la perte de productivité chez les survivants ont été considérés par la suite selon une perspective élargie (sociétale). Les conséquences évaluées dans cette étude étaient clairement identifiées comme étant le risque de mortalité avec la protéine C activée par rapport au traitement conventionnel.

Les coûts directs durant l'hospitalisation ont été estimés correctement sur une base hebdomadaire en calculant le coût moyen du séjour hospitalier et les honoraires moyens des médecins. Les coûts directs engendrés par les survivants à la suite de l'épisode de sepsis sévère incluent la somme annuelle du coût des ré-hospitalisations, des visites à l'urgence, des chirurgies et de toutes les réclamations des médecins.

Les coûts ont été mesurés en dollars canadiens puis transposés en dollars américains en utilisant un taux de 1,47. Toutefois, même si les montants ont été convertis en dollars américains, les résultats ne sont pas nécessairement applicables aux États-Unis étant donné les différences entre le Canada et les États-Unis en ce qui a trait au coût des services médicaux et à la façon dont les soins sont dispensés.

Le coût relié aux hospitalisations et aux réclamations des médecins aux soins intensifs, dans les unités régulières, lors des ré-hospitalisations ou lors des consultations externes a été évalué directement, pour tous les patients, à partir d'une base de données gouvernementale. Comme le montre cette étude, il semble que toutes hospitalisations ou tous les examens sub-

séquents à l'épisode de sepsis aient été considérés indépendamment de leur lien avec le sepsis. Il n'est peut-être pas approprié d'inclure une hospitalisation pour un cancer, par exemple, qui serait diagnostiqué dans les années suivant l'épisode de sepsis et qui n'aurait aucun lien avec celui-ci. Par contre, puisque la même approche a été adoptée pour les deux groupes comparés, l'effet des coûts non liés aux sepsis devrait être nul.

Le coût supplémentaire associé aux saignements majeurs a été estimé à partir des données disponibles dans la littérature sur les saignements gastro-intestinaux. Toutefois, ce coût ne reflète pas nécessairement les coûts engendrés par d'autres types de saignements tels que les hémorragies intracrâniennes.

Les coûts indirects associés à la perte de productivité des survivants ont été estimés à partir du salaire moyen annuel canadien et à partir de données publiées antérieurement signalant que seulement 16,9 % des patients âgés de moins de 61 ans retournaient sur le marché du travail à la suite d'une hospitalisation aux soins intensifs.

Les coûts et les conséquences relatifs à une intervention ne surviennent pas nécessairement au même moment. L'argent investi aujourd'hui a habituellement plus de valeur aux yeux des décideurs puisque cette même somme ne permettrait pas d'obtenir une quantité équivalente de biens dans le futur. De même, un effet encouru maintenant à la suite d'une thérapie est généralement considéré préférable à ce même effet qui surviendrait plus tardivement. L'actualisation des coûts et des effets permet de tenir compte de ces préférences pour le présent plutôt que pour le futur (voir tableau I, critère 7). L'évaluateur applique un taux d'actualisation à son analyse économique afin de refléter le fait que les coûts et les conséquences n'auront pas la même valeur dans le futur. Une actualisation des coûts et des conséquences est incluse dans cette étude pharmaco-

économique. Les résultats présentés tiennent compte d'une actualisation des coûts et des conséquences à un taux de 5 %. Dans l'analyse de sensibilité, le taux d'actualisation des coûts varie de 0 % à 6 % alors que le taux d'actualisation des conséquences varie de 0 % à 3 %.

Résultats (voir tableau I, critère 8)

Lorsqu'une intervention est plus efficace mais aussi plus coûteuse par rapport à la thérapie conventionnelle, il est important d'évaluer les résultats selon une analyse différentielle des coûts et des conséquences. Le décideur pourra alors juger si les coûts supplémentaires engendrés par le nouvel agent sont acceptables par rapport aux gains de santé obtenus. Les résultats de cette étude sont présentés correctement selon une analyse différentielle des coûts et des conséquences, en coût par année de vie sauvée. Pour l'ensemble des patients, à partir des données de l'étude PROWESS³, chaque année de vie prolongée par le traitement avec la protéine C activée correspond à un coût de 27 936 \$US. Ce montant par année de vie sauvée pourrait être considéré acceptable dans la mesure où notre système de soins a adopté des thérapies, telles que la dialyse, qui ont pourtant un coût par année de vie sauvée supérieur à celui-ci.

Une analyse coût-efficacité telle que celle présentée dans cette étude ne tient pas compte des effets que pourrait avoir la protéine C activée sur le bien-être subséquent des patients. Il peut être intéressant de mesurer la qualité de vie en effectuant une analyse coût-utilité. Les auteurs présentent très sommairement une telle analyse en accordant un score d'utilité de 0,6 aux patients ayant survécu à l'épisode de sepsis sévère en tenant pour acquis que ce score serait identique à celui rapporté dans la littérature à la suite d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Les valeurs des utilités s'échelonnent de 0 à 1, 0 correspondant au pire état de santé et 1 à la bonne santé. Le ratio coût-utilité différentiel correspond alors au coût par année de vie sauvée divisé par l'utilité. En considérant une utilité de 0,6, le ratio coût-utilité différentiel serait de 46 560 \$US par année de vie sauvée ajustée pour la qualité de vie.

Analyse de sensibilité (robustesse des résultats) (voir tableau I, critère 9)

L'analyse de sensibilité permet de mesurer la variabilité des résultats en tenant compte de l'incertitude qui les entoure, fournissant ainsi une appréciation de la robustesse des résultats obtenus. Ainsi, l'étude PROWESS³ rapporte un risque relatif de décès de 0,80 chez les patients qui reçoivent la protéine C activée. L'intervalle de confiance (IC 95 %, 0,69-0,94) associé à ce risque relatif nous indique toutefois un certain degré d'imprécision puisque la valeur réelle du risque relatif

se situe de façon certaine à 95 % entre 0,69 et 0,94. Afin de refléter cette incertitude, les auteurs ont fait varier leur analyse selon la borne inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance (voir tableau III). Un coût de 20 821 \$US par année de vie sauvée serait engendré si la valeur réelle du risque relatif correspondait à 0,69 tandis qu'un coût de 74 612 \$US serait engendré si la valeur réelle du risque relatif correspondait à 0,94.

Tableau III: Ratio coût-efficacité différentiel^a

Patients analysés	Ratio coût-efficacité différentiel (\$ par année de vie sauvée)
Tous (étude PROWESS) (Risque relatif 0,80; IC 95 % 0,69-0,94)	
Risque relatif 0,80	27 936 \$
Risque relatif 0,69	20 821 \$
Risque relatif 0,94	74 612 \$
Score APACHE II (selon étude PROWESS)	
≤ 24	35 632 \$
≥ 25	24 484 \$
Score APACHE II (analyse post-hoc de la FDA)	
≤ 24	575 054 \$
≥ 25	19 723 \$

Le coût d'acquisition du produit est une autre variable d'incertitude. Ainsi, une année de vie sauvée correspondrait à un coût de 18 318 \$US si le prix d'acquisition de la protéine C activée était réduit de moitié. Par contre, la variation des coûts hospitaliers ou des coûts associés au retour à domicile aurait peu d'impact.

Les analyses complémentaires qui ont été effectuées nous renseignent également sur les résultats que l'on obtiendrait si l'utilisation de la protéine C activée était restreinte en fonction de certaines variables. Ainsi, à partir du risque relatif de mortalité rapporté dans l'étude PROWESS³, le coût de chaque année prolongée varierait de 24 484 \$US à 35 632 \$US si la protéine C activée était réservée aux patients ayant un score APACHE II ≥ 25 comparativement aux patients ayant un score APACHE II ≤ 24. Toutefois, les résultats sont très divergents si l'on tient compte du risque relatif de mortalité analysé post-hoc par la FDA⁴. Lorsque le calcul s'appuie sur les données de la FDA, chaque année de vie prolongée par la protéine C activée correspond à un coût de 19 723 \$US pour les patients ayant un score APACHE II ≥ 25 alors qu'une année de vie correspond à un coût de 575 054 \$US pour un score APACHE II ≤ 24 (voir tableau III).

Discussion (voir tableau I, critère 10)

La protéine C activée est actuellement disponible au Canada. Préalablement à l'arrivée de ce nouvel agent, un groupe d'experts canadiens a établi des lignes directrices d'utilisation⁸. La principale préoccupation

demeure la population susceptible de recevoir la protéine C activée. L'étude PROWESS contenait beaucoup de critères d'inclusion et d'exclusion, lui conférant une grande validité interne. Par contre, la généralisation des résultats obtenus dans l'étude PROWESS dépendra beaucoup de l'applicabilité de ces divers critères dans un contexte de pratique clinique usuelle⁹. Le défi des études cliniques réside en effet dans la capacité de démontrer qu'un effet clinique obtenu dans des conditions optimales et contrôlées (validité interne) peut également être obtenu dans des conditions de pratique habituelles (validité externe)⁹. Les résultats présentés dans l'étude pharmacoéconomique dépendent évidemment des critères d'inclusion et d'exclusion appliqués dans l'étude PROWESS.

Les recommandations du groupe d'experts canadiens⁸ tiennent compte des résultats non statistiquement significatifs rapportés par la FDA^{6,7} chez les patients dont l'état de santé est moins détérioré. Les résultats de l'analyse économique vont d'ailleurs en ce sens. Il semble effectivement beaucoup plus rentable d'utiliser la protéine C chez les patients ayant un état de santé plus détérioré (APACHE II $\geq$ 25). Par contre, en pratique courante, on n'utilise pas systématiquement le score APACHE II pour cibler les patients pouvant bénéficier d'un traitement⁶. De plus, une variabilité de 10 % à 20 % peut être observée au moment de l'estimation de ce score par les intensivistes⁶. Pour ces raisons, le groupe d'experts canadiens ne s'appuie pas sur ce score mais plutôt sur la défaillance multisystémique pour évaluer la détérioration de l'état de santé et déterminer l'admissibilité à recevoir la protéine C activée⁸. La FDA rapporte que la protéine C activée ne diminuerait pas la mortalité chez les patients en sepsis sévère ayant seulement un organe majeur atteint^{6,7}. Conséquemment, l'utilisation de la protéine C activée pourrait être limitée aux patients dont au moins deux organes majeurs sont atteints. Il est recommandé dans les lignes directrices canadiennes d'utiliser la protéine C activée en présence de l'atteinte d'au moins deux organes⁸. Il aurait alors été utile qu'une analyse complémentaire évalue l'impact économique en fonction du nombre d'organes majeurs atteints¹⁰.

Par ailleurs, il aurait été intéressant que les auteurs de cette étude pharmacoéconomique incluent l'impact des saignements majeurs au niveau de l'analyse de sensibilité. Dans l'étude PROWESS³, 3,5 % des patients ont présenté un saignement majeur avec la protéine C activée comparativement à 2 % avec le placebo ($p = 0,06$). De plus, le risque d'hémorragie intracrânienne serait plus élevé lorsque la protéine C activée

est utilisée dans un contexte moins contrôlé, non expérimental⁶.

Conclusion

Cette étude pharmacoéconomique est bien construite. Tous les critères méthodologiques importants ont été considérés. Du point de vue du système de soins de santé, la protéine C activée semble avoir un ratio coût-efficacité acceptable si l'on tient compte des résultats globaux de l'étude PROWESS (résultats présentés en dollars américains). Toutefois, il semblerait plus avantageux de restreindre la protéine C activée aux patients ayant une détérioration marquée de l'état de santé comparativement aux patients ayant une meilleure condition générale.

Pour toute correspondance :

Martin Darveau

Pharmacien clinicien aux soins intensifs

Cité de la Santé de Laval

1755, boul. René-Laennec

Laval (Québec) H7M 3L9

Tél. : (450) 668-1010

Télec. : (450) 975-5354

Courriel : martin_darveau@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
2. Kanji S, Devlin JW, Piekos KA, Racine E. Recombinant Human Activated Protein C, Drotrecogin Alfa (activated): A Novel Therapy for Severe Sepsis. *Pharmacother* 2001;21(11):1389-1402.
3. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et coll. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
4. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An Economic Evaluation Of Activated Protein C Treatment For Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:993-1000.
5. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 2nd Edition, Oxford medical publication, Oxford University Press, 1997.
6. Warren HS, Suffredini AF, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002 347;13:1027-30.
7. Siegel JP. Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347;13:1030-4.
8. Garber GG, Gibney N, Light B, Martin C, Cunningham K, Guimond JG et coll. Guidance on patient identification and administration of recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis. *Can J Infect Dis* 2002;13(6):361-72.
9. Hébert PC, Cook DJ, Wells G, Marshall J. The design of randomized clinical trials in critically ill patients. *Chest* 2002;121:1290-1300.
10. Betancourt M, McKinnon PS, Devlin JW et coll. Impact of the number of failed organs on the cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated). *Int Care Med* 2002;28(suppl 1):A 621:S160.

Perspectives en matière de recherche pour les pharmaciens en établissement de santé – 2^e partie

Jean-François Bussières, B.Pharm., M.Sc., Chef du département de pharmacie
Professeur agrégé de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Geneviève Cardinal, ll.b., ll.m., avocate
Agente de recherche, Centre de recherche en droit public
Membre du comité d thique de la recherche

Lyne Pedneault, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacienne, département de pharmacie

Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc.
Adjoint aux soins pharmaceutiques, département de pharmacie
Hôpital Sainte-Justine

Cécile Combes
Interne en pharmacie, 5^e semestre
Université de Nantes, France

Résumé

La pratique pharmaceutique en établissement de santé comporte cinq secteurs d'activité, soit les services, les soins, l'enseignement, la gestion et la recherche. L'objectif de cette deuxième partie est de présenter l'état des lieux sur la recherche en matière pharmaceutique, le cas d'un établissement de santé, l'organisation de la recherche dans un département de pharmacie incluant les rôles du pharmacien et de son équipe et une approche de réingénierie de la recherche en établissement de santé. La pratique pharmaceutique actuelle comporte une proportion en apparence négligeable de recherche à travers le Canada. Le pharmacien doit assumer pleinement ses responsabilités en matière de gestion optimale des médicaments. Le développement de la recherche, d'un modèle de pratique, la définition des rôles et l'organisation de ces activités doivent être encouragés et réévalués périodiquement dans un département de pharmacie d'un établissement de santé.

Introduction

La pratique pharmaceutique en établissement de santé comporte cinq secteurs d'activité, soit les services, les soins, l'enseignement, la gestion et la recherche. Dans un premier article, nous avons situé la terminologie des types de recherche, l'organisation de la recherche au Canada et le cadre normatif de la recherche clinique. L'objectif de cette deuxième partie est de présenter l'état des lieux sur la recherche en matière pharmaceutique, le cas d'un établissement de santé, l'organisation de la recherche dans un d parte-

ment de pharmacie incluant les rôles du pharmacien et de son équipe et une approche de réingénierie de la recherche en établissement de santé.

L' tat des lieux sur la recherche en matière pharmaceutique

Nous avons revu la documentation scientifique concernant le rôle du pharmacien en recherche en établissement de santé.   partir de Pubmed de 1964 à aujourd'hui, nous avons utilisé les termes suivants à partir du MeSH de même qu'en texte libre: [Drugs, investigational], termes introduits en 1990, et [Pharmacy service, hospital], termes introduits en 1978. Nous avons retenu une cinquantaine d'articles pour notre revue de la documentation.

Les lignes directrices pharmaceutiques en matière de recherche

Les deux principaux organismes d'agrément des établissements de santé en Amérique, la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) et le Conseil canadien d'agrément des services de santé (CCASS), possèdent un nombre limité de critères en matière de recherche clinique en établissement de sant ^{1,2}. Du côté des associations pharmaceutiques, l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) et la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH) proposent une approche pour l'organisation de la recherche en établissement de santé ainsi que le développement d'une infrastructure de services pharmaceutiques.

Le pharmacien doit ainsi rédiger et mettre à jour des politiques et procédures portant sur le contrôle de la

distribution de tous les médicaments de recherche, pour la clientèle tant hospitalisée qu'ambulatoire, l'entreposage sécuritaire et distinct, la tenue d'un dossier pharmacologique complet et l'accès en tout temps à l'information pertinente sur les protocoles de recherche^{3,4}.

Des lignes directrices publiées par l'ASHP et la SCPH précisent les modalités entourant l'évaluation des protocoles, le consentement éclairé, le bris de randomisation, les besoins d'information, les responsabilités des chercheurs, les attentes face au promoteur et à l'industrie de même que l'assurance de la qualité^{4,8}. De plus, elles font ressortir le fait que les médicaments de recherche comprennent les médicaments sans avis de conformité autorisés dans le cadre d'un essai clinique, mais aussi les médicaments possédant un avis de conformité mais utilisés dans une étude pour une nouvelle indication.

Parmi les normes minimales de pratique pharmaceutique, il est mentionné que le pharmacien doit être un membre actif du comité d'éthique de la recherche (CER), aussi appelé comité d'examen de l'établissement (CEE) ou comité d'éthique indépendant (CEI) dans les bonnes pratiques cliniques. Enfin, la prise de position de l'ASHP réitère la nécessité pour un pharmacien d'établissement de participer, de collaborer et même d'entreprendre des activités de recherche, selon différents axes : recherche sur le médicament, recherche clinique, recherche évaluative sur les services de santé et particulièrement les services pharmaceutiques⁴.

Au niveau québécois, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) a publié en 1991 un guide des services pharmaceutiques pour les médicaments en étude clinique (guide SMEC), en collaboration avec l'Association des hôpitaux du Québec⁹. Ce guide précise les étapes du développement d'un médicament, la réalisation de recherches cliniques sur les médicaments en centre hospitalier, la justification et l'organisation d'un service pharmaceutique pour les médicaments en étude clinique, la description des activités à la pharmacie, l'arrimage avec les autres intervenants, l'administration du service, son développement de même qu'une liste d'outils. L'A.P.E.S. devrait publier en 2003 une grille tarifaire révisée. Celle-ci proposerait un mode de financement global et à l'acte. Le mode de financement global est celui selon lequel « l'établissement finance une ressource stable et récupère les sommes obtenues dans le cadre des différents projets de recherche afin de financer en totalité ou en partie les sommes investies. [...] Le financement à l'acte implique une évaluation à la pièce des services pouvant être offerts pour chacun des projets et requiert des outils qui permettent d'identifier le plus fidèlement possible les ressources requises pour la fourniture du service. »

Bien qu'aucune étude n'ait été menée pour évaluer la conformité de la pratique par rapport aux lignes directrices de l'ASHP et de la SCPH, il semble qu'il existe à l'heure actuelle une grande disparité dans les modalités de gestion des médicaments de recherche au niveau canadien et québécois.

Les sondages américains sur le thème de la recherche en pharmacie

Rockwell et coll. ont mené en février 1997 un sondage de 99 questions auprès de 1 495 chefs de départements américains avec un taux de réponse de 21 % (320/1 495)¹⁰. De ces répondants, 68 % (211/321) ont indiqué offrir des services de gestion des médicaments de recherche. Les répondants rapportent des volumes d'activités dans les établissements de plus grande taille. L'analyse des données recueillies suggère le recours à 1 ETP par tranche de 50 protocoles actifs. Nous devons interpréter avec prudence les moyennes présentées dans ce sondage compte tenu des écarts-types très importants. Notons toutefois que le répondant moyen a rapporté par année l'ouverture de 17 nouveaux protocoles (intervalle de 0 à 750) contre 13 fermetures (intervalle de 0 à 165). Le nombre total de doses préparées par année était de 146 (intervalle de 0 à 7 000) pour les patients hospitalisés et de 157 (intervalle de 0 à 5 740) pour les patients ambulatoires.

Plus de 98 % des médicaments de recherche destinés à la clientèle hospitalisée ont été dispensés par la pharmacie. Quatre-vingt-deux pour cent (82 %) des répondants ont recours à une pharmacie satellite (principalement pour la clientèle ambulatoire) pour la gestion des activités de recherche, avec en moyenne 37 heures/semaine de temps pharmacien (intervalle de 0 à 220), 18 heures/semaine de temps assistant-technique (intervalle de 0 à 120), 1,4 heure/semaine de temps secrétariat et 2,2 heures/semaine de temps autre.

Parmi les services pharmaceutiques de base offerts, notons la gestion des stocks, l'informatisation des ordonnances, la distribution des médicaments de recherche, l'information aux professionnels, la vérification du consentement et les soins aux patients. Les documents suivants ont été mis respectivement à la disposition des pharmaciens et des infirmières : une copie écrite complète du protocole (87 % c. 40 %), un résumé écrit de l'étude (80 % c. 55 %), une copie de la monographie du médicament (79 % c. 78 %), le résumé de l'étude et la monographie du médicament sur l'intranet (9 % c. 4 %). Les services spécialisés offerts par la pharmacie sont l'élaboration de préparations magistrales (53 %), la randomisation (45 %), la participation au développement du protocole (34 %), le recours à des systèmes d'administration particuliers (32 %), le recrutement de patients

(18 %), la revue des dossiers (16 %), l'audit (12 %) et l'administration de doses aux patients (10 %).

Plus de 63 % des répondants ont indiqué recourir à une forme ou l'autre de marketing des services pharmaceutiques à l'interne et auprès de l'industrie. Soixante-sept pour cent (67 %) des répondants affirment procéder à des contrôles de qualité, notamment au niveau de la distribution, de la tenue de dossier, de l'entreposage ou des procédures. Aucun logiciel informatique ne se démarque pour la gestion des protocoles de recherche, et les logiciels sont principalement utilisés pour la gestion des stocks et la facturation.

Quatre-vingt quatre pour cent (84 %) des répondants ont désigné un pharmacien qui participe au CER. Ce comité a procédé annuellement à l'approbation de 178 protocoles (intervalle de 0 à 1 739) dont 89 portant sur des médicaments (intervalle de 0 à 602), soit près de 50 %. Parmi les répondants ayant un centre de recherche, 41 % ont désigné un pharmacien au comité scientifique. Pour ce qui est du financement, les répondants ont indiqué qu'en moyenne 50 % des coûts sont facturés au chercheur principal, 31 % sont absorbés par l'institution tandis que le reste est facturé à d'autres (p. ex. universités, organismes de recherche externes). Les répondants déclarent avoir offert une rotation de 4 semaines à des étudiants de 4^e année dans 6 % des cas et à des résidents dans 14 % des cas.

Bond et coll. ont mené un sondage sur l'ensemble des services pharmaceutiques offerts dans plus de 1 000 établissements de santé aux États-Unis (n = 1 016)^{11,12}. Les auteurs ont observé que les coûts totaux de soins de santé s'avèrent plus élevés dans les établissements accomplissant des activités de recherche clinique en pharmacie (n = 106).

En dépit de coûts totaux de soins de santé considérables (en moyenne plus de 9,5 millions de \$US par établissement effectuant de la recherche clinique), les auteurs rapportent dans ces établissements moins de décès par rapport à la population de référence étudiée. L'étude précise que le financement moyen obtenu par établissement pour les services pharmaceutiques était d'environ 80 000 \$US.

Le sondage canadien sur le thème de la recherche en pharmacie

Steeves et coll. ont mené en février 1987 un sondage de 18 questions auprès de 1 598 membres de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux avec un taux de réponse de 13 % (222/1 598)¹³. Parmi les répondants, 56 % avaient complété au moins un protocole de recherche dans leur carrière et 30 % en avaient super-

visé au moins un durant la même période. Près de 50 % des répondants ont publié un article, un résumé ou une communication orale à partir des résultats de leur protocole. Les auteurs citent une recommandation historique du *Report of the Audit Pharmaceutical Services* de 1963 dans lequel on recommandait que la recherche devienne un objectif prioritaire des départements de pharmacie. Les résultats du sondage indiquent qu'il restait encore beaucoup de chemin à parcourir à la fin des années 80.

Cipwnyk et coll. ont mené en septembre 1989 un sondage de 20 questions auprès de 148 établissements canadiens de plus de 300 lits, dont près de la moitié sont des établissements d'enseignement, avec un taux de réponse de 68 %¹⁴. Soixante-dix pour cent (70 %) des répondants offrent un service de soutien aux médicaments utilisés en essai clinique. Plus de 75 % des essais se déroulent dans les établissements de plus de 500 lits et au-delà de 92 % dans les établissements d'enseignement. On indique un nombre moyen de 0,31 ETP/répondant (intervalle de 0 à 1,5) pour le service de soutien, soit de 0,05 ETP/site (< 10 protocoles/an) à 0,27 ETP/site (10-19 protocoles/an) et à 0,86 ETP/site (> 19 protocoles/an). Une augmentation de 66 % est notée par rapport au nombre de protocoles signalé dans un sondage effectué deux ans plus tôt. Les champs thérapeutiques couverts sont principalement la cancérologie (25 %) et l'infectiologie (17 %). Près de 60 % des protocoles sont financés par l'industrie pharmaceutique. Parmi les problèmes évoqués, il y a, en ordre décroissant d'importance, les problèmes de financement et de recouvrement (un écart de coût/protocole pouvant varier de 30 fois entre des répondants), de ressources, d'implication pharmaceutique et de suivi des effets indésirables. Les auteurs proposent cinq recommandations, soit d'établir une norme de pratique, de promouvoir la recherche en implantant un service de soutien structuré, d'établir un regroupement de pharmaciens dans ce domaine, de développer un profil d'activité clinique intégré à ce secteur et d'identifier des mécanismes de facturation et de recouvrement prévisibles et diffusés auprès des chercheurs.

Le Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière

Le *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 2001-2002* ne compte que quelques questions sur le thème de la recherche¹⁵. Les répondants (n = 123) déclarent que les pharmaciens passent en moyenne 1,8 % de leur temps en recherche pour l'ensemble du Canada contre 2,1 % au Québec. Une analyse comparative menée auprès d'un nombre limité de répondants (n = 11) ayant plus de 300 lits de courte durée et ayant fourni davantage de données indique qu'il faut compter en moyenne

50 heures rémunérées/protocole/année. Compte tenu du nombre moyen de protocoles actifs établi à 100/répondant, l'établissement canadien moyen doit compter sur environ 2,5 ETP pharmacien et technicien combinés pour le service pharmaceutique de soutien à la recherche. Le *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 1999-2000* note que 43 % des pharmaciens participent à des activités de recherche¹⁶.

Plus récemment, des échanges informels par voie électronique entre une quinzaine de chefs de départements de pharmacie des principaux centres canadiens ont permis de regrouper les informations suivantes : outre le cadre normatif discuté dans la première partie du présent article, il n'existe aucune directive provinciale en matière de tarification à l'exception de la grille SMEC de l'A.P.E.S. Du point de vue informatique, il est courant d'utiliser séparément les logiciels de gestion des stocks et des ordonnances combinés au traitement de texte pour la gestion du protocole. Les tarifs varient considérablement : les frais d'ouverture de mise en place de protocoles vont de 300 \$ à 1 000 \$ par protocole initialement en plus de frais de maintien (de 20 \$ à 25 \$/mois/protocole), les frais de dispensation varient selon la complexité (p. ex. 10 \$/ordonnance pour une étude ouverte c. 20 \$/ordonnance pour une étude à double insu), les manipulations (p. ex. de 6 \$ à 15 \$/ordonnance PO c. de 10 \$ à 30 \$/ordonnance IV) et le mode de facturation (p. ex. de 6 \$ à 30 \$/ordonnance). Les frais de rappels pour les pharmaciens varient de 150 \$ à 200 \$ par rappel. La facturation est effectuée de façon informatisée ou manuelle, généralement de 4 à 12 fois par année.

L'ensemble de ces sondages indique que la recherche est une composante incontournable de la pratique pharmaceutique en établissement de santé bien qu'elle représente une proportion limitée du temps pharmacien. Une dotation suffisante en ressources matérielles, humaines et financières s'impose pour assurer le développement de cet axe de pratique.

Au Québec, il existe depuis peu un outil disponible pour les médecins-chercheurs souhaitant créer un protocole, la plate-forme GEREQ (Gestion électronique des données, Réseau de sites cliniques). L'outil permet de travailler en réseau pour faciliter l'élaboration de l'étude multicentrique. GEREQ comprend des logiciels et une base de données centrale et sécurisée pour l'inclusion et la randomisation centralisée, la saisie, le contrôle des données en ligne, le suivi de l'essai et la création de rapports. Il ne s'agit toutefois pas d'un outil statistique pour auto-utilisation. Les chercheurs devraient avoir la possibilité en fin d'étude d'évaluer l'outil informatique proposé par GEREQ.

Le réseau québécois de sites cliniques compte 27 centres hospitaliers universitaires à travers la province dotés d'unités de recherche clinique (URCE). Selon les normes, l'infrastructure doit comporter un local sécuritaire dans l'établissement, un accès sécurisé et une organisation conforme, du matériel informatique consacré à la recherche clinique conforme et validé, ainsi qu'une connexion à la plate-forme sécurisée. Le personnel doit être qualifié, expérimenté et formé. Les communications sur le réseau sont sécurisées par un contrôle de l'identité de l'utilisateur et une confidentialité des données.

Parallèlement à cette revue de l'état des lieux au niveau de la recherche pharmaceutique en établissement, nous avons dressé le portrait de la situation à l'Hôpital Sainte-Justine.

Le cas d'un établissement de santé

L'Hôpital Sainte-Justine est un centre hospitalier universitaire mère-enfant québécois qui compte près de 500 lits et 55 berceaux et où travaillent plus de 5 000 personnes. On compte notamment 30 pharmaciens, 30 assistants-techniques principaux, plus de 550 médecins, plus de 1 000 professionnels et près de 3 300 stagiaires et étudiants. En 2002-2003, le budget annuel de l'établissement est de 188 millions de dollars dont 6,4 % sont affectés au département de pharmacie. Le centre de recherche, qui occupe 5 900 m², dispose d'un budget d'environ 22 millions ainsi que d'un personnel de plus de 67 ETP et de 154 chercheurs membres de l'Assemblée des chercheurs, dont plus 50 % sont chercheurs cliniciens. Au 31 mars 2002, on a recensé 384 protocoles de recherche ouverts dont 143 comportent des médicaments. Des 143 protocoles comportant des médicaments, 60 % proviennent du programme d'hémo-oncologie. Outre les protocoles d'hémo-oncologie, plusieurs protocoles échappent à la collaboration des pharmaciens. Depuis 1996, le département de pharmacie a généré 20 projets de recherche clinique et évaluative par l'entremise du programme de maîtrise en pratique pharmaceutique et découlant d'initiatives professionnelles.

Chaque centre de recherche québécois est évalué et le financement est renouvelé aux deux ans par le Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ). L'autoévaluation du Centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, déposée au FRSQ en décembre 2002, comporte six grands axes, soit la leucémie et le cancer, les maladies virales et immunitaires, les maladies métaboliques, les pathologies fœto-maternelles, les maladies neuro-musculo-squelettiques et les anomalies du développement et psychopathologies.

Pour ce qui est de la recherche clinique, l'Hôpital Sainte-Justine est actuellement en pleine phase de

réorganisation. Il existe une unité d'essais cliniques pour la tenue de certains protocoles. L'établissement possède une politique institutionnelle en matière de recherche. Trois pharmaciens sont membres de l'Assemblée des chercheurs. Les chercheurs cliniciens peuvent compter sur une équipe de 10 infirmières de recherche. Il est intéressant de noter la présence d'une coordonnatrice de la recherche en sciences infirmières qui s'occupe de la promotion et du développement scientifique de la profession.

Au niveau pharmaceutique, le département de pharmacie participe activement au CER et à l'un des comités scientifiques avec un représentant dans chaque comité. Environ 80 heures consacrées à ces réunions sont actuellement rémunérées à partir du budget de fonctionnement chaque année (c'est-à-dire environ 20 réunions du CER/an x 3 heures + 7 réunions du comité scientifique x 3 heures).

Le modèle de pratique pharmaceutique retenu est décentralisé, c'est-à-dire que chaque pharmacien est responsable des projets de recherche de son secteur de soins, le cas échéant. Il n'y a pas officiellement de coordonnateur désigné à la recherche. Tous les protocoles du COG (Cancer Oncology Group) sont menés par l'équipe de pharmaciens d'hémo-oncologie; les projets de recherche sans pharmaciens de liaison se déroulent à l'extérieur du secteur d'hémo-oncologie. De façon générale, chaque pharmacien est responsable des services, des soins et de l'enseignement pour les protocoles dont il assure le suivi. En son absence, il peut compter sur un soutien minimal de l'équipe de service (pharmacien, assistant-technique principal) les soirs et les fins de semaine. L'aménagement physique à la pharmacie centrale est minimal avec un comptoir spécialisé (environ 3 mètres linéaires), une zone d'entreposage à la réserve (environ 6 mètres linéaires), un classeur et une bibliothèque. Il existe un espace semblable à la pharmacie satellite d'hémo-oncologie. La gestion du protocole est menée par le pharmacien de l'équipe de soins visée à partir d'un cartable type uniformisé. Les stocks sont gérés par le logiciel d'approvisionnement (GRM de Logibec) et les ordonnances par le logiciel clinique de pharmacie (Gesphar de CGSI). Le reste de la documentation est géré manuellement.

À partir du journal de bord quotidien compilé par chaque pharmacien, on note 700 heures pour l'exercice 2001-2002. Ce relevé sous-estime largement les heures consacrées à la recherche, particulièrement en hémo-oncologie où les pharmaciens ne comptabilisent pas d'heures de recherche bien que 90 % des patients soient sous protocole. À notre avis, la réalité est davantage autour de 3 000 heures et sera confirmée par un ajuste-

ment des imputations. Il n'existe aucune directive claire permettant de départager la recherche des soins usuels. En oncologie pédiatrique, la quasi-totalité des activités se déroulent dans le cadre de protocoles de recherche (p. ex. Children Oncology Group). En ce qui a trait au rapport financier de l'établissement, le département de pharmacie ne signale actuellement aucune dépense en salaires et ressources matérielles au centre d'activité 0100 bien qu'une centaine de protocoles soient en vigueur chaque année. Cet écart comptable est justifié par le fait que le département n'est présentement pas en mesure de recouvrer les coûts des ressources consenties à ces activités. Le centre d'activité 0100 ne peut être déficitaire; par conséquent, faute de revenus, les ressources sont imputées au 6800.

Au niveau pharmaceutique, nous pensons que les principaux problèmes observés dans la gestion actuelle sont les suivants : la recherche est une activité souvent sous-estimée, puisqu'il est difficile de la départager des soins pharmaceutiques (effet dilutionnel), et ce, en dépit du nombre élevé de protocoles; le modèle de pratique est décentralisé sans coordonnateur de la recherche désigné; il n'y a pas de politiques et procédures détaillées; l'aménagement physique est minimal; la délégation technique est inexistante; la gestion de l'information est partiellement informatisée; la gestion de la tarification est fastidieuse et les recouvrements sont difficiles; la gestion manuelle de la documentation ne facilite pas la gestion des communications. Enfin, le département de pharmacie n'a pas de représentant au comité de la recherche clinique et n'est pas arrimé avec l'unité de recherche clinique.

L'établissement et le centre de recherche ont tenu en 2002 une journée d'étude sur l'avenir de la recherche clinique. Le compte rendu fait ressortir les éléments suivants : «la culture en recherche n'a pas complètement perméabilisé l'hôpital, ce qui fait que des opportunités de recherche ne sont pas exploitées; la recherche a insuffisamment d'impact sur les soins et l'enseignement; l'infrastructure de recherche clinique est insuffisante pour attirer les chercheurs et les commandites du secteur privé; le vieillissement et le non-remplacement des effectifs est préoccupant; la situation budgétaire actuelle peut avoir un impact négatif sur la qualité des soins et des services diagnostiques; la charge clinique élevée de plusieurs groupes de professionnels limite leur capacité à collaborer à la recherche clinique en dépit de leur volonté et de leur intérêt à s'impliquer et en développer davantage; l'arrimage entre les médecins/pharmaciens cliniciens et les chercheurs est limité; la recherche n'est pas suffisamment multidisciplinaire; le soutien à la recherche clinique est insuffisant, l'unité de recherche clinique actuelle est utilisée par quelques services et ne semble

pas accessible à l'ensemble des départements.»¹⁷ Ces constats ne semblent pas différents de la situation qui prévaut dans plusieurs autres centres hospitaliers québécois. De cette réflexion, trois objectifs ont été identifiés et atteints depuis : la création d'un programme de formation de base au niveau méthodologique, la mise en place d'un groupe de soutien à la recherche clinique (c'est-à-dire biostatisticiens, épidémiologie, etc.) et l'instauration d'un programme de formation et d'encouragement à la recherche clinique avec un budget de départ de 100 000 \$ par année.

Nous inspirant de cet exemple, nous avons poursuivi notre réflexion dans le but de réorganiser à l'Hôpital Sainte-Justine les activités de recherche au niveau pharmaceutique. Cette réorganisation est facilitée par la présence d'une étudiante française au doctorat en pharmacie dans le cadre d'un stage d'internat de six mois de type résidence.

La réorganisation de la recherche au niveau pharmaceutique

À la lumière de notre état des lieux et du cas de Sainte-Justine, nous avons procédé à une réorganisation de la recherche au niveau pharmaceutique.

L'organisation de la recherche en pharmacie doit reposer sur des principes directeurs, inspirés des recommandations de différentes associations, soit : 1) la recherche doit faire partie de la mission des départements de pharmacie universitaires; 2) l'utilisation de médicaments de recherche doit satisfaire aux mêmes critères de gestion et de sécurité que l'ensemble des autres médicaments utilisés de sorte que le patient n'encoure pas de risques liés à la gestion de ce type de médicaments; 3) le pharmacien est responsable de l'utilisation optimale des médicaments au sein d'un établissement, incluant les médicaments de recherche; 4) un établissement de santé qui participe à des protocoles de recherche clinique doit mettre en place une infrastructure adéquate au niveau pharmaceutique; 5) les activités de recherche dans le domaine pharmaceutique doivent s'autofinancer; et 6) un établissement d'enseignement doit contribuer au développement d'un axe de recherche pharmaceutique.

À partir de notre revue de la documentation, nous avons identifié les éléments clés de l'organisation pharmaceutique de la recherche en établissement de santé, soit la politique institutionnelle, le modèle de pratique, les politiques et procédures, l'aménagement physique, l'informatisation, les services offerts, le financement, l'assurance de la qualité, la formation, les communications et le plan d'affaires. Le tableau I propose une grille d'évaluation des critères d'organisation de la recherche au niveau pharmaceutique en établissement de santé.

La politique institutionnelle en matière de recherche

Chaque établissement de santé doit établir une politique institutionnelle qui définit son cadre de gestion de la recherche, incluant la mission de l'établissement en recherche, la responsabilité du conseil d'administration et de l'université, le soutien de l'établissement à la recherche et le fonctionnement du centre de recherche. Cette politique doit notamment décrire explicitement l'organisation pour ce qui est du service pharmaceutique de soutien à la recherche (SPSR), des activités de recherche entreprises par le département de pharmacie (par l'entremise d'une unité de recherche en pratique pharmaceutique si l'expertise, le financement, les idées et les activités le permettent) le cas échéant, de l'arrimage avec les intervenants et les comités responsables de l'utilisation des médicaments, de la gestion des conflits d'intérêts et de la dissémination des résultats de recherche¹⁸⁻²³.

En guise de suivi au *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique* de 1998²⁴ et au rapport du vérificateur général du Québec de l'année 2000-2001²⁵, les centres de recherche ont procédé au cours des dernières années à la mise à jour de la politique institutionnelle. À notre connaissance, au Québec, ces politiques font peu mention de l'organisation de la recherche au niveau pharmaceutique. L'arrimage entre le CER et le comité de pharmacologie est limité. Le comité de pharmacologie est informé *a posteriori* des protocoles en cours bien que ces protocoles aient un impact considérable sur l'utilisation des médicaments au sein de l'établissement. Toute modification à la liste des médicaments (c'est-à-dire formulaire thérapeutique) ou toute évaluation de l'utilisation de médicaments incluant la pharmacovigilance devrait tenir compte des protocoles de recherche en place. Le comité de pharmacologie devrait avoir une vue d'ensemble plus globale et plus proactive des médicaments utilisés, au lieu de compartimenter la recherche, le programme d'accès spécial et la liste régulière. Le partage des protocoles sur un intranet avec mise en contexte par classe thérapeutique ou affection peut faciliter cette vue d'ensemble.

En ce qui concerne la gestion des conflits d'intérêts, les contrats de recherche doivent protéger les patients, les chercheurs et l'établissement de tout conflit d'intérêts. L'American College of Clinical Pharmacists (ACCP) a proposé des lignes directrices en matière d'éthique de la recherche. Le pharmacien doit participer à des projets de recherche de qualité au niveau tant scientifique qu'opérationnel et il doit éviter d'appuyer des initiatives de recherche associées davantage à la

Tableau I : Principaux critères d'évaluation des activités de recherche sur les médicaments basés sur les lignes directrices américaines (ASHP) et canadiennes (CSHP)

Critères	Conformité
Politique institutionnelle	
La politique institutionnelle de la recherche définit clairement l'organisation de la recherche au niveau pharmaceutique, en précisant les modalités concernant : - le service pharmaceutique de soutien à la recherche (SPSR) - l'unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP), le cas échéant - l'arrimage adéquat avec les intervenants et organismes responsables de l'utilisation des médicaments, particulièrement l'unité de recherche clinique, le comité de pharmacologie et le comité d'évaluation des nouvelles technologies - la gestion des conflits d'intérêts incluant un code d'éthique pour les chercheurs et la dissémination des résultats de recherche - l'analyse du contrat de recherche afin de s'assurer qu'aucune clause n'est désavantageuse pour le patient ou pour l'institution et ceux qui y pratiquent	
Modèle de pratique	
Le département de pharmacie a défini la place de la recherche dans sa mission, sa planification stratégique et sa structure - le département a adopté un modèle centralisé, décentralisé ou autre - l'obtention des privilèges de pratique au CMDP comporte une proportion de temps consacré à la recherche, le cas échéant, pour des pharmaciens - la proportion de temps consacré à la recherche est réévaluée annuellement	
Le département de pharmacie a identifié un coordonnateur de la recherche, rémunéré et libéré de façon adéquate pour assurer : - la coordination du SPSR et la supervision de l'équipe technique - la coordination de l'URPP en favorisant le développement de recherches originales au sein du département	
Le département de pharmacie a délégué un membre actif et un substitut au CER	
Le département de pharmacie a délégué un membre actif au comité scientifique ET/OU établi un processus permettant d'assurer une évaluation pertinente des projets au niveau de la pharmacie	
Le département de pharmacie encourage le développement de pharmaciens chercheurs - ils sont membres de l'Assemblée des chercheurs - ils bénéficient d'un soutien financier - ils ont une affiliation universitaire pertinente	
Politiques et procédures	
Le département de pharmacie possède et met à jour régulièrement des politiques et procédures en matière de recherche	
Les politiques et procédures comportent des directives notamment sur : - les liens avec la politique institutionnelle - l'organigramme - les rôles et les responsabilités - l'organisation physique - le cheminement du protocole (enregistrement, évaluation, réalisation, publication) et la réalisation (informatisation, gestion des stocks, formation, recrutement, randomisation, services, soins, pharmacovigilance, retours, évaluation et clôture) - la gestion des communications, de la documentation et de l'archivage - la formation - le financement	
Tous les protocoles de recherche comportant un médicament sont sous la responsabilité du SPSR pour ce qui est - de l'évaluation pharmaceutique préalable - de la prestation des actes pharmaceutiques	
Il existe une politique concernant l'utilisation des médicaments obtenus par l'entremise du programme d'accès spécial ou dans le cadre d'une utilisation urgente de médicaments de recherche	
Aménagement physique	
L'établissement a aménagé un local distinct, sécuritaire, attenant à la pharmacie principale et comportant un accès pour la clientèle externe d'au moins 25 m ² qui respecte la <i>Loi sur la pharmacie</i>	
Informatisation	
La gestion du protocole est informatisée, sécuritaire, accessible à tous les intervenants selon leur niveau d'accès - en permettant de retracer l'évolution du protocole selon les différentes phases - en assurant une gestion sécuritaire du patient selon les bonnes pratiques cliniques	
Le pharmacien a préparé un profil de l'étude destiné à l'ensemble des intervenants; le profil doit notamment contenir : - le nom du médicament et ses synonymes et acronymes - la teneur et la forme - la voie d'administration et la posologie	

Critères	Conformité
- l'indication étudiée - les effets thérapeutiques et indésirables potentiels - les interactions médicaments et aliments - les contre-indications - les conditions d'entreposage - les directives concernant la préparation et l'administration - les directives concernant la gestion des doses inutilisées - les coordonnées des personnes-ressources et leurs responsabilités	
La gestion des stocks est informatisée et permet la gestion des approvisionnements et des retours - en tenant compte de la péremption - en tenant compte des numéros de lots	
La gestion du dossier pharmacologique est informatisée - en évitant le morcellement du dossier clinique - en tenant compte de la randomisation - en précisant l'obtention du consentement écrit libre et éclairé	
Les données numérisées sont confidentielles et archivées durant 25 ans; à défaut, un support écrit est conservé	
Services offerts	
Le SPSR offre un ou plusieurs des services suivants :	
Services de base - évaluation du SPSR incluant révision du formulaire de consentement - gestion de l'information (SIROP), incluant étiquette type, ordonnance type, etc. - formation du personnel au département de pharmacie - gestion des approvisionnements - services pharmaceutiques et dispensation - soins pharmaceutiques - gestion des retours - assurance de la qualité	
Services complémentaires - développement du protocole - recrutement des patients - gestion de la randomisation des patients - préparation et conditionnement des médicaments - participation à la rédaction pour publication externe - formation du personnel hors du département de pharmacie	
Financement	
L'ensemble des coûts de recherche encourus au niveau pharmaceutique sont imputés au 0100 et récupérés auprès du chercheur responsable ou du promoteur en vertu de la circulaire 0195	
Il existe une grille tarifaire adéquate - adaptée à la nature des services rendus - qui distingue les tarifs des études internes et externes - révisée annuellement	
Assurance de la qualité	
En cours d'étude, le chercheur principal va-t-il aviser le département de pharmacie et le CER de tout effet indésirable?	
À la clôture de l'étude, a-t-on procédé à une évaluation auprès du chercheur responsable et du promoteur? - en avisant le promoteur de la clôture de l'étude - en recensant les difficultés rencontrées - en vérifiant si le nombre de patients prévu a été atteint et, sinon, pourquoi? - en complétant la facturation - en procédant à l'archivage sécuritaire	
Y a-t-il un suivi après la fin de l'étude? - a-t-on participé à l'analyse des données, aux discussions et à la rédaction du manuscrit? Si non, a-t-on identifié les résumés, communications orales et publications connexes concernant les résultats du protocole? - a-t-on assuré la continuité des soins pour la population traitée au terme de ce protocole?	
Formation	
Les membres du département de pharmacie ont été adéquatement formés et informés en regard des politiques et procédures et des projets de recherche en cours	
Les autres intervenants ont été adéquatement formés et informés en regard des politiques et procédures et des projets de recherche en cours	
Plan d'affaires	
Le département de pharmacie possède un plan d'action permettant de tirer parti des possibilités de recherche au sein de son établissement	

promotion du médicament et à son positionnement dans un établissement. Le financement obtenu ne doit pas être disproportionné de sorte qu'il favorise un recrutement excessif²⁶. Schulman et coll. ont effectué un sondage auprès de 122 facultés de médecine en regard de la conformité des contrats de recherche par rapport aux lignes directrices de l'International Committee of Medical Journal Editors. Les auteurs notent une faible conformité en regard de plusieurs critères, notamment la capacité des chercheurs d'influencer le devis de l'étude, l'accès aux données multicentriques et les droits de publication²⁷⁻²⁹.

Le célèbre cas Olivieri rappelle aussi l'importance qu'il faut accorder aux clauses contractuelles sur la confidentialité des données et la publication des résultats. Le Dr Olivieri du Toronto's Hospital for Sick Children avait signé un contrat renfermant une clause qui l'empêchait de publier les résultats de sa recherche sans la permission écrite de la compagnie Apotex. Cette dernière refusa la publication des résultats qui n'étaient pas ceux qu'elle espérait. Il ne faut pas perdre de vue la nécessité de disséminer les résultats de recherche positifs et négatifs puisqu'il en va notamment de l'intérêt des pharmaciens et de la protection des individus. Cela implique une prise de position claire en matière de politique institutionnelle³⁰.

Le modèle de pratique

Au niveau du département de pharmacie, il est important de définir la recherche du point de vue de la mission, de la planification stratégique et de la structure. La plupart des centres hospitaliers universitaires et de taille importante ont un service pharmaceutique de soutien à la recherche (SPSR) plus ou moins structuré (aussi appelé *drug investigational service*). Quelques centres ont développé une unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP), qui contribue à générer des projets de recherche sur le médicament et la pratique pharmaceutique.

En ce qui a trait au modèle de pratique concernant le SPSR, on note principalement deux modèles. Le **modèle centralisé** repose sur le principe d'une gestion optimale basée sur le volume et le regroupement de toutes les activités. Un coordonnateur de la recherche participe aux activités du CER, coordonne le SPSR et prend part aux activités de services, de soins et d'enseignement. Ce coordonnateur est assisté d'un ou deux pharmaciens et assistants-techniques, selon les volumes d'activités, qui travaillent en rotation. Ce modèle est généralement associé à des activités de services et de dispensation dans un local distinct, sécuritaire et réservé. Plusieurs auteurs ont décrit ce modèle dans la documentation^{19-23, 31-35}. Le **modèle décentralisé** se fonde quant à lui sur le principe

d'une culture de recherche développée auprès des pharmaciens dans leur secteur de soins et d'enseignement. Un coordonnateur de la recherche supervise le SPSR, confié à une équipe technique, et coordonne les projets dont la responsabilité est assumée par les pharmaciens dans leur secteur respectif. Le succès de ce modèle, peu décrit dans la documentation, repose à notre avis sur une organisation bien définie, une informatisation adéquate, une délégation accrue à une équipe technique stable et une utilisation optimale de l'expertise du pharmacien dans la réalisation des projets de recherche.

Quel que soit le modèle, plusieurs auteurs soulignent l'importance de désigner un pharmacien au CER (et au sous-comité scientifique, le cas échéant), nommé par le conseil d'administration de l'établissement^{19-22, 34, 35}. L'évaluation du pharmacien faisant partie d'un CER porte sur les aspects scientifiques et éthiques du projet, la conformité du formulaire d'information et de consentement, notamment en ce qui concerne les risques dévoilés aux participants, et l'obtention des approbations pertinentes. De plus, le pharmacien joue un rôle clé pour atteindre un des objectifs fixés dans le Plan d'action ministériel, celui selon lequel une attention toute particulière doit être portée, au cours de l'évaluation éthique des projets, aux conséquences pour les participants de l'introduction de nouveaux médicaments dans le cadre des protocoles de recherche²⁴. L'évaluation du pharmacien au sein d'un sous-comité scientifique porte sur la qualité scientifique du projet et sa faisabilité au niveau pharmaceutique.

Mutnik et coll. discutent du rôle du pharmacien dans le cadre de la recherche. En plus de sa participation au CER, le pharmacien peut améliorer la communication entre le chercheur principal et les autres intervenants; il apporte une expertise en matière d'évaluation de la pharmacothérapie, assure le respect de la réglementation, peut sensibiliser davantage l'ensemble des pharmaciens à l'importance de la recherche et peut augmenter la crédibilité de l'équipe sur les plans administratif et scientifique¹⁹.

Outre le SPSR, nous pensons qu'il est pertinent et opportun de développer des unités de recherche en pratique pharmaceutique dans certains établissements de santé. Ces URPP devraient contribuer à évaluer l'impact du pharmacien, des services, des soins, de l'enseignement et de la recherche en établissement. Pour y arriver, il incombe de former des pharmaciens ayant un profil de chercheur clinicien. L'ASHP, l'ACCP et plusieurs auteurs reconnaissent la capacité du pharmacien de jouer ce rôle dans les établissements de santé^{18, 21-23, 35-37}. Miller suggère 10 recommandations aux pharmaciens chercheurs cliniciens³⁵.

Tableau II : Grille d'évaluation du département de pharmacie pour les projets de recherche sur les médicaments¹

Critères	Conformité
Enregistrement du protocole de recherche Le chercheur responsable doit enregistrer son étude auprès de l'URC au moins 4 semaines avant la soumission au comité d'éthique de la recherche	
Le pharmacien a obtenu la documentation complète du chercheur responsable - copie de la lettre d'autorisation de Santé Canada - copie de la brochure du chercheur - copie du protocole de recherche - copie du formulaire de consentement	
Évaluation scientifique Le département de pharmacie procède à une évaluation scientifique en insistant sur les aspects concernant la pharmacothérapie	
Le protocole répond-il à une question de recherche pertinente?	
La revue de la documentation est-elle complète et les références citées correspondent-elles aux énoncés?	
La méthode proposée est-elle adéquate? - objectifs de recherche clairement identifiés - hypothèses de recherche formulées - critères d'inclusion et d'exclusion explicites - groupe témoin clairement identifié - randomisation adéquate - les variables mesurées sont clairement pertinentes et définies - analyse statistique et taille de l'échantillon	
Le protocole est-il adéquat en ce qui a trait à la pharmacothérapie? - choix des agents - posologies et ajustements selon fonction rénale ou hépatique - voie d'administration - monitoring des effets indésirables et des effets thérapeutiques	
Le chercheur a-t-il les moyens à sa disposition pour réaliser l'étude?	
Aspect pharmaceutique et pratique	
Quels sont les services pharmaceutiques requis pour cette étude? Voir tableau I pour la gamme des services de base et complémentaires	
Quelle sera la source d'approvisionnement du médicament? - fourni entièrement sans frais par le promoteur - fourni partiellement sans frais par le promoteur et impact financier - non fourni par le promoteur et impact financier	
Y a-t-il des difficultés de mise en marche au niveau pharmaceutique? - randomisation - double insu - préparation - dispensation - administration - garde pharmaceutique	
Y a-t-il des menaces à l'éthique au niveau du protocole? - gestion des données - techniques	
Le formulaire de consentement est-il complet et explicite?	
Le budget proposé pour les services pharmaceutiques respecte-t-il la grille tarifaire et couvre-t-il l'ensemble des frais prévus?	
Le protocole de recherche a-t-il des impacts sur les soins usuels? - quelles sont les modifications à apporter au niveau des systèmes d'information?	
Arrimage avec les autres comités d'évaluation des projets de recherche	
L'évaluation pharmaceutique est disponible pour le CER et le comité scientifique pour consultation incluant les modifications apportées au protocole	
L'évaluation du CER est disponible pour consultation, y compris la lettre d'approbation et les modifications apportées au protocole	
Recommandation du département de pharmacie - recommandé sans modifications - recommandé avec modifications - rejeté	
Pharmacien de liaison	
Coordonnateur de la recherche ou chef du département de pharmacie	

1 Netting the evidence. <http://www.sheffield.ac.uk/~scharr/ir/netting/> (site visité le 21 décembre 2002) – certainement l'un des meilleurs sites regroupant une très grande variété d'outils d'évaluation en santé.

Le tableau II propose une grille d'évaluation des aspects éthiques, scientifiques et pratiques au niveau pharmaceutique pour tous les protocoles de recherche portant sur les médicaments transmis et diffusés aux différents comités d'évaluation de l'établissement de santé. Le tableau IV présente le modèle de pratique à partir de quatre fonctions, soit trois pour le pharmacien et une pour un assistant-technique.

Les politiques et procédures

L'ASHP a revu ses lignes directrices sur la recherche en pharmacie en 1997, compte tenu de l'évolution de la recherche clinique et de la nécessité de statuer clairement sur les modalités de fonctionnement requises en établissement de santé⁴⁶. Vlasses et coll. recensent les principaux enjeux dans le domaine pharmaceutique

L'aménagement physique

Il n'existe aucune norme en matière d'espace physique pour le département de pharmacie, que ce soit au Québec ou au Canada. Les données 2001-2002 du *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière* illustrent un déficit important en espace au Québec pour l'ensemble de la surface totale du département de pharmacie (381 m² au Québec en moyenne c. 518 m² au Canada)¹⁵. Il ne serait pas étonnant que ce déficit s'applique à l'espace consacré à la recherche. L'accès à un local distinct, sécuritaire, attenant à la pharmacie principale et comportant un accès pour la clientèle externe d'au moins 25 m² est souhaitable. L'aménagement physique doit respecter les obligations professionnelles liées à la *Loi sur la pharmacie* et aux normes professionnelles.

Tableau III : Cheminement d'un protocole de recherche en établissement de santé

Étapes	1	2	3	4	5	6
Phase d'évaluation	Enregistrement du protocole auprès de l'URC	Rencontre avec le chercheur principal	Évaluation pharmaceutique	Rencontre avec le chercheur principal	Évaluation et approbation du comité scientifique	Évaluation et approbation du comité d'éthique de la recherche
	<i>Facturation</i>		<i>Facturation</i>			
Phase de réalisation	Informatisation	Approvisionnement	Formation et diffusion de l'information	Randomisation et recrutement	Services et soins	Retours des médicaments
Phase de suivi	Génèse des rapports informatiques et audit de la documentation Examen annuel par le CER	Clôture de l'étude et remise de la documentation au chercheur principal et au promoteur	Évaluation auprès du chercheur principal et discussion auprès du département de pharmacie	Archivage	Suivi des résumés, conférences et publications	<i>Facturation</i> Clôture du protocole

On doit avoir complété la phase d'évaluation avant d'amorcer la phase de réalisation et de même pour amorcer la phase de suivi.

dont on peut s'inspirer pour procéder à une révision des politiques et procédures³⁸⁻⁴⁰. Le département de pharmacie doit avoir des politiques et procédures mises à jour régulièrement qui s'inspirent de la réglementation, des lignes directrices et des bonnes pratiques cliniques en vigueur au Canada⁴¹. Étant donné la nature des médicaments achetés par l'entremise du programme d'accès spécial, un département de pharmacie doit avoir des politiques et procédures encadrant l'approvisionnement et l'utilisation. On fait souvent appel au SPSR pour assurer la gestion de ces médicaments, de même que pour diffuser l'information des politiques aux chercheurs cliniciens et aux membres des différents comités d'évaluation des projets de recherche. Le tableau III propose trois phases (évaluation, réalisation, suivi) de même que les étapes correspondantes.

L'informatisation

La gestion d'un protocole de recherche clinique est complexe et nécessite une gestion structurée de l'information et de sa diffusion. L'information gérée se divise en **trois grandes catégories**: la gestion du protocole (c'est-à-dire l'information relative au protocole ou à la brochure du chercheur, au formulaire de consentement, aux évaluations et approbations pertinentes, à la chronologie des événements liés au devenir du protocole dans l'établissement), la gestion des stocks et la gestion du dossier pharmacologique. À notre connaissance, il n'existe aucun logiciel utilisé actuellement au Canada qui soit capable de gérer ces trois dimensions pour un ensemble de protocoles dans un établissement. Alors que la gestion du protocole lui-même est largement effectuée de façon manuelle à partir d'outils

fournis par le promoteur, la gestion des stocks et du dossier pharmacologique est informatisée. Plusieurs auteurs ont décrit des expériences d'informatisation de leurs activités. Parmi les suggestions évoquées, notons l'utilisation d'un système unique pour l'ensemble des intervenants pour faciliter la cogestion, le recours à des systèmes reposant sur des bases de données auxquelles on peut accéder facilement (p. ex. lien Open DataBase Connectivity) pour extraire l'information pertinente, le non-morcellement du dossier pharmacologique et l'importance de la signature électronique et du partage d'informations^{35, 42-46}.

Tableau IV : Descriptions des fonctions et des tâches des pharmaciens et des assistants-techniques en recherche au niveau pharmaceutique

Description de fonction
Description de tâches
Pharmacien membre du CER
Évaluation scientifique et de la faisabilité au niveau de la pharmacie
Évaluation éthique incluant le consentement
Entente avec le chercheur
Arrimage avec l'équipe de recherche clinique
Pharmacien coordonnateur du SPRS et/ou pharmacien de liaison selon le modèle
Mise en place du protocole incluant l'informatisation
Formation du personnel impliqué et diffusion de l'information
Recrutement de patients
Remise aux patients et conseils
Préparation à un audit
Responsable de l'assurance de la qualité
Clôture du protocole
Promotion du plan d'affaires et prospection de protocoles en vue d'accroître leur nombre
Rapport d'activités
Assistant-technique principal en pharmacie
Randomisation de patients
Vérification du consentement
Gestion du dossier pharmacologique
Manipulations et préparations
Observance thérapeutique et retours
Collecte de données pour l'assurance de la qualité
Facturation au chercheur principal
Archivage
Pharmacien chercheur
Intégration à une équipe de recherche et affiliation universitaire
Identification de thèmes de recherche
Rédaction et réalisation de protocoles de recherche

Les services offerts

Ainsi que le montre le sondage américain de Rockwell et coll.¹⁰, la gamme des services offerts peut varier considérablement selon la politique institutionnelle, le modèle de pratique, les politiques et procédures, les ressources humaines et matérielles disponibles et la nature des protocoles.

Le financement

Le financement est un enjeu crucial dans le domaine pharmaceutique. Le cadre normatif québécois prévoit que l'ensemble des activités de recherche doit s'autofinancer. Plusieurs auteurs ont publié les résultats de leur réorganisation au niveau du cadre financier. Marnocha a décrit en 1989 le développement d'un centre de recherche clinique à l'Université du Wisconsin, basé sur un plan d'affaires visant à canaliser l'ensemble des demandes, des évaluations et des décisions de manière à attirer davantage d'investisseurs et à rentabiliser le nouveau centre³¹. McDonagh et coll. ont évalué que le coût net de fonctionnement de deux services de médicaments en expérimentation de l'État de Washington pour l'exercice financier 1996-1997 générerait des économies de 2,7 millions de \$US³³. Les deux services comptaient sur 3,9 ETP (2,9 pharmaciens et 2 assistants-techniques) pour un coût de fonctionnement de 249 000 \$ permettant le suivi de 255 études. Les calculs ont été effectués pour les médicaments dont un prix de marché était disponible au moment de l'analyse.

Certains affirment que la participation d'un établissement à des protocoles de recherche permet de réduire à court terme les coûts de médicaments, étant donné qu'on recourt à des médicaments de recherche fournis gratuitement plutôt que d'acheter des médicaments déjà disponibles sur le marché. Toutefois, aucune étude longitudinale n'a évalué adéquatement cette hypothèse, en tenant compte de l'ensemble des coûts et des conséquences, tant pour le patient que pour l'établissement. Les nouveaux médicaments étudiés s'avèrent généralement beaucoup plus coûteux une fois commercialisés et certains protocoles de recherche peuvent avoir comme objectif secondaire de familiariser davantage les praticiens avec ces médicaments plutôt que de répondre à une question de recherche potentiellement élucidée. Les comités d'éthique et les comités scientifiques de la recherche doivent analyser les protocoles en s'assurant de la pertinence des questions posées.

Bailey et coll. proposent des étapes pour éviter des dépassements de coûts et assurer la réussite du projet. Ils insistent sur la nécessité de discuter d'un budget au préalable et identifient des sources de financement⁴⁷.

Melh fait ressortir les coûts cachés de la recherche en établissement⁴⁸. Anandan et coll. ont développé en 1993 une grille tarifaire qui permet d'identifier avec plus de précision les coûts liés à la prestation de services pharmaceutiques en recherche clinique et d'obtenir un financement adéquat des coûts liés à la pharmacie de la part du promoteur au moment des négociations avec le chercheur principal. La grille tarifaire repose sur cinq phases et un barème de coût qui tient compte du volume d'activité et de sa complexité. La grille tarifaire a été appliquée à un établissement de près de 1000 lits, comportant 12 pharmacies satellites et plus de 12000 doses par année provenant d'environ 35 protocoles de recherche. Les revenus annuels générés ont été de 72000\$ à 86000\$, avec un intervalle de coût/protocole facturé au chercheur de 2800\$ à 3580\$/protocole. L'utilisation de la grille a permis de générer des revenus suffisants pour doter le secteur de ressources adéquates et répondre aux besoins⁴⁹. Idoate et coll. ont proposé un modèle d'évaluation des coûts des protocoles de recherche. Leur modèle, appliqué à 24 protocoles, a permis d'établir que 83 % des coûts d'un protocole liés à la pharmacie sont variables⁵⁰. Le coût moyen était de 1766\$ par protocole et de 174\$ par patient. Les coûts étaient surtout influencés par la dispensation (53 %), la gestion des retours (21 %) et le contrôle des stocks (20 %). Une ventilation des coûts par type d'étude nous indique un total de 99 ± 63 h/étude randomisée et de 65 ± 14 h/étude non randomisée. Wermeling et coll. discutent de l'ensemble des aspects financiers de la recherche en établissement de santé, des sources de financement, des ressources nécessaires, de la structure de financement, de l'approche d'affaires, des différences entre les études subventionnées ou non et de la conduite à tenir en cas de dépassement des coûts^{51,52}.

Selon le type de recherche, les pharmaciens d'établissements peuvent soumettre leur projet pour obtenir du financement auprès de différents organismes. Les sources de financement généralement accessibles aux pharmaciens d'établissements incluent les fonds de comités d'évaluation (p. ex. comité RUM, comité d'évaluation de nouvelles technologies), les fonds de recherche du département de pharmacie ou de recherche clinique des établissements et fondations, les fonds d'associations professionnelles (p. ex. comité paritaire MSSS-A.P.E.S., comité CSHP Research and Education Foundation, ACCP, ASHP, associations médicales), le financement des projets carrière-été du gouvernement fédéral pour l'embauche d'assistants de recherche, les bourses de perfectionnement en recherche (p. ex. CSHP), les bourses de chercheurs-boursiers cliniciens, les bourses de formation de 2^e et 3^e cycle en recherche en santé pour les détenteurs d'un diplôme professionnel en santé et le financement de l'industrie pharmaceutique. Les pharmaciens d'éta-

blissements peuvent explorer d'autres sources de subventions auprès d'organismes gouvernementaux. Bien qu'il n'y ait aucune statistique disponible sur le financement obtenu par les pharmaciens canadiens ou québécois en matière de recherche, le contexte suggère un financement très limité.

Le département de pharmacie devrait se questionner sérieusement sur sa capacité de comptabiliser et d'imputer les activités de recherche, qui sont actuellement sous-déclarées.

L'assurance de la qualité

De façon générale, un établissement doit satisfaire aux exigences de son pays en matière de recherche clinique en établissement. Au Canada, l'établissement doit respecter les normes du CCAES, les bonnes pratiques cliniques et les normes des promoteurs. Les bonnes pratiques comportent notamment un glossaire très utile à la révision de l'organisation des activités de même que 13 principes directeurs. Le coordonnateur de la recherche au niveau pharmaceutique devrait maîtriser les bonnes pratiques de fabrication. Chaque promoteur est libre de travailler avec les chercheurs et établissements de son choix. Tankanow et coll. ont développé un programme d'assurance de la qualité au niveau d'un SPSR⁵³. Les auteurs décrivent leur démarche de même que les critères appliqués à six contextes différents (gestion des stocks, gestion des données, gestion d'une pharmacie satellite, gestion de la dispensation aux unités de soins, gestion de l'audit, gestion de la dispensation). Holford et coll. ont publié une démarche similaire⁵⁴.

La formation

Le programme de maîtrise en pratique pharmaceutique comporte une formation théorique de 3 crédits (PHM 6501 à l'Université de Montréal) sur la recherche en établissement de même qu'un projet de recherche de 7 crédits (PHM 6125). Cette initiation à la recherche, vécue selon les mêmes règles que les projets subventionnés soumis au sein d'un établissement, devrait être connue de tous les pharmaciens d'établissements ayant des activités de recherche. La Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux et l'A.P.E.S. ont proposé à leurs membres, au cours de la dernière année, une journée de formation sur le thème du pharmacien, initiateur de recherche clinique. Outre ces activités, le chef du département de pharmacie devrait vérifier, avec le centre de recherche et le comité d'éthique de la recherche, les formations pertinentes à planifier pour les pharmaciens désignés.

De plus, GEREQ va proposer une formation en ligne à partir du mois de janvier 2003. Cette formation sera composée de deux volets. Le premier comportera

8 modules de 15 minutes avec un questionnaire sur les notions indispensables des bonnes pratiques cliniques. Cette formation est accessible à toute personne travaillant dans la recherche clinique. Il s'agit d'une formation professionnelle continue qui sera probablement certifiée. Le second volet sera davantage fondé sur le profil de chacun. Il abordera des thèmes plus pratiques : méthodologie des essais cliniques contrôlés, rédaction de protocoles, demande de subvention, etc. Cette formation est sans frais, il suffit de s'inscrire auprès de GEREQ. La validation de cette formation devrait se faire au moyen d'un examen final organisé par une université.

Les communications

Le SPSR est responsable de fournir aux intervenants l'ensemble de la documentation pertinente concernant les médicaments étudiés. Parmi ces intervenants, il faut compter le personnel du département.

Le plan d'affaires

Le plan d'affaires devra comprendre l'ensemble des services offerts par la pharmacie de recherche. Les services professionnels telles la gestion des randomisations, la préparation des médicaments, la manipulation des formes pharmaceutiques pour permettre une étude à double insu, la participation des pharmaciens des différents secteurs à l'élaboration du protocole et la rencontre avec les patients dans le but de les recruter ou de les informer sont tous des points à mettre en valeur. Il faudra aussi décrire les aménagements physiques, la sécurité des lieux, la qualité des équipements de réfrigération, etc. Finalement, il faudra également situer les services offerts par rapport aux services des « compétiteurs »⁵⁵.

Conclusion

La pratique pharmaceutique actuelle comporte une proportion en apparence négligeable de recherche à travers le Canada. Le pharmacien doit assumer pleinement ses responsabilités en matière de gestion optimale des médicaments. Le développement de la recherche et d'un modèle de pratique, la définition des rôles et l'organisation de ces activités doivent être encouragés et réévalués périodiquement dans le département de pharmacie d'un établissement de santé.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières

Chef du département de pharmacie

Hôpital Sainte-Justine

3175, chemin de la côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : (514) 345-4603

Courriel : bussiere@aei.ca

Abstract

The pharmaceutical practice in health establishments comprises five fields of activities, namely services, cares, learning, management, and research. The goal of Part I of the present article is to situate the terminology of types of research, the organisation of research in Canada and the normative framework of clinical research. A sound knowledge of these three elements is a prerequisite to the efficient commitment of the research pharmacists. Given the recent changes in the regulation of clinical trials, the implementation of new structures to monitor and finance research, and the stakes identified in research activities' management, pharmacists can contribute actively to develop this stream of practice, not only in the pharmacy department, but in their own establishment.

Références

1. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. <http://www.jcaho.org/dscc/index.htm> (site visité le 19 décembre 2002) OU Chase PA. Controlling investigational drug use in community hospital. *Am J Hosp Pharm* 1991;48:61-2.
2. Conseil canadien d'agr ment des services de santé. <http://www.cchsa.ca/> (les normes sont disponibles dans les établissements agr es) (site visité le 19 décembre 2002).
3. ASHP Guidelines: minimum standard for pharmacies in hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:2711-7.
4. ASHP Statement on pharmaceutical research in organized health-care settings. ASHP web site. www.ashp.org.
5. ASHP Guidelines for pharmaceutical research in organized health-care settings. ASHP web site. www.ashp.org.
6. ASHP Guidelines on clinical drug research. *Am J Health-Syst Pharm* 1998;55:369-76. ASHP web site. www.ashp.org.
7. CSHP guidelines for institutional pharmacy research. 1997. www.cshp.ca.
8. CSHP Guidelines for the use of drugs in clinical trials in health care facilities. 2001. www.cshp.ca.
9. A.P.E.S. Guide et R gle de financement des services pharmaceutiques pour les médicaments en étude clinique (SMEC). 1991.
10. Rockwell K, Bockheim-McGee C, Jones E, Kwon IWG. Clinical research: national survey of US pharmacy-based investigational drug services – 1997. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:337-44.
11. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing and the total cost of care in the US Hospitals. *Pharmacotherapy* 2000;20(6):609-21.
12. Raehl CL, Bond CA. 1998 National Clinical pharmacy services study. *Pharmacotherapy* 2000 Apr 20(4):436-60.
13. Steeves R, Blackburn J. A survey of hospital pharmacy research in Canada. *Can J Hosp Pharm* 1988;41(5):227-31.
14. Cipywnyk DM, McBride J. A survey of pharmacy-coordinated investigational drug services. *Can J Hosp Pharm* 1991;44(4):183-8, 200.
15. McKerrow R, Bussières JF, Hall K, Rapaport P. et coll. Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 2001-2002. www.lillyhospitalreport.org (site visité le 17 novembre 2002).
16. McKerrow R, Bussières JF, Hall K, Rapaport P. et coll. Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 1999-2000. www.lillyhospitalreport.org (site visité le 17 novembre 2002).
17. Collectif. La recherche clinique du CHU mère-enfant Sainte-Justine. Une culture, une vision, un projet concret. Rapport et plan d'action suite à la journée d'étude du vendredi 31 mai 2002.
18. Rodman JH. ACCP Strategic planning conference: issues and trends in clinical pharmacy research. *Pharmacotherapy* 1997;17(5):1068-1072.

19. Mutnik AH, Miller LS. The pharmacist as an active member of the institution review board. *Top Hosp Pharm Manage* 1993;13(1):55-9.
20. Hill DP, Browning DA. A perspective on investigational drug management. *Top Hosp Pharm Manage* 1993; Apr 13(1):29-36.
21. ACCP. The clinical pharmacist as a principal investigator: a commentary from the ACCP. *Pharmacotherapy* 2000;20(5):599-608.
22. Kowalsky SF. Opportunities for pharmacists in clinical research. *Pharm Pract Manag Q* 1996;16(2):1-3.
23. Phillips MS. Clinical research: ASHP guidelines and future directions for pharmacists.
24. Gouvernement du Québec – MSSS. Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique. Gouvernement du Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction des communications, 1998, A.P.E.S. – Privilèges de pratique.
25. Gouvernement du Québec – vérificateur général du Québec. Rapport à l'Assemblée nationale pour l'année 2000-2001, tome I, chapitre 4 – Gestion des activités de recherche réalisées dans les centres hospitaliers dotés d'un centre de recherche.
26. ACCP Position statement. Pharmacists and the pharmaceutical industry: guidelines for ethical interactions. *Pharmacotherapy* 1993;13(5):531-33.
27. Schulman KA, Seils DM, Timbie JW et coll. A national survey of provisions in clinical-trial agreements between medical schools and industry sponsors. *N Engl J Med* 2002 Oct 24;347(17):1335-41.
28. Schieppati A, Perico N, Remuzzi G. Conflict of interest as seen from a researcher's perspective. *Sci Eng Ethics* 2002 Jul; 8(3):337-42.
29. Newman TJ. Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000;343:7:510-11.
30. Nathan DG, Weatherall DJ. Academic freedom in clinical research. *N Engl J Med* 2002; 347(17):1368-70.
31. Marnocha RM. Clinical Research: business opportunities for pharmacy-based investigational drug services. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:249-52.
32. Ryan ML, Colvin CL, Tankanow RM. Development and funding of a pharmacy-based investigational drug service. *Am J Hosp Pharm* 1987;44(5):1069-74.
33. McDonagh MS, Miller SA, Naden E. Cost and savings of investigational drug services. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:40-3.
34. Miller LG. Research guidelines for the Pharm D Practitioner. *Pharmacotherapy* 1994;14(6):740-2.
35. Mielke TR, Liptak CA, Summerfield M, Bertch JM. An investigational drug service at a pediatric hospital. *Top Hosp Pharm Manage* 1993; Apr 13(1):47-54.
36. Woodward DK, Clifton GD. Development of a successful research grant application. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:813-22.
37. Wermeling DP. Clinical research: regulatory issues. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:252-6.
38. Kindig DA, Dunham NC, Eisenberg JM. Needs and challenges for health services research at academic health centers. *Acad Med* 1999;74(11):1193-201.
39. Vlasses PH. Clinical research: trends affecting the pharmaceutical industry and the pharmacy profession. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:171-4.
40. Lunik MC. Clinical research: managing the issues. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:170-1.
41. Santé Canada. Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées (directive tripartite harmonisée de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain), ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux, Ottawa, 1997.
42. Iteen SA, Ceppaglia J. Investigational drug information through a hospital wide computer system. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:2746-8.
43. Schwartz PA, Vegenberg FR. Providing investigational drug data through a hospital wide computer system. *Am J Hosp Pharm* 1983;40:114-5.
44. Abel JF, Moore RA, Foster TJ. Use of a personal computer to support an investigational drug service. *Hospital Pharmacy* 1990;25:127-33.
45. Burnham NL, Elcombe SA, Skorlinski R. et coll. Computer program for handling investigational oncology drugs. *Am J Hosp Pharm* 1989;46:1821-4.
46. Wermeling DP, Nowak-Rapp M, Sitzlar S. Computer-assisted investigational drug information and testing mechanism for nurses. *Hosp Pharm* 1994;29(8):745-6.
47. Bailey EM, Pindolia VK. How to obtain funding for clinical research. *Am J Hosp Pharm* 1994;51(Nov 15):2858-60.
48. Mehl B. Investigational drug protocols – hidden costs. *Hospital Pharmacy* 1991;26:459-61.
49. Anandan JV, Isopi MJ, Warren AJ. Fee structure for investigational drug studies. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50(11):2339-43.
50. Idoate A, Ortega A, Carrera FJ, Aldaz A, Giraldez J. Cost-evaluation model for clinical trials in a hospital pharmacy service. *Pharm World Sci* 1995; Sep 22;17(5):172-6.
51. Wermeling DP, Piccoro LT, Foster TS. Financial impact of clinical research on a health-system. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:1742-51.
52. Rogers SD, Lampasona V, Buchanan EC. The financial impact of investigational drug services. *Top Hosp Pharm Manage* 1994; Apr 14 (1):60-6.
53. Tankanow RM, Savitsky ME, Volger BW, Ryan ML, Colvin CL. Quality assurance program for a hospital investigational-drug service. *Am J Hosp Pharm* 1989;46:962-9.
54. Holdford DA, Smith S. Improving the quality of outcomes research involving pharmaceutical sciences. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:1434-42.
55. Johnson VB, Crane V, Hayman JN. Marketing an investigational drug service. *Top Hosp Pharm Manage* 1993;13(1):16-28.

Remerciements

Jean-Claude Fournon, M.D.

Pédiatre, cardiologue

Directeur de la recherche clinique

Hôpital Sainte-Justine

NOUVEAUTÉS EN PHARMACOTHÉRAPIE

Nouveautés

Photofrin d'Axcan Pharma inc. a été approuvé par Santé Canada pour le traitement de la dysplasie de haut degré (DHD) associée au syndrome de Barrett. • Information: David W. Mims, Axcan Pharma inc., tél. : (205) 991-8085, poste 223.

Helecide d'Axcan Pharma inc. a été approuvé par Santé Canada. Helecide est une capsule de triple thérapie destinée à l'éradication de l'*Helicobacter pylori*. • Information: David W. Mims, Axcan Pharma inc., tél.: (205) 991-8085, poste 223.

Actonel (risédronate sodique) posologie hebdomadaire de 35 mg de Procter & Gamble Canada Inc. et Aventis Pharma a été approuvé par Santé Canada pour le traitement de l'ostéoporose. • Information: Julie Bordeleau, Hill & Knolton/Ducharme Perron, tél.: (514) 395-0375, poste 228.

Xigris^{MC} (drotrecogin alfa [activée]) d'Eli Lilly Canada Inc. a été approuvé par Santé Canada pour le traitement de la septicémie aiguë (sepsis associé à un dysfonctionnement organique aigu). • Information: Alison Papas, Eli Lilly Canada Inc., tél.: (416) 693-3670.

L'azithromycine en établissement de santé: une revue de son utilisation

Hugo Chapdelaine, B.Sc. (pharm.) *

Marie-France Beauchesne, professeure adjointe de clinique
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacienne, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Chaire pharmaceutique AstraZeneca en santé respiratoire

Lucie Blais, professeure adjointe de pharmacoeconomie
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Chercheure, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Chaire pharmaceutique AstraZeneca en santé respiratoire

Résumé

Introduction:

L'azithromycine par voie orale et intraveineuse est inscrite au formulaire thérapeutique de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal depuis le 11 juin 2000. Cette étude visait à effectuer une revue de l'utilisation de ce médicament en établissement de santé selon des critères préétablis.

Méthodologie:

Des taux de conformité ont été estimés afin de déterminer si l'utilisation de l'azithromycine était en accord avec certains critères préétablis.

Résultats:

Au total, 307 dossiers médicaux ont été révisés et 278 prescriptions ont été analysées. Globalement, l'azithromycine est employée en accord avec les critères de conformité préétablis dans 80 % des cas pour les critères suivants: indication, dose, fréquence d'administration et utilisation de la voie intraveineuse. Des taux de conformité inférieurs ont été obtenus en regard du passage de l'administration par voie intraveineuse à la voie orale (56,9 %), de l'antibiotique combiné (68,5 %) et de la durée totale de traitement (65,4 %). L'azithromycine a été employée le plus fréquemment pour le traitement de la pneumonie acquise en communauté, et les pneumologues étaient les plus grands prescripteurs.

Conclusion:

L'utilisation de l'azithromycine dans notre établissement de santé est généralement conforme aux critères préétablis. Des efforts doivent être déployés pour promouvoir le passage plus rapide de la voie intraveineuse à la voie orale, une combinaison appropriée d'antibiotiques et une durée de traitement adéquate pour l'azithromycine.

Mots clés:

Azithromycine, revue de l'utilisation des médicaments, pneumonie acquise en milieu communautaire.

Introduction

L'azithromycine est un antibiotique de la classe des macrolides qui comporte plusieurs avantages dont une administration unique quotidienne, un bon profil d'innocuité et peu de risques d'interactions médicamenteuses¹. L'azithromycine a été introduite au formulaire thérapeutique de notre centre hospitalier en juin 2000. Depuis, cet antibiotique est fréquemment employé, particulièrement pour le traitement de la pneumonie acquise en milieu communautaire (PAC). Puisque l'utilisation inappropriée des antibiotiques peut mener à l'émergence de résistance bactérienne et engendrer des coûts élevés, une revue d'utilisation de l'azithromycine a été réalisée à notre établissement de santé. L'évaluation de l'utilisation de l'azithromycine a été effectuée selon des critères de conformité basés sur la monographie du produit¹, les résultats de certaines études cliniques²⁻¹⁹, des lignes directrices nord-américaines²⁰⁻²² et l'ouvrage *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*²³.

Méthodologie

Cette étude s'est déroulée à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM), centre hospitalier universitaire affilié à l'Université de Montréal, entre le 7 mai 2001 et le 4 septembre 2001.

Devis

Une revue de l'utilisation a été effectuée en révisant les dossiers médicaux de patients ayant reçu une prescription d'azithromycine. Ce type de devis a été choisi puisqu'il requiert peu de ressources et permet d'obtenir un plus grand nombre de données dans un court délai, sans influencer la pratique des prescripteurs.

Sélection des sujets

Les dossiers médicaux des patients hospitalisés à l'HSCM ayant reçu une prescription d'azithromycine entre le 11 juin 2000 et le 15 mai 2001 ont été révisés. Les patients ont été identifiés à partir du logiciel informatique de la pharmacie (Médi-2000). Les patients pour qui une note d'évolution indiquait qu'ils avaient reçu de l'azithromycine avant leur admission à l'hôpital étaient exclus.

Tableau I : Critères de conformité pour déterminer si l'utilisation de l'azithromycine est en accord avec les lignes directrices, la monographie du produit et la documentation scientifique

Critères	
Indication	PAC, pneumonie nosocomiale lorsque la couverture des bactéries atypiques est désirée, IVRS, MTS, infections de la peau et des tissus mous*, prophylaxie contre le MAI
Dose	Première dose Voie orale : 500 mg Dose unique quotidienne Voie orale : 250 mg Voie IV : 500 mg Exceptions: Une dose Chlamydia et chancre mou : 100 mg Gonorrhée : 2 000 mg Dose hebdomadaire Prophylaxie MAI : 1 200 mg
Fréquence d'administration	Une fois par jour
Durée de traitement	5 jours, à l'exception de : 1 jour pour chlamydia, gonorrhée et chancre mou; 7 à 10 jours pour les infections des voies génitales hautes et pour la PAC et la pneumonie nosocomiale si traitement débuté par voie IV
Traitement instauré par la voie IV	NPO, neutropénie sévère (neutrophiles < 500/mm ³), instabilité hémodynamique (TA systolique < 90 mmHg et FC < 60 bpm), score de sévérité de FINE > 90, infection des voies génitales hautes
Passage de la voie IV à la voie per os (évalué pour les patients qui ont reçu l'azithromycine pendant au moins 48 heures)	Absence de fièvre pour > 8 heures, neutrophiles < 10 X 10 ⁹ /L (excluant les patients neutropéniques), pas de problème d'absorption, absence de neutropénie sévère, instabilité hémodynamique
Combinaisons d'antibiotiques	Combinaisons en accord avec les lignes directrices

Légende: PAC: pneumonie acquise en milieu communautaire; IVRS: infection des voies respiratoires supérieures; MTS: maladies transmises sexuellement; MAI: *Mycobacterium avium intracellulare*; IV: intraveineuse; NPO: nil per os; TA: tension artérielle; FC: fréquence cardiaque.

* Causées par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus agalactiae*.

Collecte de données

Pour décrire l'utilisation de l'azithromycine, les données suivantes ont été recueillies : spécialité du prescripteur, unité d'admission du patient, présence ou non d'une consultation avec le service des maladies infectieuses ou le service de pneumologie et score de sévérité publié par Fine (*the pneumonia severity index [PSI] score*) pour les sujets ayant une pneumonie²⁴.

L'utilisation de l'azithromycine a été évaluée selon les critères de conformité suivants : indication, dose, fréquence d'administration, durée de la thérapie (par voie intraveineuse et totale), voie d'administration, passage de la voie intraveineuse à la voie orale, modification de la thérapie à la suite de l'obtention des résultats de culture et antibiotiques combinés à l'azithromycine. L'utilisation adéquate de l'azithromycine a été déterminée pour chacun des critères présentés au tableau I.

Les taux de conformité pour chacun des critères préétablis ont été estimés. Pour décrire l'utilisation de l'azithromycine, les variables continues ont été rapportées par des moyennes et des écarts-types. Les analyses statistiques ont été faites à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2000 version 9.0.2812 (Microsoft Corp., Palo Alto, CA).

Ce projet de recherche a été soumis et accepté par le comité d'éthique et de la recherche de l'HSCM. Pour préserver la confidentialité, un numéro a été assigné au hasard pour chaque dossier médical révisé.

Résultats

Au total, 307 dossiers médicaux ont été révisés, mais 29 ont été exclus pour les raisons suivantes : 1) prescription effectuée pour 9 sujets mais azithromycine non reçue pour cause de décès ou de modification de la thérapie; 2) instauration de l'azithromycine avant l'admission à l'hôpital pour 6 sujets; 3) prescription d'azithromycine documentée dans le logiciel de la pharmacie mais absente dans le dossier médical pour 14 sujets. Ainsi, 278 dossiers médicaux ont été révisés aux fins d'analyse.

L'utilisation de l'azithromycine est décrite au tableau II. Les prescriptions ont été le plus fréquemment effectuées par le service de pneumologie (38%). L'azithromycine était principalement administrée par voie intraveineuse en début de thérapie (73,7%). La voie d'administration orale était prescrite dans 26,3% des cas pour une durée moyenne de 4,2 +/- 2,7 jours. Lorsque la voie d'administration intraveineuse était remplacée par la voie orale, la dose était réduite de 500 mg à 250 mg pour 16,8 % des prescriptions.

Tableau II: *Caractéristiques des prescriptions d'azithromycine*

	PAC seulement	Toutes les indications (incluant la PAC)
Nombre de prescriptions	173	278
Prescripteurs (% prescriptions)		
Pneumologues	38 %	38 %
Urgentologues	32 %	32 %
Dose (% prescriptions)		
500 mg die	69 %	57 %
500 mg x 1, suivi de 250 mg die	18 %	26 %
Instauration du traitement par la voie IV (% prescriptions)	82,8 %	73,7 %
Durée de traitement par la voie IV (nombre de jours moyen $\pm$ écart-type)	3,1 $\pm$ 2,0	s.o. (ce critère a été évalué pour la PAC uniquement)
Durée totale de thérapie (nombre de jours moyen $\pm$ écart-type)	7,6 $\pm$ 2,9	7,0 $\pm$ 2,7
Antibiotiques combinés à l'azithromycine (% prescriptions)		
Aucun	23 %	35 %
Céfuroxime	49 %	36 %
Ciprofloxacine	10 %	6 %
Ceftazidime	8 %	5 %
Céfotaxime	6 %	4 %
Autres	15 %	20 %

s.o.: sans objet.

L'azithromycine a été prescrite pour le traitement de la PAC dans 173 des cas (62%). Les résultats pour le pourcentage des prescriptions en accord avec les critères préétablis sont présentés au tableau III. L'azithromycine a été employée en accord (> 80%) avec les critères préétablis en regard de l'indication, de la dose, de la fréquence d'administration et de l'utilisation de la voie intraveineuse d'administration. Les taux de conformité étaient plus bas pour le passage de la voie intraveineuse à la voie orale et pour la durée totale de traitement.

L'utilisation de l'azithromycine pour la PAC

L'azithromycine a été le plus fréquemment employée pour le traitement de la PAC et c'est pourquoi des résultats plus détaillés sont présentés pour cette indication. Les tableaux II et III illustrent les résultats concernant l'utilisation de l'azithromycine pour la PAC. Le score moyen de sévérité de pneumonie de FINE pour la PAC était de 112,8 $\pm$ 53,2 points, avec 63 % des patients ayant un score supérieur à 90. Ainsi, plusieurs patients présentaient une pneumonie dont la sévérité justifiait l'emploi initial de la voie intraveineuse (score de FINE > 90).

Comme pour l'ensemble des prescriptions, les pneumologues étaient les plus grands prescripteurs d'azithromycine pour la PAC, et les sujets étaient le plus fréquemment admis en pneumologie (52,6 %). Le service des maladies infectieuses n'a pas prescrit l'azithromycine mais a été consulté par le médecin traitant pour 4 sujets (2,3 %).

Discussion

Dans l'ensemble, l'utilisation de l'azithromycine était adéquate, surtout pour l'indication, la dose, la fréquence d'administration et l'utilisation initiale de la voie intraveineuse d'administration. Cela n'est pas surprenant puisque la posologie pour cet agent est simple. De plus, la plupart des patients semblaient être hospitalisés en raison de la sévérité de leur maladie infectieuse, ce qui peut justifier l'emploi initial de la voie intraveineuse. L'utilisation fréquente de cet agent par le service de pneumologie et de l'urgence de l'HSCM s'explique par le fait que l'antibiotique était le plus souvent administré pour le traitement de la PAC.

Dans 16,8 % des cas, la dose d'azithromycine était diminuée de 500 mg à 250 mg lors du passage de la voie IV à la voie per os, tandis que la monographie du produit recommande de poursuivre le traitement à la dose de 500 mg lorsque la voie intraveineuse est initialement prescrite¹. Cela pourrait être dû au fait que les prescripteurs ont l'habitude d'employer ce schéma posologique pour d'autres indications ou lorsque l'azithromycine est employée par voie orale initialement. Les données dans la documentation scientifique indiquent que la dose de 500 mg est efficace pour la durée totale de traitement lorsque l'azithromycine est employée pour toute la durée de la thérapie, mais il n'y a pas de données qui démontrent que la diminution de la dose à 250 mg est efficace. Toutefois, cela est fréquemment effectué en pratique.

La durée totale de traitement était variable d'une prescription à l'autre. En effet, lorsque l'azithromycine est

Tableau III : Pourcentage des prescriptions en accord avec les critères de conformité

Critères	PAC seulement (n = 173)	Toutes les indications (incluant la PAC) (n = 278) %
Indication	s.o.	95,7
Dose	87,3	85,4
Fréquence d'administration	99,4	98,6
Voie IV initiale	87,9	81,0
Passage de la voie IV à la voie PO	56,9	s.o. (ce critère a été évalué pour la PAC uniquement)
Durée totale de la thérapie	64,7	65,4
Antibiotiques combinés à l'azithromycine	68,8	68,5

s.o. : sans objet.

prescrite en combinaison avec un autre agent antibiotique pour le traitement de la PAC, nous hésitons parfois entre une durée de 5 ou 10 jours si le second agent, telle la céfuroxime, est donné pour 10 jours. La monographie du produit recommande une administration de 5 jours pour le traitement ambulatoire de la PAC, tandis qu'une durée de 7 à 10 jours est suggérée pour le traitement en milieu hospitalier¹. Ainsi, plusieurs prescriptions n'étaient pas conformes à ces recommandations, mais il existe peu de données dans la documentation scientifique qui indiquent la durée de traitement adéquate.

Dans 16,6 % des prescriptions, la durée de traitement a été écourtée d'une journée en raison d'une mauvaise interprétation de certaines ordonnances rédigées au moyen de dates. Par exemple, si la prescription indiquait « azithromycine du 1^{er} au 5 janvier », certains patients n'ont pas reçu le médicament la dernière journée d'administration, soit le 5 janvier dans cet exemple. Ainsi, il est important de préciser que la dernière journée doit inclure l'administration du médicament.

Le passage de la voie intraveineuse à la voie orale d'administration a été effectué plus tard que ce qui est recommandé par les lignes directrices dans 43 % des cas. Les médecins ont souvent procédé à la modification de la voie d'administration après avoir reçu l'avis de re-prescription envoyé par la pharmacie 4 jours après le début de la thérapie, alors que la modification aurait pu être effectuée plus tôt. Ainsi, la durée de validité de la thérapie par voie intraveineuse pour l'azithromycine pourrait être réduite à 2 jours afin de promouvoir un passage plus rapide à la voie orale, lorsque cela est indiqué.

L'azithromycine a été fréquemment combinée à une céphalosporine de deuxième ou troisième génération, en accord avec les lignes directrices²⁰⁻²². Toutefois, près du tiers des combinaisons d'antibiotiques étaient jugées inappropriées. Entre autres, la combinaison de l'azithromycine avec la ceftazidime seule a été jugée inappropriée. En effet, si une telle combinaison était administrée dans le but d'élargir la couverture contre les bactéries gram négatif, dont le *Pseudomonas*

aeruginosa, l'emploi de deux agents contre cette bactérie est recommandé, comme la combinaison de la ciprofloxacine et de la ceftazidime. Si toutefois une couverture plus large contre les bactéries gram négatif (excluant le *Pseudomonas aeruginosa*) était visée, la combinaison de l'azithromycine avec une céphalosporine de troisième génération telle que le céfotaxime ou le ceftriaxone était jugée appropriée. La combinaison unique de l'azithromycine avec la ciprofloxacine a également été jugée inappropriée puisque cette combinaison comporte un dédoublement de la couverture empirique des bactéries atypiques et l'absence d'une double couverture contre le *Pseudomonas aeruginosa*²⁰⁻²³.

Des résultats de culture bactériologique ont été obtenus dans 21,5 % des cas. Les résultats concernant la modification de la thérapie suivant l'obtention des résultats de culture n'ont pu être analysés en raison d'un délai important entre l'obtention des résultats et le traitement en cours. Dans la plupart des cas, le résultat était obtenu après plusieurs jours de traitement, et le changement de thérapie n'était plus justifié en présence d'une amélioration clinique. Nous espérons que l'introduction d'une base de données informatisée donnant accès plus rapidement à ces résultats favorisera l'emploi d'antibiotiques à moins large spectre à l'HSCM.

En conclusion, l'azithromycine est généralement bien employée dans notre établissement de santé. Les pharmaciens doivent par contre promouvoir un passage plus précoce de la voie intraveineuse à la voie orale et ils devraient s'assurer que l'antibiotique est administré pour la durée de traitement adéquate et que les combinaisons d'agents sont rationnelles.

* Hugo Chapdelaine a effectué ce projet dans le cadre de la bourse d'été de recherche en pratique pharmaceutique Apotex-P.A.C.E. (en partenariat avec la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal).

L'auteur aimerait remercier M. David Williamson, M.Sc., pharmacien clinicien et professeur adjoint de clinique, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Dr Pierre-Jean Laflamme, microbiologiste à l'Hôpital du Sacré-Cœur de

Montréal, et Simon de Denus, M.Sc. (Pharm.), Fellow en pharmacothérapie cardiovasculaire, Philadelphia College of Pharmacy, pour leur collaboration.

Pour toute correspondance :

Marie-France Beauchesne

Département de pharmacie

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

5400, boul. Gouin Ouest

Montréal (Québec) H4A 1C5

Tél. : (514) 338-2222, poste 2666

Téléc. : (514) 338-3200

Courriel : marie-france.beauchesne@umontreal.ca

Abstract

Background:

The introduction of azithromycin in clinical practice has provided numerous advantages such as once daily dosage, good tolerability, minimal drug interactions and reduced nursing time for administration.

Methods:

We conducted a drug utilization review on the use of azithromycin in a tertiary-care teaching hospital. The proportion of azithromycin prescriptions that were in accordance with pre-established criteria was estimated.

Results:

307 charts were reviewed, and 278 patients were included in the analysis. Overall, azithromycin was used in accordance with pre-established criteria in more than 80% of cases for the following: indication, dosage, frequency of administration, and use of the IV route of administration. Lower conformity rates were observed regarding IV to PO step-down therapy (56.9%), antibiotics combined (68.5%), and total duration of therapy (65.4%). Azithromycin was most frequently used for the management of community-acquired pneumonia, and frequently prescribed by the pulmonary medicine service.

Conclusions:

The use of azithromycin is generally appropriate in our hospital. Efforts should be implemented to promote earlier step-down to oral therapy, appropriate combination therapy and adequate duration of treatment.

KeyWords:

Azithromycin, Drug utilization review (DUR), Community-acquired pneumonia (CAP).

Références

1. Pfizer. Monographie du Zithromax (azithromycine). Kirkland, Québec, avril 2001.
2. Vergis EN, Indorf A, File TM Jr. et coll. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000;160:1294-1300.
3. Hooton TM. A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Med* 1991;91:23S-26S.
4. Biebuyck XA. Comparison of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of acute tracheobronchitis and acute infectious exacerbations of chronic bronchitis in adults. Azithromycin Study Group. *J Int Med Res* 1996;24:407-418.
5. Schouenborg P, Gerdes N, Rasmussen H, Wickers-Nielsen N, Mathiassen E. Azithromycin versus pivampicillin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: a single-blind, double-dummy, multicentre study. *J Int Med Res* 2000;28:101-110.
6. Schonwald S, Gunjaca M, Kolacny-Babic L, Car V, Gosev M. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of atypical pneumonias. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):123-126.
7. O'Doherty B, Muller O. Randomized, multicentre study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. Azithromycin Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:828-833.
8. Bradbury F. Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):153-62.
9. Rizzato G, Montemurro L, Fraioli P et coll. Efficacy of a three day course of azithromycin in moderately severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 1995;8:398-402.
10. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A et coll. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2000;44:1796-1802.
11. Felstead SJ, Daniel R. Short-course treatment of sinusitis and other upper respiratory tract infections with azithromycin: a comparison with erythromycin and amoxicillin. European Azithromycin Study Group. *J Int Med Res* 1991;19:363-372.
12. Clement PA, de Gandt JB. A comparison of the efficacy, tolerability and safety of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of sinusitis in adults. *J Int Med Res* 1998;26:66-75.
13. Kuzman I, Soldo I, Schonwald S, Culig J. Azithromycin for Treatment of Community Acquired Pneumonia Caused by *Legionella pneumophila*: A Retrospective Study. *Scand J Infect Dis* 1995;27:503-505.
14. Mallory SB. Azithromycin compared with cephalexin in the treatment of skin and skin structure infections. *Am J Med* 1991;91:36S-39S.
15. Daniel R. Azithromycin, erythromycin and cloxacillin in the treatment of infections of skin and associated soft tissues. European Azithromycin Study Group. *J Int Med Res* 1991;19:433-445.
16. Kiani R. Double-blind, double-dummy comparison of azithromycin and cephalexin in the treatment of skin and skin structure infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:880-884.
17. Martin DH, Mroczkowski TE, Dalu ZA et coll. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. The Azithromycin for Chlamydial Infections Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:921-925.
18. Ossewaarde JM, Plantema FH, Rieffe M et coll. Efficacy of single-dose azithromycin versus doxycycline in the treatment of cervical infections caused by *Chlamydia trachomatis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:693-697.
19. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR et coll. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med*;335:392-398.
20. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA et coll. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
21. Niederman MS, Bass JB Jr., Campbell GD et coll. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-1426.
22. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:383-421.
23. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA (editors). The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2001. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy Inc.; 2001.
24. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et coll. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.

L'importance clinique des interactions médicamenteuses reliées aux isoenzymes du cytochrome P450: de la fiction à la réalité

Véronique Michaud, B.Pharm., étudiante à la maîtrise

Jacques Turgeon, B.Pharm., Ph.D.

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Résumé

Objectif:

Discuter de l'importance des interactions médicamenteuses reliées aux isoenzymes du cytochrome P450.

Résumé:

La présence de plus en plus fréquente de nombreux médicaments au sein des régimes thérapeutiques augmente les risques d'interactions médicamenteuses chez les patients. Ainsi, une connaissance approfondie des systèmes enzymatiques et des transporteurs membranaires qui régissent le devenir des médicaments dans l'organisme représente maintenant un atout nécessaire permettant le développement de soins pharmaceutiques de grande qualité. Parmi les systèmes enzymatiques d'importance, notons que la superfamille des cytochromes P450 joue un rôle prépondérant pour plus de 80 % des médicaments actuellement utilisés en clinique. Par ailleurs, nous découvrons rapidement le rôle important et complémentaire de la glycoprotéine-P qui limite l'absorption, facilite l'élimination par la bile ou l'urine et réduit la pénétration de plusieurs médicaments au niveau du système nerveux central. Les niveaux d'expression et d'activité variable des P450 et de la glycoprotéine-P s'expliquent non seulement par des facteurs exogènes mais aussi par des polymorphismes génétiques.

Conclusion:

Le pharmacien peut exercer un rôle important dans la gestion des interactions médicamenteuses reliées aux isoenzymes du cytochrome P450. Une meilleure compréhension des facteurs qui influencent la présence d'interactions médicamenteuses pourrait entraîner une réduction significative des effets indésirables, de l'inefficacité thérapeutique et des toxicités.

Introduction

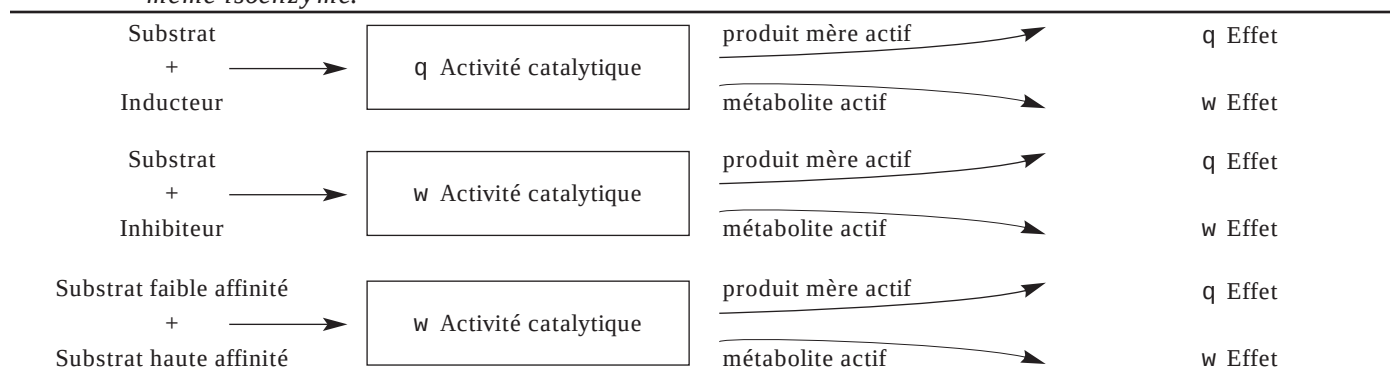
L'application stricte des lignes directrices qui émanent de plusieurs consensus thérapeutiques entraîne fréquemment l'utilisation de plus d'un médicament dans

l'établissement d'un régime thérapeutique (polypharmacie). Cette situation est également accentuée par l'apparition de nombreuses classes pharmacologiques permettant l'élaboration de diverses combinaisons médicamenteuses. Bien qu'elles soient justifiées au niveau de l'efficacité, les associations médicamenteuses peuvent toutefois prédisposer à des interactions médicamenteuses. L'importance de ces interactions s'applique de plus en plus à la pratique clinique, quittant le domaine purement théorique.

Prenons ainsi comme exemple un article d'importance publié au cours des dernières semaines rapportant une diminution voire une absence d'efficacité du clopidogrel sur l'activité plaquettaire lors de l'administration concomitante de ce médicament et de l'atorvastatine¹. Juste auparavant, des études *in vitro* avaient démontré que le métabolisme du clopidogrel, un médicament qui doit être métabolisé pour être actif, était considérablement réduit lorsqu'il était associé à l'atorvastatine, un substrat du CYP3A4/5². Ainsi, le clopidogrel *n'offrirait plus la protection désirée* contre la formation de thrombus lorsqu'il est coadministré avec l'atorvastatine, cette dernière agissant à titre de substrat-inhibiteur et empêchant la conversion du clopidogrel en sa forme active par cette isoenzyme¹. D'autres statines dont la lovastatine et la simvastatine possèdent une affinité semblable, sinon plus grande, pour l'isoenzyme CYP3A4/5. Il devient ainsi possible de prédire que ces médicaments de même que plusieurs autres substrats du CYP3A4/5 (bloquants calciques, benzodiazépines, inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, etc.) entraîneraient une interaction similaire. Ces interactions pourraient avoir des répercussions considérables puisque plusieurs patients traités avec du clopidogrel et porteurs de tuteurs coronariens sont régulièrement sous traitement avec un inhibiteur de l'HMG CoA réductase ou des bloquants calciques.

Les récentes découvertes dans le domaine de la pharmacogénétique permettent une meilleure compréhension des systèmes enzymatiques (principalement le cytochrome P450) et des transporteurs membranaires (glycoprotéine-P) reconnus comme étant des déterminants majeurs du devenir du médicament dans l'organisme. De plus, ces découvertes permettent de mieux comprendre les mécanismes associés aux variabilités interindividuelles observées dans la réponse aux

Figure 1. Schéma représentant les conséquences des interactions médicamenteuses sur l'effet pharmacologique à la suite de l'administration concomitante de médicaments pouvant affecter l'activité catalytique de la même isoenzyme.



médicaments. Ainsi, en plus de l'âge, du sexe, des facteurs environnementaux et de la présence de polymorphismes génétiques, nous savons maintenant que les interactions médicamenteuses jouent un rôle prépondérant pouvant expliquer les différences intra-individuelles et interindividuelles dans la réponse aux médicaments (figure 1).

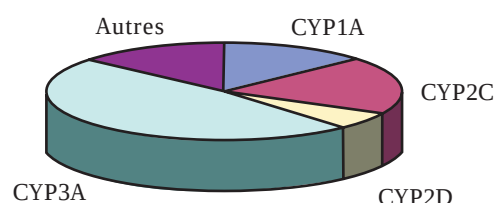
Le présent article tentera de distinguer et d'intégrer la contribution de chacun de ces acteurs dans la réponse à un traitement pharmacologique afin d'optimiser la pratique des soins pharmaceutiques. Nous effectuerons une revue des principales isoenzymes du cytochrome P450 ainsi que du transporteur membranaire glycoprotéine-P en nous attardant sur l'importance des interactions médicamenteuses et l'influence des polymorphismes génétiques. Enfin, nous voulons également partager avec le lecteur une partie de l'expérience développée dans notre laboratoire sur ces thèmes d'intérêt au cours des dernières années.

CYP1A

Commençons tout d'abord par les enzymes de la famille CYP1 qui sont responsables de l'activation métabolique de procarcinogènes environnementaux, de toxines et de quelques médicaments^{3,5}. Le CYP1A1 et le CYP1A2 sont les deux gènes identifiés jusqu'à maintenant chez l'humain. Le CYP1A1, qui est exprimé principalement dans des tissus extrahépatiques, catalyse la biotransformation d'hydrocarbures aromatiques. Rien ne nous permet de considérer une quelconque contribution de cette isoforme dans la variabilité de la réponse aux médicaments. Quant au CYP1A2, il intervient dans le métabolisme de plusieurs médicaments ou substances utilisées régulièrement dont la théophylline, la caféine, la mexilétine, la propafénone, des antidépresseurs tricycliques et certains antipsychotiques. Cette isoenzyme semble s'exprimer exclusivement au

foie où elle représente 13 % des cytochromes hépatiques totaux (figure 2)^{5,6}.

Figure 2 : Proportions relatives des isoenzymes du cytochrome P450 hépatiques



Il existe une variabilité importante dans le niveau d'expression de l'isoenzyme CYP1A2. Bien que cette isoforme ne semble pas subir l'influence de polymorphismes génétiques, son activité peut être modulée par des facteurs environnementaux comme la fumée de cigarette, les végétaux crucifères et les aliments cuits sur charbon de bois^{7,9}. Certaines études ont observé une augmentation de l'activité du CYP1A2 par l'oméprazole et le lansoprazole alors que d'autres ont conclu qu'aucune modification du métabolisme de la caféine ou de la théophylline n'était produite par ces inhibiteurs de la pompe à protons¹⁰⁻¹².

Par ailleurs, certaines fluoroquinolones dont la ciprofloxacine, de même que la fluvoxamine, ont été identifiées comme des inhibiteurs du métabolisme des méthylxantines. Il n'en demeure pas moins que ces interactions sont généralement mineures tel que l'a démontré récemment notre étude sur la mexilétine et la ciprofloxacine. En effet, l'administration concomitante de ciprofloxacine a entraîné une diminution d'environ 10 % de la clairance de la mexilétine, et ce, chez des fumeurs présentant une plus grande activité en CYP1A2¹³. De même, les diminutions de clairance

observées pour la théophylline et la clozapine lors de la coadministration de ciprofloxacine ne sont que d'environ 15 % à 30 %^{14,15}.

CYP2C

Passons maintenant à la famille CYP2, et plus particulièrement à la sous-famille CYP2C qui est la famille la plus complexe retrouvée chez l'humain. Les isoenzymes de la sous-famille CYP2C représentent environ 20 % des isoenzymes totales du foie^{3,6}. Ce niveau peut cependant augmenter à la suite d'une induction par la rifampicine ou encore des barbituriques³. Le CYP2C, en plus de métaboliser de nombreux composés endogènes comme l'acide arachidonique, catalyse le métabolisme d'environ 20 % des médicaments utilisés en clinique³. Quatre membres ont été identifiés chez l'humain dont les 2C8, 2C9, 2C18 et 2C19. Parmi ceux-ci, l'isoenzyme CYP2C9 est la plus abondante. Tous les membres de cette famille subissent l'influence de polymorphismes génétiques, et les polymorphismes associés aux isoenzymes CYP2C9 et CYP2C19 revêtent une importance clinique non négligeable.

Rappelons que la notion de polymorphisme génétique fait référence à une variabilité déterminée par des facteurs héréditaires dans la capacité catalytique des diverses isoenzymes. La détermination du génotype permet d'établir un phénotype tel que celui des métaboliseurs lents, intermédiaires et rapides. Les conséquences cliniques d'un métaboliseur lent sont semblables à celles d'un inhibiteur chimique tandis qu'un métaboliseur rapide s'apparente à un inducteur chimique.

CYP2C9

Cette isoforme majeure de la sous-famille CYP2C représente approximativement 60 % des CYP2C totaux¹⁶. Elle catalyse le métabolisme de plusieurs agents pharmacologiques fréquemment prescrits : le losartan, l'irbesartan, la fluvastatine, des sulfonamides et certains AINS de même que des agents à index thérapeutique étroit dont la S-warfarine et la phénytoïne. La fluoxétine, la fluvoxamine et le sulfaphénazole constituent de puissants inhibiteurs potentiels.

Jusqu'à maintenant, six variants alléliques ont été identifiés : CYP2C9*1 (gène sauvage), CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C9*4, CYP2C9*5 et CYP2C9*6 qui représentent des allèles mutés. Parmi ceux-ci, les allèles les plus communs, CYP2C9*2 et CYP2C9*3, causent respectivement une diminution de l'activité enzymatique d'environ 30 % et 80 %¹⁷⁻¹⁹. Cette diminution d'activité serait due à une affinité moindre (K_m plus élevé) et/ou à une réduction du taux de métabolisme (V_{max}) entraînant

une diminution de la clairance intrinsèque^{17,18,20,21}. Ainsi, une prévalence élevée du génotype CYP2C9*3/*3 a été retrouvée chez des sujets présentant une clairance diminuée (phénotype de métaboliseur lent) pour plusieurs substrats du CYP2C9 tels que le losartan, le tolbutamide, la phénytoïne et la warfarine²²⁻²⁶. De plus, des cas d'hypoglycémie par suite de l'administration de sulfonamides ont été rapportés chez des patients CYP2C9*3/*3^{25,27}. Les fréquences alléliques correspondant au CYP2C9*2 et au CYP2C9*3 ont été estimées à 11 % et 7 % chez la population caucasienne²⁸⁻³⁰, ce qui signifie qu'environ 5 % à 8 % des patients seraient porteurs d'un génotype de métaboliseur lent du CYP2C9. De plus, il existe une hétérogénéité significative dans la distribution allélique parmi les différentes ethnies^{21,30,31}.

Plusieurs recherches s'effectuent actuellement afin d'établir une relation entre le génotype du CYP2C9 et la dose de warfarine à administrer. Cette association semble possible chez les patients porteurs des allèles CYP2C9*2 ou CYP2C9*3, ces derniers nécessitant de faibles doses de warfarine et présentant un risque supérieur de suranticoagulation et de saignements^{19,32}. Cependant, chez les patients porteurs de l'allèle sauvage (CYP2C9*1), soit la majorité des gens (90 %), le génotype ne paraît pas pouvoir prédire à lui seul le dosage. En effet, une variabilité dans le régime posologique persiste chez les patients avec une enzyme CYP2C9 fonctionnelle. Par conséquent, le phénotype métabolique pourrait représenter un outil plus approprié puisqu'il donne le reflet de l'activité enzymatique à un moment donné, et ce, indépendamment du génotype. Ainsi, tous les paramètres susceptibles d'affecter l'activité catalytique du CYP2C9, tant les interactions médicamenteuses, les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques, seraient considérés.

CYP2C19

Au niveau quantitatif, le CYP2C19, isoforme mineure, ne représente que 1 % des CYP2C totaux¹⁶. Il participe au métabolisme de divers agents thérapeutiques comme les inhibiteurs de la pompe à protons, des antidépresseurs tricycliques, des antidépresseurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, des antimalariques, le diazépam, le propranolol et la R-warfarine.

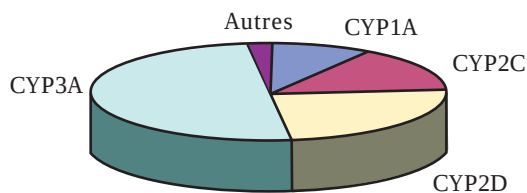
En clinique, l'isoenzyme CYP2C19 est importante en raison de la présence d'un polymorphisme génétique qui divise les individus selon deux phénotypes, soit les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides. Le polymorphisme dans le métabolisme de la 4-hydroxylation de la S-méphénytoïne fut le premier polymorphisme de la sous-famille CYP2C documenté^{33,34}. De fait, le caractère dominant de cette isoenzyme est reflété par des valeurs de clairance orale apparente pour la

S-méphénytoïne de 100 à 200 plus élevées chez les métaboliseurs rapides par rapport aux métaboliseurs lents³⁵. Il existe une différence interr raciale marquée dans la distribution du polymorphisme des métaboliseurs lents, soit de 3 % à 5 % dans la population caucasienne comparativement à 23 % dans la population asiatique^{36,37}. Huit allèles ont été identifiés jusqu'à maintenant pour le gène CYP2C19. L'allèle CYP2C19*2, qui est le plus commun, et ce, parmi toutes les différentes ethnies évaluées, résulte en la production d'un gène inactif.

CYP2D

Bien que représentant moins de 5 % des CYP450 hépatiques, l'importance clinique de la prochaine isoenzyme est considérable étant donné son implication dans le métabolisme de médicaments largement prescrits⁶. L'isoenzyme CYP2D6, seul membre actif de la sous-famille CYP2D identifié chez l'humain, métabolise plus de 80 médicaments appartenant à diverses classes pharmacologiques dont des analgésiques, le dextrométorphan, des antiarythmiques, des antidépresseurs tricycliques, des antidépresseurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, des β -bloqueurs, des antihistaminiques de première génération, des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, des stimulants du SNC et des hallucinogènes (figure 3)³.

Figure 3 : Proportions relatives des médicaments utilisés en clinique et métabolisés par chacune des principales isoenzymes P450



Suivant la mise en marché à la fin des années 80 de la débrisoquine, un antihypertenseur prometteur, des cas d'hypotension orthostatique ont été rapportés chez des patients traités avec ce médicament. Une association a été démontrée entre les patients souffrant d'hypotension orthostatique, des concentrations plasmatiques élevées de débrisoquine et des concentrations urinaires faibles du métabolite 4-hydroxydébrisoquine³⁸. La variabilité du phénotype basée sur des valeurs de ratio métabolique a permis de classer les individus comme des métaboliseurs lents, des métaboliseurs rapides et, plus récemment, des métaboliseurs ultrarapides. Plus de 70 allèles ont été décrits, dont la plupart codant pour une protéine non fonctionnelle³⁹⁻⁴¹. Le phénotype de métaboliseur lent du CYP2D6 est transmis de façon

autosomique récessive. Ainsi, seuls les homozygotes pour des allèles mutants expriment ce phénotype. Dans la population de race blanche, les proportions de métaboliseurs lents, rapides et ultrarapides sont approximativement de 7 %, 90 % et 1 % à 7 %^{41,42}.

Une attention particulière devrait être portée aux patients atteints de maladies cardiovasculaires, avec des désordres psychiatriques ou encore en soins palliatifs. En effet, ces patients sont plus susceptibles de présenter des interactions médicamenteuses puisque la polypharmacie est fréquente; des β -bloqueurs, des antiarythmiques, des antidépresseurs, des analgésiques opiacés et des médicaments sans ordonnance (antihistaminique de première génération, dextrométorphan) peuvent résulter en des toxicités ou parfois en une inefficacité du traitement. Des résultats de notre laboratoire ont démontré que des toxicités cardiaques peuvent être observées à la suite de l'administration concomitante de diphénhydramine, un substrat du CYP2D6, et de venlafaxine, aussi métabolisée par cette isoenzyme⁴³. La diphénhydramine représente un inhibiteur potentiel envers la venlafaxine et cette dernière voit son métabolisme réduit, pouvant ainsi prédisposer le patient à une intoxication cardiaque consécutive à une accumulation de venlafaxine. En effet, nous avons aussi démontré que la venlafaxine s'avérait un bloqueur des canaux sodiques au niveau cardiaque et qu'à cet effet, elle présentait des caractéristiques semblables à celles d'un antiarythmique de classe I⁴⁴.

Dans certaines circonstances, on peut tirer profit des interactions médicamenteuses. Cela nécessite cependant de la part du praticien une excellente compréhension des mécanismes régissant l'interaction souhaitée. Prenons l'exemple de la stratégie que nous avons développée lors de l'administration concomitante de quinidine et de propafénone, qui s'est avérée plus efficace dans la prévention des récurrences de fibrillation auriculaire que l'administration de propafénone seule. Les résultats de cette étude suggèrent que la propafénone démontre une efficacité supérieure à son métabolite, la quinidine étant utilisée pour inhiber le métabolisme de la propafénone. Par suite de l'administration de quinidine (100 mg BID), il devient alors possible de reproduire un phénotype de métaboliseur lent et de favoriser les concentrations plasmatiques du produit mère tel que désiré.

La grande majorité des substrats du CYP2D6 sont de petites molécules contenant une amine⁴⁵. Cette observation avait mené des chercheurs à suggérer que cette isoenzyme pouvait intervenir dans le métabolisme de produits endogènes comme certains neurotransmetteurs^{46,47}. Récemment, il fut démontré qu'effectivement

le métabolisme de certaines amines endogènes au niveau cérébral est dépendant de l'activité du CYP2D6⁴⁸. Ces découvertes pourraient avoir un impact important tant au niveau médical (en permettant d'expliquer des prédispositions pour certaines maladies comme la dépression) qu'au niveau pharmacologique où une remise en question des mécanismes d'action de certains médicaments serait peut-être nécessaire. Par ailleurs, l'utilisation d'une substance endogène comme substrat-marqueur de l'activité du CYP2D6 pourrait permettre d'établir le phénotype d'un individu sans avoir à administrer un nouveau médicament.

CYP3A

Cette famille revêt une grande importance étant donné son niveau d'expression élevé au sein des principaux organes de métabolisme, tels le foie et les intestins, et de son rôle dans le métabolisme d'une panoplie de médicaments. Quatre membres constituent cette sous-famille: CYP3A3, CYP3A4, CYP3A5 et CYP3A7. En ce qui a trait au CYP3A3, des évidences suggèrent que cette isoenzyme représente tout simplement un variant allélique du CYP3A4, et ce, en raison du degré d'homologie élevé (97 %) dans leurs séquences^{49, 50}. Le CYP3A7 est exprimé majoritairement chez le fœtus et dans le placenta ou le tissu endométrial^{51,52}. Enfin, les isoenzymes qui nous intéressent particulièrement en clinique, CYP3A4 et CYP3A5, présentent aussi un degré important d'homologie dans leur séquence nucléotidique (89 %) ^{7, 53, 54}.

La littérature rapporte un chevauchement important dans la spécificité des substrats pour les CYP3A4 et les CYP3A5. Étant donné que jusqu'à maintenant aucun substrat spécifique ne permet de distinguer l'activité des CYP3A4 et CYP3A5, il demeure difficile de séparer le métabolisme des substrats pour chacune des isoformes. Les résultats de notre laboratoire suggèrent que la dompéridone présente une affinité 10 fois supérieure pour l'isoenzyme CYP3A4 comparativement au CYP3A5. L'utilisation de la dompéridone pourrait ainsi permettre de différencier l'activité CYP3A4 de l'activité CYP3A5 et, par conséquent, leurs substrats. Parmi les substrats des CYP3A4/5, on retrouve plus de 50 % des médicaments utilisés en clinique dont des antagonistes calciques, des anesthésiques, des inhibiteurs de la protéase au VIH, des immunosuppresseurs, des inhibiteurs de HMG-CoA réductase, des corticostéroïdes et quelques benzodiazépines^{3,55,56}. Quant aux antibiotiques macrolides (à l'exception de l'azithromycine), aux antifongiques de type azole et au jus de pamplemousse, ils ont tous la capacité d'inhiber l'activité des CYP3A4/5. Par ailleurs, certains agents pharmacologiques ont à l'inverse la particularité d'induire le CYP3A4/5 tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis.

À présent, penchons-nous sur le rôle significatif des CYP3A4/5 dans le métabolisme présystémique des médicaments en raison de leur expression dans l'intestin grêle et le foie. Ce phénomène de premier passage hépatique aura d'autant plus d'importance que la biodisponibilité orale des médicaments sera faible. Ainsi, l'administration concomitante d'un inhibiteur et d'un substrat des CYP3A4/5 possédant un coefficient d'extraction hépatique élevé (F faible) entraînera une augmentation de son pic de concentration plasmatique (C_{max}) consécutivement à l'inhibition de son métabolisme. Prenons l'exemple de la simvastatine, dont la biodisponibilité est d'environ 5 %. Celle-ci peut donc voir ses concentrations plasmatiques augmenter jusqu'à 20 fois à la suite d'une inhibition de son métabolisme (par exemple, suivant l'administration concomitante de la clarithromycine), exposant ainsi le patient à des risques importants d'effets indésirables, dont la rhabdomyolyse.

En ce qui concerne les médicaments avec une biodisponibilité élevée, l'inhibition métabolique aura peu d'impact sur l'effet du premier passage hépatique, soit peu d'influence sur le C_{max}. Cependant, on observera une prolongation de la demi-vie. L'augmentation des concentrations plasmatiques sera de plus en plus importante avec l'administration répétée du médicament et si le médicament requiert d'être complètement métabolisé pour être éliminé.

De récentes études ont suggéré une participation plus marquée du CYP3A5 dans le métabolisme des médicaments. Même si cette isoenzyme est exprimée chez moins du tiers des sujets caucasiens, elle constitue un facteur important dans la variabilité interindividuelle et interraciale, puisqu'elle représente au moins 50 % des CYP3A totaux lorsqu'elle est exprimée⁵⁷. L'absence d'expression du CYP3A5 chez environ 70 % de la population caucasienne a été corrélée principalement avec la présence du polymorphisme génétique CYP3A5*3⁵⁷⁻⁵⁹. Il a été démontré que la présence d'au moins un allèle CYP3A5*1 était nécessaire afin d'exprimer des quantités importantes de l'isoenzyme CYP3A5^{57,60}. Nous pouvons constater, et ce, avec étonnement, que l'isoenzyme n'est exprimée que chez un nombre limité d'individus. Par conséquent, les métabolisateurs rapides (normaux) ne représentent qu'une minorité de la population.

Il est intéressant de souligner la relation étroite entre les substrats du CYP3A4/5 et le bloc de la composante rapide du courant potassique cardiaque retardé (I_{Kr}) pouvant prédisposer certains patients à des épisodes de torsades de pointes. De fait, des cas de toxicité cardiaque comme des prolongations de l'intervalle QT et des torsades de pointes peuvent être observés suivant

l'association d'inhibiteurs des CYP3A4/5 avec l'astémizole, la terfénadine, le cisapride, le pimozide, le sildénafil, la dompéridone ou le dropéridol, lesquels sont des substrats des CYP3A4/5⁶¹⁻⁶⁸. Il est bien documenté que ces substrats (astémizole, terfénadine, sildénafil, cisapride, pimozide et dropéridol) ont tous la capacité de bloquer des courants potassiques cardiaques pouvant ainsi expliquer leurs effets pro-arythmiques. Toutefois, cette relation ne semble pas absolue. En effet, nous avons récemment démontré que la rispéridone, un substrat du CYP2D6, est aussi un bloqueur des courants potassiques cardiaques⁶⁹.

Transporteurs membranaires (glycoprotéine-P)

Discutons à présent des transporteurs membranaires dont l'influence sur la réponse aux médicaments est de plus en plus documentée et d'actualité en clinique. Nous nous pencherons essentiellement sur la glycoprotéine-P, transporteur membranaire le mieux connu jusqu'ici. Tout d'abord, rappelons que la glycoprotéine-P appartient à la superfamille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette). Le gène *MDR1* codant pour une glycoprotéine-P apparaît comme un des plus importants transporteurs ABC pour la disposition des xénobiotiques chez l'humain⁷⁰.

La glycoprotéine-P a été d'abord décrite dans les cellules tumorales où elle contribuait au phénomène de résistance multidrogue envers les agents anticancéreux. Ce phénomène, nommé *multi-drug resistance* (MDR), est défini comme la capacité des cellules exposées à un médicament de développer une résistance manifestée par un efflux accru des médicaments et effectué par une protéine membranaire⁷¹. En effet, il a été observé, dans les cellules présentant une résistance multidrogue, une expression augmentée d'une glycoprotéine de surface qui était accompagnée d'une réduction dans l'accumulation intracellulaire de l'agent cytotoxique⁷². Notons que les deux principales protéines identifiées dans ce phénomène de résistance aux médicaments sont la *multidrug resistance-associated protein* (MRP2) et la glycoprotéine-P.

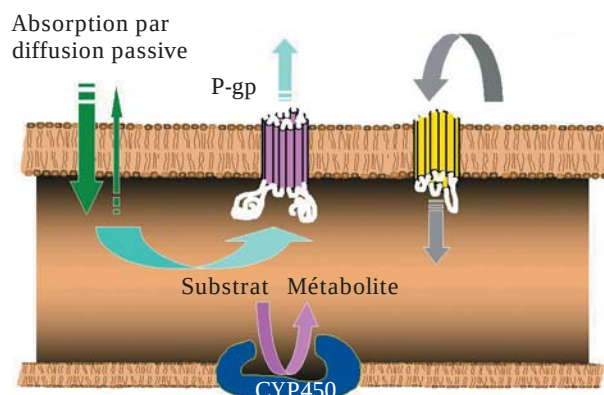
D'abord décrite dans les cellules tumorales, la glycoprotéine-P (P-gp) a ensuite été détectée dans plusieurs tissus sains au niveau des organes excréteurs. De fait, cette protéine est exprimée majoritairement au niveau des cellules épithéliales des intestins, de la surface des hépatocytes orientés vers le canal biliaire, de la surface apicale de cellules du foie et du pancréas, de la bordure en brosse des tubules proximaux du rein, des cellules endothéliales des capillaires du cerveau et des testicules, des glandes surrénales et du placenta⁷³⁻⁷⁵. Donc, la glycoprotéine-P, en raison de ses localisations stratégiques, a pour fonction de limiter l'absorption des

xénobiotiques par le tractus gastro-intestinal, de promouvoir leur efflux dans l'urine et dans la bile et de jouer un rôle protecteur pour le cerveau et le fœtus.

La P-gp possède un large spectre de substrats qui ont des structures très diversifiées. Ces composés sont généralement de nature hydrophobe et amphotère. En plus des agents anticancéreux, la glycoprotéine-P intervient dans le transport de plusieurs agents thérapeutiques appartenant à différentes classes pharmacologiques. Parmi ceux-ci, on retrouve des antiarythmiques, des bloqueurs calciques, des inhibiteurs de la protéase du VIH, des immunosuppresseurs, des antibiotiques, des b-bloqueurs et des antihistaminiques. Des évidences suggèrent que la P-gp serait également impliquée dans le transport et la régulation d'hormones^{76,77}. De plus, il existe des agents qui ont la capacité de moduler l'expression et l'activité de la P-gp comme la rifampicine, un inducteur de cette dernière.

Il est important de se rappeler que plusieurs substrats de la P-gp sont aussi métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4/5^{78,79}. De plus, de nombreux inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine-P affectent également l'activité catalytique du CYP3A4/5. Notons toutefois que cette corrélation n'est pas absolue puisque plusieurs substrats des CYP3A4/5 ne seront pas dépendants de l'activité de la P-gp^{78,79}. Le chevauchement s'étend aussi aux tissus dans lesquels ils sont exprimés, pensons entre autres au foie et à l'intestin grêle. Par conséquent, la P-gp et certaines isoenzymes P450 dont les CYP3A4/5 travaillent de pair dans ces tissus afin de prévenir l'entrée dans la circulation systémique des xénobiotiques (figure 4).

Figure 4 : Interaction entre transporteurs membranaires et cytochromes P450 dans l'absorption et le devenir des médicaments



Le gène *MDR1* subit l'influence d'un polymorphisme génétique pouvant ainsi affecter le devenir du médicament. Plusieurs polymorphismes ont été identifiés chez

l'humain, mais seule la mutation silencieuse au niveau de l'exon 26 du gène *MDR1* (C3435T) a affecté le niveau d'expression de la glycoprotéine-P⁸⁰. Des concentrations plasmatiques significativement plus élevées (38 %) étaient observées chez les individus homozygotes pour C3435T⁸⁰. De plus, des études effectuées auprès de la population asiatique ont démontré une clairance orale à la digoxine réduite de 30 % chez les individus avec au moins un allèle T^{81,82}. D'ailleurs, il a été rapporté que les individus homozygotes pour l'allèle C présentaient un niveau d'expression de P-gp intestinale significativement supérieur aux sujets avec le génotype TT⁸⁰. Nous devons souligner qu'il existe des différences importantes entre différents groupes ethniques dans la distribution du polymorphisme pour *MDR1*. Des études récentes indiquent que l'allèle C est considérablement plus fréquente chez la population de race noire comparativement aux populations caucasienne et asiatique⁸³⁻⁸⁵. La fréquence de sujets homozygotes pour les allèles C et T chez les individus caucasiens américains est d'environ 25 % à 30 % pour chacun des groupes alors que le génotype TT est retrouvé chez seulement 6 % des gens de race noire^{70,85,86}. Notre laboratoire a démontré que dans la population québécoise francophone, 16 %, 55 % et 29 % des individus possèdent respectivement les génotypes CC, CT et TT.

Conclusion

Différents facteurs peuvent affecter la réponse d'un patient à son traitement pharmacologique. On trouve, d'une part, les facteurs reliés directement au patient tels que la génétique ainsi que les conditions physiologiques et pathologiques préexistantes et, d'autre part, les facteurs reliés aux médicaments. Il nous paraît important que le praticien maîtrise bien les notions de pharmacocinétique influencées tant par les isoenzymes du P450 que par les transporteurs membranaires puisque ces facteurs sont des déterminants majeurs des interactions médicamenteuses et des effets indésirables qui sont des causes importantes de morbidité et de mortalité.

L'utilisation d'un phénotype métabolique pourrait constituer, dans un avenir rapproché, un outil très utile dans l'élaboration d'une stratégie thérapeutique puisqu'un tel phénotype pourrait fournir un portrait instantané de la capacité catalytique globale d'un individu. Il permettrait donc une meilleure interprétation du devenir du médicament et, par conséquent, une estimation plus précise de la réponse attendue du patient au traitement.

Plusieurs évidences appuient la notion à l'effet qu'une individualisation de la thérapie est nécessaire pour maximiser l'efficacité des médicaments. Ainsi, le médicament le plus approprié dans l'élaboration d'un

régime thérapeutique pour un patient donné n'est pas nécessairement l'agent le plus puissant disponible. Le choix devra prendre en considération différents paramètres propres à chaque patient et à son régime thérapeutique actuel afin d'éviter les interactions médicamenteuses potentielles, les effets indésirables et les toxicités de même que les échecs thérapeutiques.

Pour toute correspondance :

Jacques Turgeon

Doyen et professeur titulaire

Faculté de pharmacie

Université de Montréal

C.P. 6128, succursale Centre-ville

Montréal (Québec) H3C 3J7

Tél. : (514) 343-6440

Téléc. : (514) 343-7377

Courriel : jacques.turgeon@umontreal.ca

Abstract

The more and more frequent occurrence of various drugs in therapeutic treatment plans increases the risks of drug interactions in patients. Thus, from now on, a sound knowledge of enzyme systems and of membrane transport that control the drug transformation process within the body represents a necessary factor in the development of the greatest quality of pharmaceutical care. Among the most important enzyme systems, let's point out that the superfamily of cytochrome P-450 plays a leading role in more than 80 % of the drugs presently in use within clinics. Moreover, the essential and complementary role of glycoprotein-P is rapidly noticeable. It limits the absorption, eases dumping through bile or urin, and reduces several drugs being taken in by the central nervous system. The levels of signs and the variable activity of P-450 and glycoprotein-P are self-explanatory not only by exogenous factors, but also by genetic polymorphism.

Références

1. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB et coll. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation. A new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-37.
2. Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Disp* 2003;31:53-59.
3. Rendic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 1997;29:413-580.
4. Kadlubar FF. Biochemical individuality and its implications for drug and carcinogen metabolism: recent insights from acetyltransferase and cytochrome P4501A2 phenotyping and genotyping in humans. *Drug Metab Rev* 1994;26:37-46.
5. Gonzalez FJ, Gelboin HV. Role of human cytochrome P450 in the metabolic activation of chemical carcinogens and toxins. *Drug Metab Rev* 1994;26:165-183.
6. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M et coll. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:414-423.
7. Smith G, Stubbins MJ, Harries LW et coll. Molecular genetics of the human cytochrome P450 monooxygenase superfamily. *Xenobiotica* 1998;28:1129-1165.
8. Guengerich FP, Shimada T, Yun CH et coll. Interactions of ingested food, beverage, and tobacco components involving human cytochrome P4501A2, 2A6, 2E1, and 3A4 enzymes. *Environmental Health Perspectives* 1994;102:49-53.
9. Sesardic D, Boobis AR, Edwards RJ et coll. A form of cytochrome P450 in man, orthologous to form d in the rat, catalyses the O-deethylation of phenacetin and is inducible by cigarette smoking. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:363-372.
10. Rizzo N, Padoin C, Palombo S et coll. Omeprazole and lansoprazole are not inducers of cytochrome P4501A2 under conventional therapeutic conditions. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1996;49:491-495.
11. Buchthal J, Grund KE, Buchmann A et coll. Induction of cytochrome P4501A by smoking or omeprazole in comparison with UDP-glucuronosyltransferase in biopsies of human duodenal mucosa. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1995;47:431-435.
12. Nousbaum JB, Berthou F, Carlhant D et coll. Four-week treatment with omeprazole increases the metabolism of caffeine. *Am J Gastroenterol* 1994;89:371-375.
13. Labbé L, Robitaille NM, Lefez C et coll. Effects of ciprofloxacin on the stereoselective disposition of mexiletine in man. *Ther Drug Monit* 2003.
14. Raaska K, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin increases serum clozapine and N-desmethylozapine: a study in patients with schizophrenia. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2000;56:585-589.
15. Batty KT, Davis TME, Ilett KF et coll. The effect of ciprofloxacin on theophylline pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:305-311.
16. Romkes M, Faletto MB, Blaisdell JA et coll. Cloning and expression of complementary DNAs for multiple members of the human cytochrome P450IIC subfamily. *Biochem* 1991;30:3247-3255.
17. Crespi CL, Miller VP. The R144C change in the CYP2C9*2 allele alters interaction of the cytochrome P450 with NADPH: cytochrome P450 oxidoreductase. *Pharmacogenetics* 1997;7:203-210.
18. Takanashi K, Tainaka H, Kobayashi K et coll. CYP2C9 Ile359 and Leu 359 variants: enzyme kinetic study with seven substrates. *Pharmacogenetics* 2000;10:95-104.
19. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM et coll. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002;287:1690-1698.
20. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:349-355.
21. Xie HG, Prasad HC, Kim RB et coll. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002;54:1257-1270.
22. Steward DJ, Haining RL, Henne KR et coll. Genetic association between sensitivity to warfarin and expression of CYP2C9*3. *Pharmacogenetics* 1997;7:361-367.
23. McCrea J, Cribb A, Rushmore T et coll. Phenotypic and genotypic investigations of a healthy volunteer deficient in the conversion of losartan to its active metabolite E-3174. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:348-352.
24. Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA et coll. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics* 1996;6:341-349.
25. Kidd RS, Straughn AB, Meyer MC et coll. Pharmacokinetics of chlorpheniramine, phenytoin, glipizide and nifedipine in an individual homozygous for the CYP2C9*3 allele. *Pharmacogenetics* 1999;9:71-80.
26. Tabrizi AR, McGrath SD, Blinder MA et coll. Extreme warfarin sensitivity in siblings associated with multiple cytochrome P450 polymorphisms. *American Journal of Hematology* 2001;67:144-146.
27. Shon JH, Yoon YR, Kim KA et coll. Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genetic polymorphisms on the disposition of and blood glucose lowering response to tolbutamide in humans. *Pharmacogenetics* 2002;12:111-119.
28. Yasar U, Eliasson E, Dahl ML et coll. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;254:628-631.
29. Stubbins MJ, Harries LW, Smith G et coll. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 1996;6:429-439.
30. Scordo MG, Aklilu E, Yasar U et coll. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:447-450.
31. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002;12:251-263.
32. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ et coll. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-719.
33. Kupfer A, Preisig R. Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug hydroxylation polymorphism in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1984;26:753-759.
34. Kupfer A, Desmond P, Patwardhan R et coll. Mephenytoin hydroxylation deficiency: kinetics after repeated doses. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:33-39.
35. Wedlund PJ, Aslanian WS, Jacqz E et coll. Phenotypic differences in mephenytoin pharmacokinetics in normal subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;234:662-669.
36. Wedlund PJ. The CYP2C19 enzyme polymorphism. *Pharmacology* 2000;61:174-183.
37. Desta Z, Zhao X, Shin JG et coll. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:913-958.
38. Evans DAP, Mahgoub A, Sloan TP et coll. A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. *J Med Genet* 1980;17:102-105.
39. Wuttke H, Rau T, Heide R et coll. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:429-437.
40. Griese EU, Zanger UM, Brudermanns U et coll. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. *Pharmacogenetics* 1998;8:15-26.
41. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S et coll. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997;60:284-295.
42. Lovlie R, Daly AK, Matre GE et coll. Polymorphisms in CYP2D6 duplication-negative individuals with the ultrarapid metabolizer phenotype: a role for the CYP2D6*35 allele in ultrarapid metabolism? *Pharmacogenetics* 2001;11:45-55.
43. Lessard E, Yessine MA, Hamelin BA et coll. Diphenhydramine alters the disposition of venlafaxine through inhibition of CYP2D6 activity in humans. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:175-184.
44. Khalifa M, Daleau P, Turgeon J. Mechanism of sodium channel block by venlafaxine in guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;291:280-284.
45. Guengerich FP, Hanna IH, Martin MV et coll. Role of glutamic acid 216 in cytochrome P450 2D6 substrate binding and catalysis. *Biochem* 2003;42:1245-1253.
46. Hiroi T, Imaoka S, Funae Y. Dopamine formation from tyramine by CYP2D6. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;249:838-843.
47. Miller GP, Hanna IH, Nishimura Y et coll. Oxidation of phenethylamine derivatives by cytochrome P450 2D6: the issue of substrate protonation in binding and catalysis. *Biochem* 2001;40:14215-14223.
48. Yu AM, Granvil CP, Haining RL et coll. The relative contribution of monoamine oxidase and the cytochrome P450 isozymes to the metabolic deamination of the trace amine tryptamine. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304:539-546.

49. Gonzalez FJ, Schmid BJ, Umeno M et coll. Human P450PCN1: sequence, chromosome localization and direct evidence through cDNA expression that P450PCN1 is nifedipine oxidase. *DNA* 1988;7:79-86.
50. Wilkinson GR. Cytochrome P4503A (CYP3A) metabolism: prediction of in vivo activity in humans. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1996;24:475-490.
51. Komori M, Nishio K, Kitada M et coll. Fetus-Specific expression of a form of cytochrome P-450 in human livers. *Biochem* 1990;29:4430-4433.
52. Schuetz JD, Kauma S, Guzelian PS. Identification of the fetal liver cytochrome CYP3A7 in human endometrium and placenta. *J Clin Invest* 1993;92:1018-1024.
53. Hashimoto H, Toide K, Kitamura R et coll. Gene structure of CYP3A4, an adult-specific form of cytochrome P450 in human livers, and its transcriptional control. *Eur J Biochem* 1993;218:585-595.
54. Kolars JC, Lown KS, Schmiedlin-Ren P et coll. CYP3A gene expression in human gut epithelium. *Pharmacogenetics* 1994;4:247-259.
55. Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999;39:1-17.
56. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:41-57.
57. Kuehl P, Zhang J, Lin Y et coll. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nature Genet* 2001;27:383-391.
58. Van Schaik RH, Van Der Heiden IP, Van Den Anker JN et coll. CYP3A5 variant allele frequencies in Dutch Caucasians. *Clinical Chemistry* 2002;48:1668-1671.
59. Fukuen S, Fukuda T, Maune H et coll. Novel detection assay by PCR-RFLP and frequency of the CYP3A5 SNPs, CYP3A5*3 and *6, in a Japanese population. *Pharmacogenetics* 2002;12:331-334.
60. Lin YS, Dowling AL, Quigley SD et coll. Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Mol Pharmacol* 2002;62:162-172.
61. Drolet B, Zhang S, Deschênes D et coll. Droperidol lengthens cardiac repolarization due to block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1597-1604.
62. Geelen P, Drolet B, Rail J et coll. Sildenafil (Viagra) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *Circulation* 2000;102:275-277.
63. Drolet B, Khalifa M, Daleau P et coll. Block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current by the prokinetic agent cisapride underlies drug-related lengthening of the QT interval. *Circulation* 1998;97:204-210.
64. Drolet B, Rousseau G, Daleau P et coll. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation* 2000;102:1883-1885.
65. Drolet B, Rousseau G, Daleau P et coll. Pimozide (Orap) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current in native cardiac myocytes. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2001;6:255-260.
66. Tsai WC, Tsai LM, Chen JH. Combined use of astemizole and ketoconazole resulting in torsades de pointes. *Journal of the Formosan Medical Association* 1997;96:144-146.
67. Piquette RK. Torsade de pointes induced by cisapride/clarithromycin interaction. *Ann Pharmacother* 1999;33:22-26.
68. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES et coll. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990;264:2788-2790.
69. Drolet B, Yang T, Daleau P et coll. Risperidone prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. In press 2002.
70. Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:285-307.
71. Bellamy WT. P-glycoproteins and multidrug resistance. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:161-183.
72. Kartner N, Riordan JR, Ling V. Cell surface P-glycoprotein associated with multidrug resistance in mammalian cell lines. *Science* 1983;221:1285-1288.
73. Fromm MF. The influence of MDR1 polymorphisms on p-glycoprotein expression and function in humans. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002;54:1295-1310.
74. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H et coll. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:7735-7738.
75. Nakamura Y, Ikeda S, Furukawa T et coll. Function of P-glycoprotein expressed in placenta and mole. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;235:849-853.
76. Wolf DC, Horwitz SB. P-glycoprotein transports corticosterone and is photoaffinity-labeled by the steroid. *International Journal of Cancer* 1992;52:141-146.
77. Ueda K, Okamura N, Hirai M et coll. Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone. *J Biol Chem* 1992;267:24248-24252.
78. Wachter VJ, Wu CY, Benet LZ. Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy. *Molecular Carcinogenesis* 1995;13:129-134.
79. Kim RB, Wandel C, Leake B et coll. Interrelationship between substrates and inhibitors of human CYP3A and P-glycoprotein. *Pharm Res* 1999;16:408-414.
80. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O et coll. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:3473-3478.
81. Kurata Y, Ieiri I, Kimura M et coll. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:209-219.
82. Yoon Y, Chun H, Kim E et coll. Genetic and environmental factors influencing on the disposition of digoxin: a population pharmacokinetic approach. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:P73 Abstract.
83. Ameyaw MM, Regateiro F, Li T et coll. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics* 2001;11:217-221.
84. Schaeffeler E, Eichelbaum M, Brinkmann U et coll. Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people. *Lancet* 2001;358:383-384.
85. Kim RB, Leake BF, Choo EF et coll. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:189-199.
86. Cascorbi I, Gerloff T, John A et coll. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:169-174.

L'importance clinique des interactions médicamenteuses reliées aux isoenzymes du cytochrome P450 : de la fiction à la réalité.

Dans la figure 1 à la page 89 du *Pharmactuel Vol. 36 No 2 Mars-Avril 2003*, des renseignements ont été inversés. Nous reproduisons ci-après la figure telle qu'elle aurait due apparaître. Nous nous excusons auprès des lecteurs pour les inconvénients que cette erreur a pu causer.

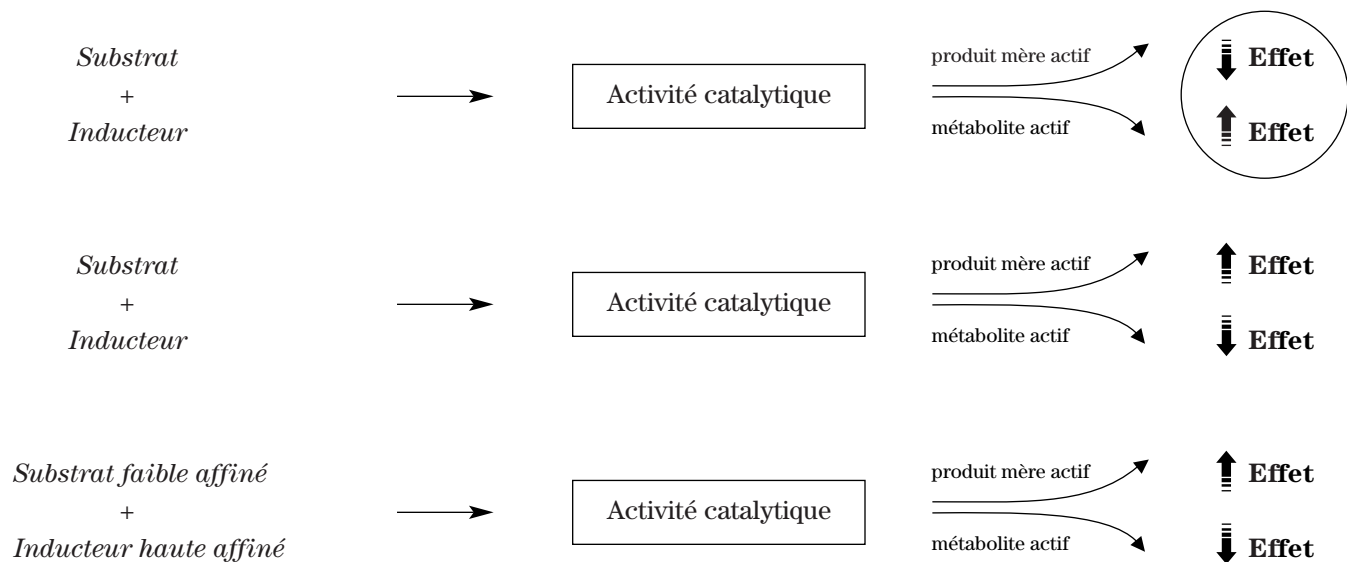


Figure 1. Schéma représentant les conséquences des interactions médicamenteuses sur l'effet pharmacologique suite à l'administration concomitante de médicaments pouvant affecter l'activité catalytique de la même isoenzyme.

Recommandations pour l'utilisation de la protéine C activée, Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, regroupement des pharmaciens en soins intensifs

David Williamson, B.Pharm., M.Sc, BCPS
Hôpital du Sacré-Cœur et Faculté de pharmacie,
Université de Montréal

Patrice Lamarre, B.Pharm., M.Sc.
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Mélanie Lacerte, B.Pharm., M.Sc.
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Geneviève Larouche, B.Pharm., M.Sc.
Centre hospitalier affilié universitaire de Québec,
Hôpital de l'Enfant-Jésus

Sylvie Bouchard, B.Pharm., M.Sc.
Centre hospitalier affilié universitaire de Québec,
Hôpital de l'Enfant-Jésus

Karina Gauthier, B.Pharm., M.Sc.
Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général
de Montréal

Martin Darveau, B.Pharm., M.Sc.
Cité de la Santé de Laval

Chantal Manoukian, B.Pharm., M.Sc.
Hôpital général juif Sir Mortimer B. Davis

Simon Ouellet, B.Pharm., M.Sc.
Centre hospitalier universitaire de Québec, Hôpital
Saint-François d'Assise

Anick Rioux, B.Pharm., M.Sc.
Centre hospitalier affilié universitaire de Québec,
Hôpital de l'Enfant-Jésus

Don-Kéléna Awissi, B.Pharm., M.Sc.
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Deborah Wiczorek
Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal
Victoria

Introduction

Il est vrai que «les temps ont changé»: de nos jours, les médicaments coûtent cher! Mais qu'en est-il du prix lorsque l'industrie pharmaceutique nous permet de soigner des pathologies jusqu'à maintenant sans traitement?

Le jeu en vaut-il la chandelle? C'est ce que le regroupement des pharmaciens en soins intensifs de l'A.P.E.S. s'est demandé au sujet de l'arrivée sur le marché de la drotrecogin alfa activée (Xigris^{MD}) dans le traitement du sepsis. Vous trouverez, dans les pages qui suivent, des éléments de réponse qui vous permettront d'approfondir votre réflexion à ce sujet.

Physiopathologie

Malgré l'avancement des traitements dans le secteur des soins intensifs au cours des dix dernières années, le sepsis sévère reste associé à un taux de mortalité élevé et engendre le décès de près d'une personne sur trois^{1,2}. Défini comme une réaction inflammatoire systémique associée à un phénomène infectieux et à des insuffisances organiques telles que le choc ou l'insuffisance rénale aiguë, le sepsis sévère peut mener à la défaillance multiorganique et à la mort³. Deux concepts indissociables expliquent en partie la physiopathologie du sepsis sévère: des déséquilibres de l'inflammation et de la coagulation^{1,2,4-6}.

La présence d'un pathogène (bactéries ou autres) dans le corps humain entraîne la libération de médiateurs de l'inflammation au site de l'infection. Lorsque ces cytokines inflammatoires (interleukines-1 et 6, TNF- α , etc.) entrent en contact avec l'endothélium des vaisseaux sanguins, elles entraînent l'activation du facteur tissulaire et le déclenchement de la cascade de coagulation. L'activation des facteurs V et VIII engendre la production de thrombine, de fibrine et finalement le dépôt de thrombi dans la microcirculation sanguine. Ces microthrombi sont responsables d'hypoperfusion et, par conséquent, de défaillances d'organes^{1,2,4-6}. La protéine C est un anticoagulant naturel synthétisé par le foie qui est activée au moment d'un état procoagulant. En cas de sepsis sévère, les dommages à l'endothélium engendrés par les médiateurs de l'inflammation ne permettent plus l'activation de la protéine C et un état procoagulant prévaut^{7,8}. L'observation d'une hausse de la mortalité associée à des taux sériques bas de protéine C est à l'origine d'études sur l'apport exogène de protéine C activée^{9,10}.

Pharmacologie de la drotrecogin alfa activée

La protéine C sous forme activée (drotrecogin alfa activée ou PCA) agit à trois niveaux. Tout d'abord, elle produit un effet anticoagulant en inhibant la formation de thrombine par l'inactivation des facteurs Va et VIIIa

de la cascade de coagulation. Deuxièmement, elle produit un effet profibrinolytique en inhibant l'activité de deux facteurs qui suppriment la fibrinolyse endogène: l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et l'inhibiteur du facteur activé par la thrombine (TAFI). Finalement, elle produit aussi un effet anti-inflammatoire en inhibant la production de cytokines et de thrombine, ce qui diminue l'adhésion des neutrophiles et la migration des polymorphonucléaires au site de l'inflammation^{3, 8, 11-14}.

Tableau I : *Pharmacocinétique de la drotrecogin alfa activée*^{12, 13, 14, 15}

	Volontaires sains	Adultes (sepsis)
Css (ng/mL)	72,4	53,7
Clp (L/h)	28,1	40
T _{1/2} plasm	0,852 heure	N.D.
T _{1/2} a	13 minutes	
T _{1/2} b	1,63 heure	

N.D. : non déterminé

Études cliniques

Lors d'études précliniques, la drotrecogin alfa (activée) a été associée à une réduction significative des niveaux plasmatiques de produits de dégradation de la fibrine (PDF ou d-dimères) et d'IL-6, qui sont respectivement des marqueurs de la coagulation et de l'inflammation¹⁶. Ces effets ont été observés principalement à une dose de 24 µg/kg/heure pendant 96 heures. Subséquemment, ce régime posologique a été analysé dans l'étude PROWESS. Cette étude a été menée afin d'évaluer l'impact de la drotrecogin alfa (activée) sur la mortalité à 28 jours et son innocuité dans le traitement du sepsis sévère³. Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu et contrôlée contre placebo réalisée entre juillet 1998 et juin 2000. Pour y être admissibles, les patients devaient répondre aux trois critères d'inclusion suivants: évidence d'une infection connue ou suspectée, un minimum de trois des quatre critères de définition d'une réaction inflammatoire systémique (SIRS) et l'atteinte d'au moins un organe depuis moins de 24 heures. De nombreux critères d'exclusion ont été retenus et ils seront énumérés plus loin.

Les patients ont été assignés à recevoir soit la drotrecogin alfa (activée) à une dose de 24 µg/kg/heure ou un placebo pour un total de 96 heures. Le traitement était interrompu 1 heure avant toute thérapie percutanée ou chirurgie et, s'il n'y avait pas de saignement, il était repris 1 heure et 12 heures après chaque intervention respective. La mortalité totale à 28 jours était le principal paramètre étudié. L'étude devait inclure 2 280 patients, mais a dû être suspendue prématuré-

ment à la suite d'une analyse intérimaire démontrant une réduction significative de la mortalité en faveur du groupe drotrecogin alfa (activée). Les analyses statistiques ne portaient que sur les patients ayant reçu un traitement.

Des 1 728 patients inclus dans l'étude, 38 (17 dans le groupe placebo et 21 dans le groupe de la drotrecogin alfa [activée]) n'ont pas été inclus dans l'analyse, soit parce qu'ils présentaient un critère d'exclusion, qu'ils étaient devenus moribonds avant l'administration du médicament ou que le consentement était retiré. Un total de 1 690 patients ont été inclus, 840 dans le groupe placebo et 850 dans le groupe de la drotrecogin alfa (activée). Les caractéristiques démographiques et la sévérité de la maladie étaient similaires dans les deux groupes. Au début de l'étude, 75 % des patients avaient au moins deux organes ou systèmes atteints. Les systèmes les plus fréquemment touchés étaient les poumons et l'abdomen. Une déficience en protéine C était présente chez 87,6 % des patients pour lesquels des niveaux ont été obtenus. Les marqueurs de la coagulation (niveau plasmatique de PDF) et de l'inflammation (niveau sérique d'IL-6) étaient accrus chez 99,7 % et 98,5 % des patients, respectivement.

La mortalité à 28 jours était de 30,8 % pour les patients du groupe placebo et de 24,7 % dans le groupe de drotrecogin alfa (activée). Il s'agit d'une réduction significative de 20 % du risque relatif ($p = 0,005$; IC 95 % 31 %-6 %) et d'une réduction de 6,1 % du risque absolu. Ainsi, pour sauver une vie à 28 jours, il faut traiter 16 patients. De plus, les résultats étaient semblables lorsque les patients étaient stratifiés selon l'âge et les niveaux de protéine C. Près de 70 sous-analyses stratifiant les patients selon les données démographiques, la sévérité de la maladie, le type d'infection et le degré d'atteinte des organes ont été effectuées malgré le fait que l'étude PROWESS n'avait pas la puissance statistique requise. Parmi ces sous-analyses, la stratification des résultats selon le score APACHE II retient particulièrement l'attention. Cet outil prédit essentiellement le taux de mortalité aux soins intensifs selon la sévérité de la maladie au premier jour d'admission. Dans l'étude PROWESS, les patients dans le premier et le deuxième quartiles (score APACHE II < 25) n'ont pas démontré une diminution significative de la mortalité tandis que pour les patients dont le score APACHE était ≥ 25 , on a observé une réduction de 13 % du risque absolu de mortalité avec la drotrecogin alfa (activée). Cette sous-analyse soulève une controverse quant au moyen choisi pour faire une sélection adéquate des patients pour qui l'administration de la drotrecogin alfa (activée) serait bénéfique puisque le score APACHE II n'est un qu'outil validé dans la littérature pour remplir cette fonction et n'est pas couramment utilisé dans nos centres¹⁴. Une

deuxième sous-analyse a stratifié les patients selon le nombre d'organes atteints³. Les patients avec un, deux, trois ou quatre organes atteints et plus ont démontré une diminution du risque absolu de mortalité de 2 %, 5 %, 8 % et 11 % respectivement, et ce, indépendamment du score APACHE II à l'admission.

Pour ce qui est de l'innocuité, une augmentation du risque de saignement majeur (saignement intracrânien, qui met la vie en danger, qui nécessite la transfusion de trois unités de sang deux journées consécutives ou qui est jugé sérieux par le chercheur) a été observée dans le groupe drotrecogin alfa (activée) (3,5 % vs 2,0 %; $p = 0,06$) pendant la période de perfusion du médicament. La différence entre les deux groupes à 28 jours n'est toutefois pas significative.

En résumé, il s'agit d'une étude importante puisque c'est la première étude démontrant une réduction significative de la mortalité dans le traitement du sepsis. Du point de vue clinique, l'étude a été bien menée. Elle était à répartition aléatoire, contrôlée contre placebo et à double insu. De plus, les deux groupes étudiés étaient similaires du point de vue de la sévérité de la maladie et des caractéristiques de base. Cependant, on peut reprocher à cette étude de ne pas avoir été analysée avec intention de traiter, mais étant donné que le nombre de patients exclus de l'analyse était faible, l'impact sur les données n'est probablement pas significatif. De plus, les critères d'exclusion étaient nombreux, rendant la sélection des patients très restrictive et diminuant ainsi la validité externe de l'étude. De nombreuses autres études sont présentement en cours afin d'évaluer, entre autres, les bénéfices de la drotrecogin alfa (activée) chez les patients à faible risque de mortalité (étude ADDRESS, qui sera complétée à l'été 2005) et l'effet de l'administration concomitante d'héparine à faible dose sur la mortalité (étude EXPRESS, qui sera complétée au printemps 2005). Enfin, une étude incluant près de 600 enfants (étude RESOLVE) est également en cours.

Controverses

L'étude PROWESS a sans aucun doute permis de prouver l'efficacité de la drotrecogin alfa (activée) mais, comme avec toute étude clinique, plusieurs questions quant à son utilisation clinique demeurent. Voici les principales questions qui entourent la drotrecogin alfa (activée).

Que fait-on si on dépasse le délai recommandé de 48 heures entre les défaillances organiques et l'administration du médicament?

Dans l'étude PROWESS, les patients qui répondaient aux critères d'inclusion devaient recevoir de la

drotrecogin alfa (activée) dans les 24 heures suivantes³. Donc, la méthodologie de PROWESS permettait une fenêtre maximale de 48 heures. Plus de 75 % des patients ont reçu le médicament dans les premières 24 heures. L'effet sur la mortalité a été maintenu durant l'intervalle de 48 heures¹⁷. Il n'y a pas eu de différence dans la mortalité chez les patients ayant reçu la drotrecogin alfa (activée) dans les premières 24 heures par rapport à ceux l'ayant reçu dans les 24 heures suivantes¹⁷. Dans cette même étude, le délai écoulé entre l'établissement de l'admissibilité du patient et l'administration du médicament variait de 17 à 53 heures, avec un délai moyen de 17 heures $\pm$ 9 heures^{15,18}. Ce critère de temps a été établi afin d'exclure les patients qui auraient une dysfonction d'organe non aiguë. Plus le temps avance, plus les phénomènes inflammatoires et les phénomènes de coagulation associés au sepsis peuvent s'aggraver. Si les dysfonctions d'organes sont consécutives au sepsis et qu'elles apparaissent dans la fenêtre maximale de 48 heures, la drotrecogin alfa (activée) peut être administrée. Toutefois, l'administration de la drotrecogin alfa activée au-delà de 48 heures ne devrait pas être un critère excluant l'administration du médicament puisque certains patients peuvent bénéficier de cette thérapie. Certains patients peuvent dépasser le délai recommandé de 48 heures pour diverses raisons, par exemple pour un transfert vers un autre centre hospitalier.

Peut-on réadministrer la drotrecogin alfa (activée) à un même patient qui développe un second épisode de sepsis sévère quelques semaines, quelques mois ou même quelques années plus tard?

Selon la monographie, la formation d'anticorps est de moins de 1 %¹¹. Dans une étude d'innocuité, la présence d'anticorps a été mesurée chez 53 des 90 sujets traités avec la drotrecogin alfa (activée) et a été détectée chez un seul sujet¹⁶. Ces anticorps ne neutralisent pas l'activité anticoagulante et n'ont pas été associés à un effet clinique néfaste. De plus, ils n'ont pas été détectables après un an. Dans l'étude PROWESS, des anticorps neutralisants n'ont été détectés chez aucun des patients aux jours 14 et 28 de l'étude³. Chez des sujets sains, l'administration de la drotrecogin alfa (activée) jusqu'à 6 fois n'a pas entraîné la formation d'anticorps¹¹. Il n'y pas de données publiées sur la réadministration de la drotrecogin alfa (activée) ni sur le délai acceptable entre deux administrations. De plus, les risques potentiels qui y sont associés demeurent inconnus. À ce moment, la réadministration chez un sujet ayant reçu antérieurement la PCA n'est pas recommandée. Seule une utilisation à grande échelle nous permettra de répondre à cette question.

Que fait-on si le patient a besoin d'une thérapie de remplacement rénal continu (CRRT)?

Pendant une CRRT, une héparinisation variant entre 250 et 1 000 unités/heure pour un PTT de 50 à 70 secondes s'avère nécessaire afin d'empêcher la coagulation du filtre²⁰. Il est contre-indiqué d'utiliser la PCA en cas d'administration concomitante d'héparine à plus de 15 000 unités par jour afin d'éviter les saignements². Il semble donc raisonnable de tenter une CRRT sans anticoagulation. Dans l'étude PROWESS, une héparinisation jusqu'à un maximum de 15 000 unités par jour était permise et un certain nombre de patients ont été sous CRRT³. Les détails de ce groupe de patients n'ont pas été publiés. Au moment de la coagulation du filtre, la décision d'ajouter de faibles doses d'héparine à la drotrecogin alfa (activée) devrait être soupesée versus l'arrêt complet.

Pour ce qui est de l'élimination de la drotrecogin alfa (activée) pendant une CRRT ou une hémodialyse, on croit qu'elle est minimale. Selon les principes de base sur la CRRT et l'hémodialyse, ce processus permet l'élimination de substances jusqu'à un poids moléculaire approximatif de 20 000 D et de 5 000 D respectivement^{21,22}. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses dans ces deux situations au moment de l'administration de la drotrecogin alfa activée.

Est-ce que l'héparine peut être administrée en concomitance à un patient recevant la PCA?

Tel que nous l'avons mentionné ci-haut, l'héparine à doses dites thromboprophylactiques était permise lors de l'étude PROWESS³. Des patients évalués dans cette étude, 75 % ont reçu de l'héparine^{14,23}. Il n'y a pas eu d'effet sur l'efficacité ni sur l'incidence de saignements sévères.

Tableau II : Influence de l'héparine sur la mortalité et les saignements sévères

Mortalité à 28 j ³	Saignements sévères ³
Avec héparine (< 15 000 u/j) = 24,9 %	Avec héparine (< 15 000 u/j) = 2,37 %
Sans héparine = 24 %	Sans héparine = 2,31 %

Tableau III : Héparine et saignements sévères

Groupe PCA (n = 850) Nombre (%) de saignements sévères			
Héparine	Nombre de patients	Durant perfusion (96 h)	28 j
Non	216	5 (2 %)	8 (4 %)
Oui	634	15 (2 %)	22 (3 %)

Cependant, l'étude PROWESS ne tenait pas compte de ce facteur (héparine ou non) dans le processus de

randomisation. Alors, l'analyse des données obtenues peut seulement conduire à des hypothèses d'efficacité maintenue de la PCA avec l'administration de l'héparine sans augmentation des effets indésirables. Ce concept d'utilisation concomitante d'héparine à faible dose et de PCA sera évalué dans une étude prospective (étude EXPRESS)¹⁴.

Que fait-on si les plaquettes sont ou chutent en bas de 30 000 x 10⁶/L?

Les patients ayant un niveau de plaquettes inférieur à 30 000 x 10⁶/L étaient exclus de l'étude PROWESS³. Cependant, lorsqu'ils étaient randomisés, les patients demeuraient dans l'étude même si les plaquettes chutaient en bas de 30 000 x 10⁶/L. Cela représente 34 patients au total dans les deux groupes de cette étude. Durant l'étude ENHANCE (étude ouverte en cours) une lettre a été envoyée aux chercheurs pour les aviser que le risque de saignement majeur (incluant les hémorragies intracrâniennes) et mineur augmente lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 30 000 x 10⁶/L, et ce, malgré un déficit plaquettaire corrigé par des transfusions¹⁴. Par contre, lorsque l'on examine la mortalité stratifiée selon la numération plaquettaire dans l'étude PROWESS, on constate que plus le nombre de plaquettes est bas (< 30 000 x 10⁶/L à 50 000 x 10⁶/L), plus l'effet sur la mortalité est marqué¹⁹. La thrombocytopénie est non seulement un des facteurs de risque pour les saignements, mais également un des signes d'une coagulation intravasculaire disséminée, condition pour laquelle la drotrecogin alfa (activée) pourrait être efficace étant donné son mécanisme d'action. La décision d'administrer la drotrecogin alfa (activée) devra se fonder sur une évaluation des bénéfices escomptés et des enjeux cliniques par rapport aux risques attendus. L'arrêt temporaire de la perfusion intraveineuse et l'administration de concentrés de plaquettes pourraient être envisagés si les bénéfices semblent supérieurs aux risques.

Considérations économiques

Quelques études ont évalué l'impact économique du traitement du sepsis sévère avec la drotrecogin alfa activée. Une analyse coût-efficacité a été utilisée dans une étude canadienne menée par Manns et ses collaborateurs²⁴. Les auteurs ont estimé qu'à partir des données de l'étude PROWESS, le montant par année de vie sauvée engendré par la drotrecogin alfa (activée) pouvait être acceptable du point de vue du système de santé. Toutefois, les résultats sont très divergents si l'on tient compte du risque relatif de mortalité analysé post-hoc par la FDA. Lorsque le calcul s'appuie sur les données de la FDA, il semblerait plus avantageux de restreindre la drotrecogin alfa (activée) aux patients

présentant une détérioration marquée de l'état de santé (score APACHE II ≥ 25) comparativement aux patients ayant une meilleure condition générale (score APACHE II ≤ 24) [voir Darveau M, Lachaine J. *Appréciation critique d'une analyse coût-efficacité : utilisation de la protéine C activée (drotrecogin alfa) pour le sepsis sévère. Pharmactuel 2003; 36 : 62-67*]. Dans une seconde étude, Angus et ses collaborateurs estimaient également que l'utilisation de la drotrecogin alfa (activée) chez les patients ayant un score APACHE II ≤ 24 ne serait pas favorable d'un point de vue pharmacoeconomique²⁵. De plus, le degré de défaillance multi-systémique aurait un impact sur l'analyse économique. Ainsi, selon l'étude de Betancourt et ses collaborateurs, le recours à la drotrecogin alfa (activée) devrait être limité aux patients ayant au moins deux organes atteints²⁶.

Critères d'utilisation

Les critères d'utilisation que nous employons actuellement proviennent essentiellement de ceux utilisés dans l'étude PROWESS³. Pour être inclus dans l'étude PROWESS, les patients devaient présenter un diagnostic de sepsis sévère défini comme étant une inflammation systémique consécutive à une infection avec évidence de dysfonction organique induite par le sepsis (dysfonction cardio-vasculaire, respiratoire, rénale, thrombocytopénie ou acidose métabolique avec élévation des concentrations sériques de l'acide lactique sérique). Dans cette étude, environ 75 % des patients avaient au moins deux organes défaillants. Il est à noter qu'après une analyse de sous-groupes, aucune diminution de la mortalité n'a été démontrée dans le groupe présentant une seule dysfonction organique; par contre, chez les patients ayant plus d'une défaillance organique, la différence pour la mortalité à 30 jours s'est avérée statistiquement significative, et c'est pourquoi nous recommandons d'utiliser la protéine C activée uniquement chez les patients présentant la défaillance de deux organes et plus.

Encore à la suite d'une analyse de sous-groupes, le score de sévérité APACHE II s'est révélé déterminant quant à l'efficacité du traitement. Les patients ayant des scores APACHE II inférieurs à 25 n'ont présenté aucune différence quant au risque de mortalité à 30 jours, alors que les patients avec des scores APACHE II supérieurs à 25 avaient un bénéfice statistiquement significatif. Il est certain que le calcul d'un score APACHE II peut être vu comme étant une tâche additionnelle pour des gens n'étant pas familiers avec le concept. Dans la monographie américaine du produit, le score APACHE II est un élément essentiel à son utilisation, alors que dans la monographie canadienne, il demeure une condition facultative. Nous recommandons donc l'utilisation d'un score APACHE II minimal de 25 en plus de la défail-

lance d'au moins deux organes pour les centres étant à l'aise avec le concept de score APACHE II, alors que la présence de la défaillance d'au moins deux organes sans calcul du score APACHE II semble une solution de rechange adéquate.

En résumé, il est recommandé que tout patient en sepsis sévère reçoive une perfusion de drotrecogin alfa activée s'il présente les critères figurant au tableau IV.

Tableau IV: Critères d'utilisation

1. Infection connue ou fortement suspectée définie comme :

- ☐ Cultures positives

Ou

Un des critères suivants :

- ☐ Globules blancs dans un site normalement stérile
- ☐ Perforation viscérale
- ☐ Évidence radiographique de pneumonie associée à une production de sputum purulent

Et

2. Trois signes ou plus d'évidence de SIRS (syndrome inflammatoire à réponse systémique). Les patients doivent répondre à trois des critères suivants ou plus :

- ☐ Température corporelle $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$
- ☐ Fréquence cardiaque (FC) 90 bts/min sauf chez les patients qui ont déjà une condition cardiaque préexistante pouvant accélérer la FC ou un traitement pharmacologique ralentissant la FC
- ☐ Fréquence respiratoire $> 20/\text{min}$ ou une $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ ou utilisation de ventilation mécanique pour une condition respiratoire aiguë
- ☐ Décompte de globules blancs $> 12\,000/\text{mm}^3$ ou $< 4\,000/\text{mm}^3$ ou une analyse différentielle démontrant plus de 10 % de neutrophiles immatures

Et

3. Au moins deux défaillances organiques. Le patient doit présenter au moins deux des critères suivants :

- ☐ Défaillance de la fonction cardio-vasculaire: Tension artérielle systolique (TAS) $< 90 \text{ mmHg}$ ou tension artérielle moyenne (TAM) $< 70 \text{ mmHg}$ pour au moins 1 heure malgré une ressuscitation liquidienne adéquate ou l'utilisation d'agents vasopresseurs
- ☐ Défaillance de la fonction rénale: Débit urinaire $> 0,5 \text{ mL/kg/heure}$ pour plus de 1 heure malgré une ressuscitation liquidienne adéquate
- ☐ Défaillance respiratoire : Ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$
- ☐ Défaillance hématologique : Décompte plaquettaire $< 80\,000/\text{mm}^3$
- ☐ Défaillance métabolique avec acidose lactique non expliquée ($\text{ph} < 7,3$ ou déficit de plus de $5,0 \text{ mmol}$ par litre avec lactate plasmatique supérieur à 1,5 fois la valeur maximale de l'intervalle standard)

Et

4.

- ☐ Un score APACHE II supérieur ou égal à 25 (facultatif)

Et

5.

- ☐ Aucune contre-indication absolue à la drotrecogin alfa

Critères d'exclusion

Les contre-indications absolues et relatives à l'utilisation de la drotrecogin alfa (activée) sont énumérées au tableau V. Dans l'étude PROWESS, plusieurs critères d'exclusion ont été retenus³. Ainsi, l'utilisation de la drotrecogin alfa (activée) était contre-indiquée en présence d'une condition qui augmentait le risque de saignements, d'une thrombocytopénie (numération de plaquettes < 30 000/mm³) ou d'une condition qui prédisposait à des troubles de coagulation. Plusieurs autres patients ont été exclus de l'étude: patients ayant subi une greffe pulmonaire, hépatique, pancréatique, intestinale ou de moelle osseuse; patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique nécessitant une dialyse; porteurs du VIH présentant une numération de CD4 ≤ 50/mm³; patients atteints d'hypertension portale, de jaunisse, de cirrhose, d'ascite chronique, de pancréatite aiguë (sans source d'infection établie); femmes enceintes ou qui allaitaient. L'innocuité et l'efficacité de la drotrecogin alfa (activée) n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans ni chez les patients pesant plus de 135 kg. Ces derniers auraient été exclus en raison des problèmes d'ordre logistique qui auraient été occasionnés par le ravitaillement de grandes quantités de drotrecogin alfa (activée) nécessaires pour ces patients¹⁴. Une étude clinique est en cours afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la drotrecogin alfa (activée) en pédiatrie²⁷.

Avec l'avènement de la drotrecogin alfa (activée) en pratique clinique, il faut se rappeler que les patients présentant un diagnostic de sepsis sévère constituent une population hétérogène. L'expertise qui sera acquise avec l'utilisation clinique de ce médicament permettra de mieux identifier les patients qui retireront le plus grand bénéfice de l'utilisation de la drotrecogin alfa (activée).

Populations spéciales

Parmi les critères d'exclusion de PROWESS, un âge inférieur à 18 ans ou un poids supérieur à 135 kg sont mentionnés. Devant l'impact de la drotrecogin alfa (activée) sur la mortalité à 28 jours dans l'étude PROWESS, la population pédiatrique ou les patients avec obésité morbide et sepsis sévère pourraient-ils bénéficier d'un tel traitement?

Pédiatrie

Plusieurs études ont démontré qu'il y a déplétion de la protéine C autant chez l'adulte qu'en pédiatrie avec sepsis et qu'il y a corrélation inversée entre, d'une part, le niveau de protéine C et, d'autre part, la mortalité et la

morbidité chez ces patients²⁸. De plus, la physiopathologie du sepsis sévère est similaire pour l'adulte et l'enfant²⁹.

Tableau V: Contre-indications absolues et relatives

CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES

Risque accru d'hémorragie qui pourrait être associée à une morbidité significative ou à une mortalité.

- Hémorragie interne active.
- Accident cérébrovasculaire hémorragique au cours des 3 derniers mois.
- Chirurgie intracrânienne ou rachidienne ou traumatisme crânien sévère ayant nécessité une hospitalisation au cours des 2 derniers mois.
- Traumatisme associé à un risque élevé d'hémorragie.
- Présence d'un cathéter épidural.
- Néoplasie intracrânienne, masse intracrânienne ou signe de hernie cérébrale.

CONTRE-INDICATIONS RELATIVES

Risque accru d'hémorragie

- Administration concomitante d'héparine à raison de 15 U/kg/h ou plus.
- Numération plaquettaire < 30 000/mm³, même si celle-ci augmente après transfusion.
- RNI > 3,0.
- Hémorragie gastro-intestinale au cours des 6 dernières semaines.
- Administration d'un traitement thrombolytique au cours des 3 derniers jours.
- Administration d'un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa ou d'un anticoagulant oral au cours des 7 derniers jours.
- Administration d'acide acétylsalicylique (> 650 mg/jour) ou d'un autre agent inhibiteur d'agrégation plaquettaire au cours des 7 derniers jours.
- Accident cérébrovasculaire ischémique au cours des 3 derniers mois.
- Malformation artérioveineuse intracrânienne ou anévrisme cérébral.
- Diathèse hémorragique connue.
- Maladie hépatique chronique et sévère.

Une étude ouverte chez les patients pédiatriques avec sepsis sévère, avec la même dose de drotrecogin alfa (activée) retrouvée dans l'étude PROWESS, démontra une pharmacocinétique et une pharmacodynamie comparables à ce qui est décrit chez l'adulte. L'innocuité du médicament chez l'enfant est similaire à celle observée chez l'adulte³⁰.

La drotrecogin alfa (activée) en pédiatrie devrait être utilisée chez les enfants avec sepsis sévère ayant un risque relatif de morbidité et de mortalité très élevé. Une étude présentement en cours depuis l'automne 2002 inclura 600 patients dans plus de 80 centres hospitaliers au cours des 3 prochaines années. C'est la plus grande étude à répartition aléatoire en soins intensifs pédiatriques jusqu'à maintenant. Seuls les enfants avec sepsis sévère, sous ventilation mécanique et vaso-

presseurs malgré ressuscitation liquidienne seront inclus dans l'étude.

Or, devant le manque de données définitives sur l'efficacité et l'innocuité de la drotrecogin alfa (activée) chez l'enfant, la décision de traiter doit être individualisée. Par exemple, la drotrecogin alfa (activée) pourrait avoir une place de choix dans la méningococcémie.

Obésité morbide

Une étude de phase 2 démontre que la clairance de la drotrecogin alfa (activée) augmente avec le poids^{12,16}. Un des critères d'exclusion de l'étude PROWESS était un poids supérieur à 135 kg, ce qui laisse les cliniciens dans l'incertitude sur la conduite à adopter. Plusieurs approches existent : la première consiste à limiter la dose à 3 240 µg/heure (soit 24 µg/kg/heure x 135 kg)¹⁵. Cette approche s'appuie sur le fait que la PCA possède un volume de distribution uniquement extracellulaire (environ 20 litres)¹²; en calculant la dose avec le poids réel (> 135 kg), on obtient des concentrations sériques trop élevées. La seconde approche consiste à utiliser le poids réel dans le calcul de la dose¹⁵. Elle s'appuie sur le fait que la clairance augmente avec le poids. Certains cliniciens utilisent un poids de dosage (c'est-à-dire le poids idéal plus 40 % du surplus de poids). Il n'existe pas de données soutenant ou défavorisant cette façon de faire. Les directives sur l'identification des patients et l'administration de protéine C activée humaine recombinante pour le traitement de la septicémie grave de Garber et ses collaborateurs suggèrent d'utiliser le poids réel dans le calcul de la dose à administrer¹⁹.

Finalement, la monographie ne recommande pas d'ajuster la dose en fonction des variations de poids (par exemple, un patient œdémateux)¹¹. Il est plus prudent chez les patients avec une grande variation de poids de mesurer le PTT et de surveiller les signes de saignements plus attentivement. Avec l'utilisation plus extensive de la drotrecogin alfa activée, nous aurons un jour ou l'autre des réponses à ces questions. Le critère de l'obésité n'est aucunement basé sur l'aspect physiologique du patient ou l'aspect sécuritaire de la molécule et n'est pas en soi une contre-indication à la drotrecogin alfa (activée).

Suivi clinique

La mesure de l'efficacité de la drotrecogin alfa passera par la maîtrise du sepsis. Le taux de globules blancs, la température corporelle, le rythme respiratoire, le rythme cardiaque, la tension artérielle, le suivi des PDF, l'atteinte des organes cibles ainsi que l'évolution globale du patient devront être suivis³¹.

En raison du mécanisme d'action de la drotrecogin alfa (activée), le patient doit être surveillé étroitement pour tout signe ou symptôme de saignement. Le patient doit subir un examen neurologique avant le début de la perfusion. Un suivi rigoureux de l'état neurologique et des signes vitaux durant la perfusion est également nécessaire. Tous les signes objectifs de saignement, tels un suintement au niveau d'un site d'insertion de cathéter ou de ponction veineuse, un saignement au site chirurgical, la présence de sang dans les selles, une hématurie, une diminution de l'hémoglobine ou de l'hématocrite et une hémoptysie, doivent être suivis. En présence de signes de saignement, la perfusion doit être immédiatement cessée et le médecin traitant avisé^{19,32}.

Il est également important de surveiller quotidiennement le RIN, l'aPTT et le décompte plaquettaire chez tous les patients atteints de sepsis sévère, mais particulièrement chez ceux recevant la drotrecogin alfa activée. La mesure de ces paramètres permet l'évaluation clinique du patient et l'évaluation du risque de saignement. Le suivi de l'aPTT nécessite une précaution particulière chez les patients recevant la drotrecogin alfa. En effet, une augmentation de l'aPTT peut être due à une coagulopathie sous-jacente ou à l'effet pharmacologique de la drotrecogin alfa (activée). Il est recommandé d'attendre 30 minutes entre le prélèvement d'un échantillon sanguin et la mesure de l'aPTT pour réduire au minimum l'effet de la drotrecogin alfa (activée). Ce délai permet aux protéases endogènes de dégrader la protéine C activée et élimine ainsi son effet pharmacologique^{19,32}.

Il est recommandé de cesser temporairement la perfusion de drotrecogin alfa (activée) au moment de procédures invasives. Le tableau VI mentionne les conduites recommandées au moment de diverses procédures^{19,32}. Lorsque la perfusion doit être arrêtée, la durée pendant laquelle elle sera interrompue sera ajoutée à la fin de la perfusion, de sorte que la durée totale de la perfusion soit de 96 heures¹¹.

Interactions médicamenteuses

Jusqu'à présent, aucune étude n'a été réalisée concernant les interactions médicamenteuses. Par contre, il est recommandé d'éviter tout médicament affectant la coagulation sanguine. Dans l'étude PROWESS, environ les deux tiers des patients recevaient de l'héparine non fractionnée à dose prophylactique et cela ne semblait pas affecter la sécurité. Il est donc possible d'administrer de l'héparine non fractionnée à une dose prophylactique (jusqu'à 15 000 unités par jour) en concomitance avec la drotrecogin alfa (activée)^{19,32,33}. De plus, dans l'étude PROWESS, l'utilisation concomitante ou récente de doses thérapeutiques d'héparine non fractionnée et d'héparine de faible poids moléculaire, de warfarine, d'inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa, de thromboly-

Tableau VI : Conduite recommandée au moment de diverses procédures chez les patients recevant une perfusion de drotrecogin alfa

Procédure	Recommandation
Procédures invasives	
Cathéter épidural	Ne pas utiliser lorsque cathéter en place. Attendre 12 heures après le retrait avant de débiter la perfusion.
Chirurgie majeure	Arrêt de la perfusion 2 heures avant la procédure et reprendre 12 heures après, si absence de signe de saignement.
Autres procédures	
Cathéter veineux central, insertion d'un Swan Ganz (jugulaire ou sous-clavière)	Arrêt de la perfusion 2 heures avant la procédure (sauf si urgence) et reprendre 2 heures après, si absence de saignement.
Drain thoracique ou thoracocentèse	
Drainage percutané	
Néphrostomie	
Paracentèse	
Ponction lombaire	
Ponction des sinus	
Trachéostomie	
Cathéter veineux fémoral	Arrêt de la perfusion 2 heures avant la procédure et reprendre
Changement de trachéostomie	immédiatement après, si absence de saignement.
Changement de tube endotrachéal	
Ligne artérielle	

tiques, d'acide acétylsalicylique (> 650 mg/jour), d'antithrombine III et de drotrecogin alfa (activée) constituait un critère d'exclusion. Les médicaments qui altèrent l'hémostase devraient être évités, compte tenu du mécanisme d'action de la drotrecogin alfa (activée) et du risque de saignement relié à son utilisation.

Formulation, entreposage et stabilité

La drotrecogin alfa (activée) est disponible sous forme de poudre lyophilisée en fiole de 5 mg et de 20 mg. Les fioles doivent être conservées au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et protégées de la lumière. Étant donné qu'elles ne contiennent aucun agent de conservation, les solutions intraveineuses doivent être préparées immédiatement après la reconstitution des fioles. Une fiole reconstituée mais non utilisée pourra être conservée à la température ambiante pendant une période maximale de 3 heures. Les solutions intraveineuses une fois préparées sont stables à la température ambiante pendant 14 heures. Si elles ne sont pas administrées immédiatement, elles peuvent être conservées au réfrigérateur pendant une période ne dépassant pas 12 heures. L'intervalle total comprenant la préparation, la réfrigération et l'administration ne devrait cependant pas dépasser 24 heures. Il n'est pas nécessaire de protéger les solutions de la lumière à moins qu'elles ne soient exposées aux rayons directs du soleil¹¹.

Préparation et administration

Le régime d'administration recommandé pour la drotrecogin alfa (activée) est de 24 mcg/kg/h en perfusion continue pour une durée de 96 heures. La dose doit être calculée à partir du poids actuel du patient.

Afin de minimiser les pertes, il sera important d'utiliser un tableau posologique utilisant des concentrations fixes (100 et 200 mcg/mL), basé sur le poids du patient mais proposant différents intervalles de dosage¹⁸. Par exemple, pour un patient de 70 kg, on pourra préparer une solution de 200 mcg/mL et le donner à 8,4 mL/h sur 12 heures, alors que pour un patient de 120 kg, on préparerait une solution de 200 mcg/mL à 14,4 mL/h sur 7 heures. Il est également plus économique d'utiliser des fioles de 5 mg plutôt que de 20 mg¹⁸. Une fois la dose calculée pour le patient, on reconstituera les fioles de 5 mg et de 20 mg nécessaires à la préparation avec respectivement 2,5 mL et 10 mL d'eau stérile pour injection. La concentration de la fiole diluée sera alors d'environ 2 mg/mL de drotrecogin alfa (activée). La solution intraveineuse devra par la suite être préparée dans un sac de 100 mL de chlorure de sodium 0,9 % pour une concentration finale de 100 ou 200 mcg/mL¹¹. La stabilité de solutions plus diluées ou plus concentrées n'a pas été étudiée¹⁸. Comme la drotrecogin alfa (activée) est une glycoprotéine, il faut éviter une agitation excessive au moment de sa préparation et de sa manipulation pour ne pas dénaturer le produit.

La restriction hydrique et la restriction sodique sont des problématiques couramment rencontrées chez les patients aux soins intensifs. Afin de minimiser l'apport liquidien, on suggère d'utiliser une concentration plus élevée, soit 200 mcg/mL, lorsque le médicament est administré au moyen d'une pompe volumétrique. Il est toutefois possible d'administrer des concentrations allant jusqu'à 1 000 mcg/mL à l'aide d'un pousse-seringue. Les fioles de 5 mg et de 20 mg contiennent respectivement 40,3 mg et 158,1 mg de chlorure de sodium. Étant donné qu'aucune stabilité dans le

dextrose n'est disponible, il est recommandé dans ces cas également d'utiliser la concentration la plus élevée préparée dans du chlorure de sodium¹⁸.

Aucune étude de compatibilité n'a été effectuée avec la drotrecogin alfa (activée), ce qui explique pourquoi elle doit être administrée dans une voie intraveineuse réservée. Les seules solutions pouvant être coadministrées avec ce médicament sont celles de chlorure de sodium 0,9 %, de lactate Ringer et de dextrose contenant jusqu'à 40 mEq/L de chlorure de potassium¹¹.

Disponibilité

Afin de réduire les effets néfastes pouvant découler d'une erreur de préparation et de minimiser les pertes et les problèmes de stabilité, nous croyons qu'il est primordial que la drotrecogin alfa (activée) soit préparée par le département de pharmacie. C'est pourquoi, selon les milieux de pratique, la région et la disponibilité des pharmaciens de garde, chaque centre hospitalier se doit d'établir des règles strictes quant à la répartition du médicament dans une même région (c'est-à-dire conserver suffisamment de fioles dans chaque centre hospitalier d'une même région au lieu d'avoir une disponibilité dans un seul centre hospitalier en région), à la disponibilité du produit (c'est-à-dire disponible dans le réfrigérateur de l'armoire de nuit ou non), au moment du début du traitement (durant les heures d'ouverture de la pharmacie ou à n'importe quel moment de la journée) ainsi qu'au contrôle de la prescription, par exemple au moyen d'une feuille d'ordonnance normalisée.

Conclusion

À la lumière du présent texte, on peut constater que la protéine C semble prometteuse dans le traitement du sepsis. Nous, les membres du regroupement, pensons que le coût d'un médicament ne doit pas être un facteur limitant dans notre décision de l'introduire dans notre formulaire d'établissement. Si le médicament répond à un besoin et que le patient présente les critères d'indication retrouvés dans la littérature, alors l'emploi du médicament est justifié.

D'un point de vue tant clinique qu'administratif, il est souhaitable de faire 20 cas par année, mais 20 vrais cas, plutôt que seulement 5 dont 3 ne correspondent pas aux critères de départ.

Pour toute correspondance :

David Williamson

Hôpital du Sacré-Cœur

5400, boulevard Gouin Ouest

Montréal (Québec) H4J 1C5

Courriel: david.williamson@umontreal.ca

Références

1. Jacobi J. Sepsis: A frequent, life-threatening syndrome. *Pharmacotherapy* 2002;22:169S-181S.
2. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *NEJM* 1999;340:207-14.
3. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et coll. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
4. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
5. Esmon CT. Inflammation and thrombosis mutual regulation by protein C. *The immunologist* 1998;62:84-9.
6. Vincent JL. Microvascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Crit Care Med* 2001;5(suppl 2):S1-5.
7. Esmon CT. The normal role of activated protein C in maintaining homeostasis and its relevance to critical illness. *Crit Care Med* 2001;5(suppl 2):S7-12.
8. Esmon C. The protein C pathway. *Crit Care Med* 2000;28:S44-48.
9. Fisher CJ, Yan SB. Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. *Crit Care Med* 2000;28:S49-56.
10. Yan BS, Helterbrand JD, Hartman DL et coll. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *CHEST* 2001;120:915-22.
11. Eli Lilly. Monographie du Xigris, drotrecogin alfa activée. 2003.
12. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Drotrecogin alfa (activated). *Drugs* 2002;62:617-30.
13. Bearden DT, Garvin CG. Recombinant human activated protein C for use in severe sepsis. *Ann Pharmacother* 2002;36:1424-9.
14. Rudis MI, Fish DN. Pharmacology, clinical efficacy, and safety of drotrecogin alfa (activated). *Pharmacotherapy* 2002;22:182S-195S.
15. Olsen KM, Martin SJ. Pharmacokinetics and clinical use of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis. *Pharmacotherapy* 2002;22:196S-205S.
16. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ et coll. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:2051-9.
17. Hassan E, Mann HJ. Current issues regarding the use of drotrecogin alfa (activated). *Pharmacotherapy* 2002;22(12):206S-215S.
18. Cohen H, Welage LS. Strategies to optimize drotrecogin alfa (activated) use: guidelines and therapeutic controversies. *Pharmacotherapy* 2002;22:223S-235S.
19. Garber G, Gibney RT, Light B et coll. Guidance on patient identification and administration of recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis. *Can J Infect Dis* 2002;13:361-372.
20. Leblanc M, Cardinal J, Ethier J et coll. Cahier de néphrologie pour les résidents du tronc commun en médecine. Université de Montréal. 2001-2002.
21. Forni LG, Hilton PJ. Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Engl J Med* 1997;336(18):1303-1309.
22. Pastan S, Bailey J. Dialysis Therapy. *N Engl J Med* 1998;338(20):1428-1437.
23. Davidson BL, Geerts WH, Lensing AWA. Low dose heparin for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347(13):1036-1037.
24. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An Economic Evaluation Of Activated Protein C Treatment For Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:993-1000.
25. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Ely W et coll. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1-11.
26. Betancourt M, McKinnon PS, Devlin JW et coll. Impact of the number of failed organs on the cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated). *Int Care Med* 2002;28(suppl 1):A 621:S160.
27. U.S. Food and Drug Administration. Lettre d'approbation. Page du « Centre for Biologics Evaluation and Research ». www.fda.gov/cber/approvaltr/droteli112101L.htm (site visité le 14 février 2002).
28. Dhainaut JF. Introduction: rationale for using drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis. *Am J Surg* 2002;184(suppl 6A):5S-10S.
29. Morris PE, Light RB, Garber GE. Identifying patients with severe sepsis who should not be treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Surg* 2002;184(suppl 6A):19S-24S.
30. Giroir B. Baseline disease characteristics, pharmacodynamics, and pharmacokinetics in pediatric severe sepsis patients in the open-label trial of drotrecogin alfa (activated) [abstract]. *Crit Care Med* 2002;30(2):493.
31. Larouche G. La protéine C activée recombinante : le drotrecogin alfa. *Québec Pharmacie* 2001; 48 : 792-7.
32. Darveau M, Lachaine J. Appréciation critique d'une analyse coût-efficacité : utilisation de la protéine C activée (drotrecogin alfa) pour le sepsis sévère. *Pharmactuel* 2003; 36: 62-67.
33. Laterre, PF, Heiselman DO. Management of patient with severe sepsis, treated by drotrecogin alfa (activated). *Am J Surg* 2002;184(suppl 6A):5S-10S.
34. Cada DJ et coll. Drotrecogin alfa. *Hospital Pharmacy* vol. 37, no. 5, p. 511-20.

Les étudiants en pharmacie: un secret trop bien gardé?

France Boulet, M.Sc. (pharmacie d'hôpital), M.B.A., chef du département de pharmacie

Stéphanie Guénette, étudiante en pharmacie

Centre hospitalier de Verdun

Résumé

Le présent article vise à partager notre expérience à la suite de l'embauche d'une étudiante en pharmacie de 3^e année. Engagée dans un contexte de pénurie, cette étudiante se verra attribuer des tâches ressemblant à des mini-projets de résidents et non pas à des fonctions d'assistante technique.

Un secret à partager?

Mise en contexte par le chef du département

Vous le savez! Vous le vivez même sûrement: la pénurie de pharmaciens sévit partout, dans toutes les régions du Québec. Le Centre hospitalier de Verdun, un établissement de soins généraux et spécialisés de 330 lits, n'allait pas y échapper.

Notre département de pharmacie «devrait» être composé de 11 pharmaciens et de 10 assistants techniques en pharmacie. À l'automne 2001, deux postes permanents à temps complet et deux congés de maternité n'étaient toujours pas comblés.

En outre, précisons que le département de pharmacie était au cœur d'un projet de réaménagement de l'espace physique, et ce, en prévision de l'implantation d'un système de distribution unidose automatisé à l'automne 2002, puis d'un service centralisé d'addition aux solutés (S.C.A.S.) au printemps 2003.

Par conséquent, le manque d'effectifs pharmaciens allait considérablement ralentir notre implication clinique, ainsi que le développement et la mise à jour de certains outils cliniques. Que faire? Alors a germé l'idée d'embaucher un étudiant en pharmacie qui saurait nous seconder. De fait, en plus de nous permettre d'obtenir une aide précieuse, la perspective de publiciser le rôle du pharmacien en établissement de santé auprès de nos étudiants de 3^e année semblait être un investissement à moyen terme fort intéressant.

Le modèle envisagé était simple: recréer le cadre de supervision de mini-projets tel qu'il est vécu au cours de la maîtrise en pharmacie d'hôpital. De là, le chef du département de pharmacie a consulté les pharmaciens afin d'élaborer une liste de projets auxquels un étudiant en pharmacie pourrait participer. Par la suite, nous avons créé le titre d'emploi d'étudiant en pharmacie en

octroyant l'échelon supérieur d'un assistant technique en pharmacie.

Le département de pharmacie, tout comme la direction des soins infirmiers d'ailleurs, allaient tirer parti de la présence de cette nouvelle recrue!

Le point de vue de l'étudiante

Depuis novembre 2001, j'ai un emploi pas du tout comme les autres étudiants en pharmacie. Ma tâche ne consiste pas à informatiser des prescriptions ni à compter des pilules, mais plutôt à soutenir l'équipe de pharmaciens du Centre hospitalier de Verdun par l'entremise du développement d'outils cliniques.

Tout d'abord, en ce qui concerne mon cheminement professionnel, il s'apparente à celui de la majorité des étudiants en pharmacie. J'ai effectivement débuté dans le domaine comme assistante technique dans une pharmacie communautaire. J'ai appris à utiliser un système informatique, à lire des prescriptions et à conseiller les patients. J'ai eu l'occasion de me familiariser avec le milieu hospitalier dès la deuxième année. J'ai travaillé tout l'été au Centre hospitalier de Granby, encore une fois comme assistante technique. Il m'a toutefois été possible de constater à quel point le milieu hospitalier est stimulant et diversifié. Il est vrai que ce milieu est souvent moins connu des étudiants puisque la majorité le fréquente seulement dans le cadre du stage de l'Ordre. Le milieu communautaire est souvent plus attrayant puisqu'il permet d'intégrer ce que nous apprenons dans nos cours de pharmacothérapie et d'avoir un contact avec les patients. À l'opposé, à l'hôpital, les emplois d'étudiant consistent souvent à exécuter exclusivement des tâches techniques, et les étudiants sont souvent confinés à l'intérieur des quatre murs de la pharmacie... dans le sous-sol. Enfin, c'était le cas jusqu'à maintenant.

Lorsque M^{me} Boulet m'a exposé son projet pour un étudiant en pharmacie, je ne pouvais certes pas refuser ce défi. Elle m'offrait la possibilité d'intégrer l'équipe de pharmaciens du Centre hospitalier de Verdun afin de les soutenir dans leur pratique clinique, et ce, en collaborant avec eux au développement d'outils. Ce type d'emploi avait tout pour plaire à un étudiant qui désire aller plus loin dans son apprentissage, tout en lui permettant de gérer son emploi du temps et son travail. On m'a très bien accueillie, même si l'adaptation a été un peu

Figure 1 : Une portion du tableau de compatibilité

Tableau de compatibilité des médicaments injectables

Légende : Chiffre suivi de (D5) : les 2 médicaments sont compatibles ou incompatibles en Y si et seulement s'ils sont dilués avec du dextrose 5 % dans l'eau
(NS) : les 2 médicaments sont compatibles ou incompatibles en Y si et seulement s'ils sont dilués avec du normal salin
(XH) : les 2 médicaments sont compatibles en Y pour une durée maximale de X heure(s)

N.B. Les chiffres de 41 à 58 font référence au tableau de compatibilité des médicaments utilisés spécifiquement aux soins intensifs et à l'urgence.

	Compatible (Y)	Incompatible
1. Aminophylline	8 – 17 – 21 – 22 – 26 – 33 – 35 – 45 – 48 – 52 – 53 – 55 – 56(1H)	2 – 3 – 6 – 9 – 11 – 12 – 13 – 23 – 25 – 31 – 34 – 41 – 43
2. Ampicilline	4(NS) – 21 – 22 – 23 – 24 – 25 – 30 – 32 – 33 – 45 – 48 – 52 – 56(1H)	1 – 3 – 4(D5) – 11 – 12 – 17 – 19 – 28 – 40 – 46 – 51
3. Calcium (chlorure)	43 – 46 – 52	1 – 2 – 37 – 39 – 56
4. Calcium (gluconate)	2 (NS) – 5 – 6 – 12 – 21 – 22 – 33 – 43 – 45 – 46 – 48 – 51 – 56(1H)	2 (D5) – 13 – 17 – 27 – 28 – 31
5. *Céfazoline (Ancef, Kefzol)	4 – 17 – 21 – 23 – 24 – 25 – 30 – 35 – 41(NS) – 42 – 45 – 48 – 49 – 51 – 52 – 55 56(1H)	19 – 41(D5)
6. Céfépime (Maxipime)	4 – 17 – 18 – 22 – 27 – 29 – 35 – 37 – 38	1 – 11 – 12 – 19 – 20 – 24 – 25 – 28 – 39 – 43 – 44 – 45 – 52

Exemple : Le chlorure de calcium est-il compatible avec l'ampicilline?

1. Identifier le chlorure de calcium dans la colonne de gauche (ligne n° 3).
2. Identifier l'ampicilline dans la colonne de gauche (n° 2).
3. Vérifier la ligne de chlorure de calcium afin de voir si l'ampicilline (n° 2) figure parmi les médicaments compatibles ou incompatibles.
4. On constate que « 2 » (ampicilline) est incompatible avec le chlorure de calcium.

difficile compte tenu que mes disponibilités se limitaient aux fins de semaine alors que les pharmaciens y sont en nombre réduit. Heureusement, on m'a rapidement attribué un pigeonier et une adresse de courriel qui m'ont permis de communiquer adéquatement avec les différents pharmaciens responsables de mes projets. De plus, je reçois le courrier au même titre que les autres pharmaciens, ce qui me permet de me sentir comme un membre à part entière de l'équipe. J'ai également la chance d'être invitée à tous les événements auxquels sont conviés les pharmaciens ainsi que de participer aux réunions de département lorsque mon horaire le permet.

En ce qui concerne l'organisation de mon travail, c'est assez simple. J'ai toujours une liste de projets pour lesquels M^{me} Boulet établit un ordre de priorité, et un pharmacien est responsable de chaque projet. Ainsi, je sais à qui m'adresser pour la validation de mon travail. Enfin, tous les membres de l'équipe sont disponibles pour répondre à mes questions et ils me sont d'une aide précieuse.

Les projets

La mise à jour du formulaire thérapeutique

Le premier projet sur lequel j'ai travaillé était le formulaire thérapeutique. Les objectifs étaient de mettre à jour le formulaire actuel et de l'adapter afin qu'il ne serve plus exclusivement à justifier le budget médicamenteux, mais bien qu'il devienne un outil de travail auquel les professionnels de l'hôpital pourraient se référer dans leur pratique quotidienne. Afin d'y parvenir,

j'ai d'abord révisé méticuleusement chaque médicament afin que toutes les informations pertinentes soient présentes et exactes (nom générique et commercial, coût/unité, forme pharmaceutique). De plus, j'ai relu tous les procès-verbaux du comité de pharmacologie afin d'identifier les médicaments ayant été retirés et ajoutés au cours des dernières années. Dans le but d'éviter que la mise à jour du formulaire ne devienne trop ennuyante, j'ai entamé d'autres projets en même temps. En fait, j'essaie toujours d'avoir un projet prioritaire et quelques autres projets qui me permettent de diversifier mon travail. J'ai donc entrepris le ménage du centre d'information pharmaceutique et l'élaboration d'un tableau d'interactions avec les antinéoplasiques.

Après plusieurs mois de travail, nous avons terminé la mise à jour de la section médicaments du formulaire. Le lancement du nouveau formulaire a eu lieu le 23 janvier dernier. À présent, je vais consacrer mon temps au développement de la section clinique du formulaire qui comprendra des tableaux comparatifs par classe de médicaments, des nomogrammes, des tableaux des substrats, inhibiteurs et inducteurs des différents cytochromes P450, un tableau des antibiotiques à prendre à jeun ou avec nourriture, etc. Nous développons ces outils cliniques en collaboration avec les pharmaciens et les soins infirmiers, et ce, afin que les informations de base puissent être facilement accessibles à l'ensemble des professionnels de la santé. Ainsi, les questions acheminées au pharmacien seront plus complexes et feront davantage appel à son expertise.

Tableau de compatibilité pour les médicaments injectables

Ensuite, je me suis attaquée à un projet d'envergure, soit un tableau de compatibilité IV pour les médicaments qui sont administrés en dérivé dans les unités de soins. M^{me} Josée Levert, infirmière clinicienne, a tout d'abord consulté chaque unité de soins afin d'établir la liste des médicaments qui devaient apparaître dans notre tableau. Nous avons obtenu une liste d'environ 60 produits, dont une vingtaine utilisés presque exclusivement aux soins intensifs et à l'urgence, d'où l'idée de faire deux tableaux distincts. Lorsque j'ai commencé à compiler les données, j'ai constaté que non seulement un tableau de 40 x 40, c'était vraiment « gros », mais aussi que plusieurs cases demeuraient vides en raison du manque d'informations concernant certains produits. Dans le but de remédier à ces problèmes, M^{me} Boulet, M^{me} Levert et moi-même avons opté pour une disposition différente avec un système d'attribution de chiffre pour chacun des médicaments. À la suite de la publication en septembre dernier, nous avons été ravies de constater que les infirmières avaient de la facilité à utiliser le tableau sous cette forme, une fois que le concept leur avait été expliqué. La figure 1 illustre une portion du tableau maintenant affiché dans les unités de soins.

Tableau I : Outils standardisés – Clinique de diabète

- Tableau du niveau de contrôle du diabète selon les valeurs de glycémie et de HbA1c
- Tableau de comparaison des médicaments per os pour le traitement du diabète de type II
- Schéma et image des organes représentant les sites d'action des médicaments pour le diabète
- Courbes illustrant l'action des différents types d'insuline pendant la journée
- Tableau des facteurs modifiant l'absorption de l'insuline
- Le code médicament avec des exemples de produits
- Tableaux regroupant les médicaments en vente libre et les produits naturels pouvant influencer la glycémie
- Tableau des interactions médicamenteuses
- Section complète sur les signes et symptômes et le traitement de l'hypoglycémie
- Conseils pour les soins des pieds
- Tableau concernant le suivi à effectuer afin de prévenir et/ou d'identifier la présence de complications micro et macrovasculaires
- Section sur la consommation d'alcool et son influence sur la glycémie

Développement et structure d'outils pour la clinique de diabète

Pour la clinique de médecine de jour, tous les pharmaciens sont susceptibles d'être appelés à établir l'histoire médicamenteuse de patients diabétiques et à leur

prodiguer les conseils adéquats concernant leur pharmacothérapie. Cependant, un outil standard était nécessaire, et ce, afin d'assurer une uniformité de service. J'ai travaillé en collaboration avec M^{me} Diane Poirier, pharmacienne, à l'élaboration d'une procédure et au développement d'outils cliniques qui permettent au pharmacien d'avoir accès rapidement à toute l'information nécessaire à l'intérieur d'un même cartable. Ces outils, énumérés dans le tableau I, ont été conçus sous forme de tableaux, de schémas ou de textes à consultation rapide. Certains documents, comme celui portant sur le traitement de l'hypoglycémie et sur les soins des pieds, ont été conçus de manière à pouvoir être remis aux patients.

Autres projets

Au cours de la dernière année, j'ai travaillé à plusieurs projets qui sont énumérés dans le tableau II. J'ai développé des outils cliniques et j'ai également consacré du temps à des projets de nature administrative. En plus de travailler avec les pharmaciens, cet emploi m'a permis de collaborer avec d'autres professionnelles de la santé, soit les infirmières cliniciennes. Tous ces projets m'ont permis non seulement de mettre en application certaines notions apprises à l'université, mais surtout de goûter au quotidien d'un pharmacien en établissement de santé.

Tableau II : Liste des projets élaborés ou en cours

- Mise à jour du tableau de compatibilité
- Mise à jour et maintien du centre d'information
- Aide pour la recherche de questions
- Développement et structure d'outils pour la clinique de diabète
- Développement et structure d'outils pour la clinique d'hépatite C
- Développement des principales interactions avec les anti-neoplasiques
- RUM sur le pantoprazole
- Compilation de diverses statistiques
- Collaboration aux activités de gestion des risques
- Élaboration d'une procédure des antidotes
- Mise à jour et développement d'un nouveau formulaire thérapeutique
- Rédaction d'un bulletin d'information destiné au personnel infirmier
- Mise à jour des recettes de préparations magistrales
- Participation aux réunions scientifiques et aux réunions de département

Discussion

Bien sûr, je ne vous décrirai pas les détails de tous les projets auxquels j'ai travaillé. En fait, ce qui est

intéressant de constater, c'est que chaque projet a contribué à parfaire ma formation.

Par exemple, lors de la mise à jour du formulaire, j'ai dû lire les procès-verbaux du comité de pharmacologie. Évidemment, la lecture des procès-verbaux peut sembler terriblement ennuyante! Je vous mentirais si j'affirmais les avoir trouvés aussi palpitants qu'un roman de Chrystine Brouillet, mais j'ai eu la possibilité d'explorer une autre facette de la pharmacie.

En effet, au cours de notre baccalauréat, nous mettons en pratique rapidement nos cours de pharmacothérapie, de pharmacologie et de démarche pharmaceutique, mais il en va tout autrement pour les concepts vus dans les cours de législation et de pharmacie, de systèmes et de services de santé. Par contre, lorsqu'on se retrouve devant des procès-verbaux, on réalise l'importance qu'occupe le comité de pharmacologie dans un hôpital et la rigueur qui se cache derrière l'acceptation ou le refus d'un médicament sur le formulaire. De plus, j'ai constaté que les pharmaciens étaient sollicités pour faire l'évaluation des nouveaux médicaments et la révision des différentes classes.

Enfin, ce qu'il faut retenir de mon expérience, c'est l'occasion offerte à un étudiant non seulement de participer activement aux activités du département, mais surtout d'avoir la possibilité de faire un travail se rapprochant de celui de pharmacien.

Conclusion

L'intégration d'une étudiante en pharmacie au sein de l'équipe fut très stimulante en cette période de pénurie extrême. En fait, en plus de faire connaître notre établissement (qui n'est pas un hôpital universitaire) auprès de la gent estudiantine, cette mesure a permis aux pharmaciens de l'équipe de voir des projets se réaliser, et ce, malgré le manque de temps. Nous croyons que le fait d'engager un étudiant pour l'exécution de tâches davantage cliniques que techniques permet de mieux faire valoir le travail des pharmaciens en établissement de santé. Bref, notre expérience fut tellement positive que nous cherchons un autre étudiant pour prendre la relève de Stéphanie, qui termine son baccalauréat et qui a tellement aimé son expérience en établissement de santé qu'elle a décidé de faire sa maîtrise!

Nous crions haut et fort qu'il y a pénurie, mais faisons-nous vraiment tous les efforts pour rendre attrayant le rôle du pharmacien en établissement de santé? Prenons-nous des stagiaires? Engageons-nous des étudiants à défaut de trouver des pharmaciens? Nous avons tous une liste interminable de projets... «Ah! Si on avait du monde!» Eh bien, voilà! Nous avons

des étudiants en pharmacie tout près de nous, de la relève parfois. Il est grand temps de leur donner une place qui se rapproche davantage du travail du pharmacien que de celui de l'assistant technique. Un secret qu'il est nécessaire de partager!

Pour toute correspondance:
France Boulet
Chef du département de pharmacie
Centre hospitalier de Verdun
4000, boulevard Lasalle
Verdun (Québec) H4G 2A3
Téléphone: (514) 362-1000, poste 2634
Courriel: France_Boulet@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

This article will relate our experience with the hiring of a 3rd year Pharmacy student. As she was hired in a shortage context, she will be handling mini-projects similar to those of residents, rather than the usual duties of a technical assistant.

Gestion des horaires

Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc.

Adjoint aux soins pharmaceutiques, département de pharmacie
Hôpital Sainte-Justine

Résumé

Le présent article décrit la politique de gestion des horaires des pharmaciens d'un établissement de santé et l'utilisation d'un chiffrier électronique pour créer, comptabiliser, ajuster et valider les horaires.

Problématique

L'entente A.P.E.S.-MSSS comporte plusieurs clauses concernant les horaires de travail dans le but de traiter les pharmaciens de façon équitable. Les clauses 10.03, 10.05, 12.02 et 29.09 déterminent les modalités relatives aux changements d'horaire, aux délais de diffusion, aux rotations de pharmaciens concernant le travail durant les fins de semaines, aux gardes et à l'impact du partage des postes sur les horaires. Outre l'entente, on reconnaît l'importance d'offrir un horaire équitable qui tient compte des besoins particuliers des individus pour maintenir un niveau de satisfaction élevé au sein du département de pharmacie¹.

Une recherche dans Pubmed nous a permis d'obtenir 58 références en utilisant les mots clés [Personnel Staffing and Scheduling], [appointments and schedules] et [job satisfaction]. Les références dont le titre ou le résumé faisait allusion à l'informatisation ou à la satisfaction au travail ont été retenues. Les articles portant sur les problèmes reliés aux quarts de travail de nuit ou aux quarts de travail de 12 heures ont été exclus. À partir de ces articles, on peut faire les constats suivants : 1) les horaires influencent la satisfaction au travail; 2) plus les horaires sont stables, plus les gens sont satisfaits; 3) les horaires qui incluent des fins de semaines sont moins satisfaisants; et 4) les tentatives d'informatisation sont complexes, coûteuses et souvent décevantes²⁻⁶.

La gestion d'un horaire-pharmacien est complexe parce qu'elle inclut généralement plusieurs fonctions, plusieurs horaires de travail (p. ex. soirées, fins de semaine) et des rotations de fonctions de durées

variables (p. ex. 2 semaines aux soins suivies de 2 semaines aux services). L'horaire des pharmaciens de Sainte-Justine comporte plus de 25 fonctions/jour, des rotations cliniques de 2 ou 3 semaines, au moins 25 % de pharmaciens à temps partiel, des congés de maternité et de maladie et plus de 200 demandes spéciales par période de 6 mois.

La gestion de l'horaire des pharmaciens est sous la responsabilité de l'adjoint aux soins pharmaceutiques, en collaboration avec les chefs d'équipe responsables de pharmaciens (mère-enfant, hémato-oncologie et pédiatrie). Il s'agit d'une tâche difficile, parfois sous pression, qui peut facilement mener à beaucoup de mécontentement. Sans un outil adéquat qui permet de connaître exactement les faits, dont la répartition des tâches entre les individus, on peut être aisément influencé par des personnes qui revendiquent davantage, dénonçant une iniquité.

Résolution de la problématique

Il existe peu d'outils permettant la gestion des horaires. Mis à part le système de paye électronique (qui ne permet pas dans sa forme actuelle de répondre aux besoins de gestion d'un horaire complexe), l'utilisation d'un chiffrier (p. ex. Excel) permet de simplifier grandement la tâche et de bâtir un horaire équitable. L'utilisation d'un chiffrier électronique comme Excel est simple et accessible à tous. En plus d'un outil électronique, il faut compter sur une méthode de travail structurée qui permet de tenir compte des demandes individuelles avec équité et de façon prévisible. À Sainte-Justine, près de 100 % des demandes individuelles soumises à temps sont respectées.

Politique des horaires

Le département possède une politique de gestion des horaires. Les fonctions sont divisées en trois groupes : 1) les fonctions dites « désagréables », qui incluent généralement les soirs avec ou sans gardes, les fins de semaine, etc.; 2) les fonctions « agréables », qui incluent



MERCK FROSST

Découvrir toujours plus
Vivre toujours mieux.

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

généralement les secteurs cliniques; et 3) les fonctions «essentielles», qui incluent généralement les fonctions de distribution. L'horaire est établi selon l'échéancier décrit au tableau I. Certains s'étonnent du fait que les horaires sont produits pour une si longue période de temps, compte tenu des imprévus (c'est-à-dire départs, grossesse, maladies et embauches) qui viendront nécessairement bouleverser l'horaire. Pourtant, plusieurs aspects positifs favorisent cette approche. Premièrement, il est difficile d'être équitable sur une période de 4 semaines; un horaire publié pour 6 mois illustre davantage l'équité. Deuxièmement, les gens sont plus à même de constater l'impact direct d'un départ ou d'une maladie sur leur propre horaire et sur la répartition de cette absence, car ils ont consulté l'horaire «avant» et «après» le départ. Troisièmement, la satisfaction des employés est plus élevée parce que cet horaire reconnaît l'importance de la vie personnelle et des obligations de chacun.

Tableau I: Échéancier de la création de l'horaire

2 mois avant la période couverte par l'horaire

La période couverte par l'horaire est déterminée. L'horaire est établi pour la période la plus longue possible, idéalement de 6 mois en 6 mois, de façon à coïncider avec les périodes de vacances. Les pharmaciens sont avisés de la période de couverture du prochain horaire. Ils ont jusqu'à 4 semaines avant le début de cette période pour transmettre leurs demandes spéciales, ce qui laisse 1 semaine pour préparer les horaires avant leur publication (14 jours avant leur entrée en vigueur selon l'entente).

4 semaines avant la période couverte par l'horaire

Attribution des vacances et des fonctions agréables et désagréables.

Tous les efforts sont déployés pour répondre à toutes les demandes spéciales.

En cas d'impossibilité d'accorder une demande spéciale, le pharmacien est avisé avant la sortie de l'horaire.

3 semaines avant la période couverte par l'horaire

Les chefs d'équipe peuvent consulter l'horaire et faire des suggestions. L'horaire est revu en détail pour s'assurer que les fonctions «essentielles» sont couvertes et que les fonctions «agréables» qui doivent être coupées le sont équitablement.

2 semaines avant la période couverte par l'horaire

L'horaire est publié. À partir de ce moment, les pharmaciens qui souhaitent un changement d'horaire doivent le planifier eux-mêmes en échangeant des périodes avec d'autres pharmaciens.

Pendant la période couverte par l'horaire

Les absences et maladies ponctuelles qui surviennent entraînent une coupure de soins pharmaceutiques, soit directement si le pharmacien est en clinique ou indirectement si le pharmacien est à la distribution.

Les absences et maladies prolongées ou les départs qui surviennent entraînent un réajustement de l'horaire. Les périodes cliniques du secteur affecté par le départ ne sont pas remplacées jusqu'au prochain horaire ou à la prochaine embauche, selon l'évaluation. Les périodes de distribution sont réparties équitablement entre les autres pharmaciens. Les fins de semaine sont attribuées à des volontaires.

Utilisation d'Excel pour établir les horaires

L'utilisation d'Excel pour établir les horaires est répandue. Toutefois, peu de personnes connaissent les fonctionnalités avancées du logiciel qui permettent de faire rapidement des calculs complexes nécessaires à la création d'un horaire équitable. Ces calculs incluent ce qui suit: 1) vérifier que tous les postes nécessaires pour une journée donnée sont comblés; et 2) vérifier que les tâches sont réparties équitablement entre les personnes formées pour les accomplir. Notons deux fonctions de base qui permettent de faire ces calculs et de mettre en évidence les situations irrégulières : NB.SI et la mise en forme conditionnelle.

Une fonction clé: NB.SI

La fonction NB.SI permet de compter le nombre de fois que les valeurs d'un groupe de cellules correspondent à un certain critère. En d'autres mots, vous pouvez répondre à la question «Combien de fois ce pharmacien a-t-il fait une fonction?» De plus, l'aide intégrée dans Excel vous permettra de tout connaître sur cette fonction. Appuyez sur [F1] dans Excel et tapez «nb.si» dans l'onglet «Aide intuitive» pour obtenir des réponses à toutes vos questions.

Pour nous ouvrir les yeux, la mise en forme conditionnelle

La mise en forme conditionnelle permet d'appliquer une mise en forme seulement lorsque le contenu de la cellule correspond à certains critères. En d'autres mots, il vous sera possible de voir qu'un pharmacien fait plus (ou moins) d'une certaine fonction que les autres. Affichez la boîte de dialogue de mise en forme automatique en sélectionnant Format – Mise en forme conditionnelle dans la barre de menu. Appuyez ensuite sur le point d'interrogation à la gauche de la boîte pour obtenir de l'aide sur cette fonction.

Vous trouverez sur le site de la chronique, dans la section membres – gestion, un fichier Excel prêt à utiliser pour vos horaires. Il ne vous reste qu'à: 1) préciser le nombre d'employés et de fonctions; 2) inscrire le nom des employés et les fonctions; et 3) faire votre horaire et voir les statistiques se compiler automatiquement. Le fichier peut être utilisé pour établir les horaires pour une période de 6 mois. Même si vous ne préparez pas des horaires pour une si longue période, il est préférable de toujours utiliser le même fichier afin de voir les statistiques se compiler au moment de l'ajout de chaque nouvel horaire.

Conclusion

Une politique de gestion de l'horaire claire est nécessaire au sein d'un département de pharmacie. Toutefois, sans les outils informatiques adéquats, il est très difficile de s'assurer que la gestion de l'horaire sera menée de façon équitable.

Abstract

This article describes the work schedule management policy of health establishment pharmacists and the use of worksheets to create, account, adjust and validate their schedules.

Références

1. Entente intervenue entre le ministre de la Santé et des Services sociaux et l'A.P.E.S. 2000-2002. www.apesquebec.org – accessible aux membres actifs dans la section membres.
2. Shader K, Broome ME, Broome CD, West ME, Nash M. Factors influencing satisfaction and anticipated turnover for nurses in an academic medical center. *J Nurs Adm.* 2001 Apr;31(4):210-6.
3. Hyde CS. Creative employee scheduling in the health information management department. *Top Health Inf Manage.* 1998 Feb;18(3):40-9.
4. Gray JJ, McIntire D, Doller HJ. Preferences for specific work schedules: foundation for an expert-system scheduling program. *Comput Nurs.* 1993 May-Jun;11(3):115-21.
5. Bradley DJ, Martin JB. Continuous personnel scheduling algorithms: a literature review. *J Soc Health Syst.* 1991;2(2):8-23.
6. Pink M. Physical therapy work schedules. *Phys Ther.* 1984 Feb;64(2):213-7.

Les membres de l'A.P.E.S. peuvent accéder, sur le site Web (www.apesquebec.org), à la section membres, aux principaux documents développés par les auteurs du présent article. Cette chronique a pour objectif de favoriser la diffusion de bonnes pratiques de gestion appliquées à la pharmacie en établissement de santé.

Pour toute correspondance :

Denis Lebel, pharmacien, adjoint aux soins
pharmaceutiques
Hôpital Sainte-Justine
3175, chemin de la côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : (514) 345-4603
Téléc. : (514) 345-4820
Courriel : denis_lebel@ssss.gouv.qc.ca

FORMATION CONTINUE



9, 10 et 11 avril 2003 — 42^e Congrès annuel de l'A.P.E.S.

Thème : Au nom de la Loi... 90 minimum! • Lieu : Centre des congrès, Québec • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776



Avril et mai 2003 — Les soins pharmaceutiques en santé mentale : traitement de l'agitation

Soirées de formation pour les membres de l'A.P.E.S. présentées par le Comité paritaire de formation et développement A.P.E.S.-MSSS • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776



25 et 26 septembre 2003 — Séminaire administratif de l'A.P.E.S.

Thème : Le pharmacien hospitalier : le connaître, le reconnaître • Lieu : Hôtel Le Chantecler, Sainte-Adèle • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776

Outils pour la gestion des horaires sur Excel

Par Denis Lebel

Pharmacien, adjoint aux soins pharmaceutiques

Département de pharmacie

Hôpital Sainte-Justine

Condition d'utilisation

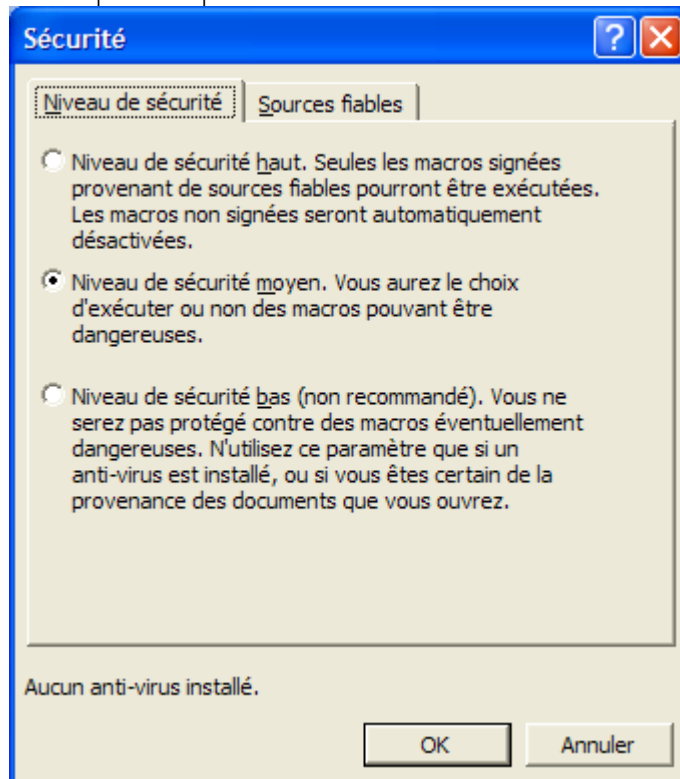
Vous pouvez utiliser et modifier ce fichier et le fichier horaire.xls si vous le souhaitez!

Installation

Ce logiciel utilise des macros. Les macros sont des petits programmes qui peuvent s'exécuter à l'intérieur de logiciels comme Excel. Certaines macro peuvent contenir des virus. C'est pourquoi la fonction qui permet de lire les macros dans Excel est souvent désactivée par défaut. Pour pouvoir utiliser ce programme, vous devez activer l'utilisation des macro en suivant la procédure suivante.

- 1) Vous devez avoir un niveau de sécurité moyen pour vous permettre d'exécuter les macros.

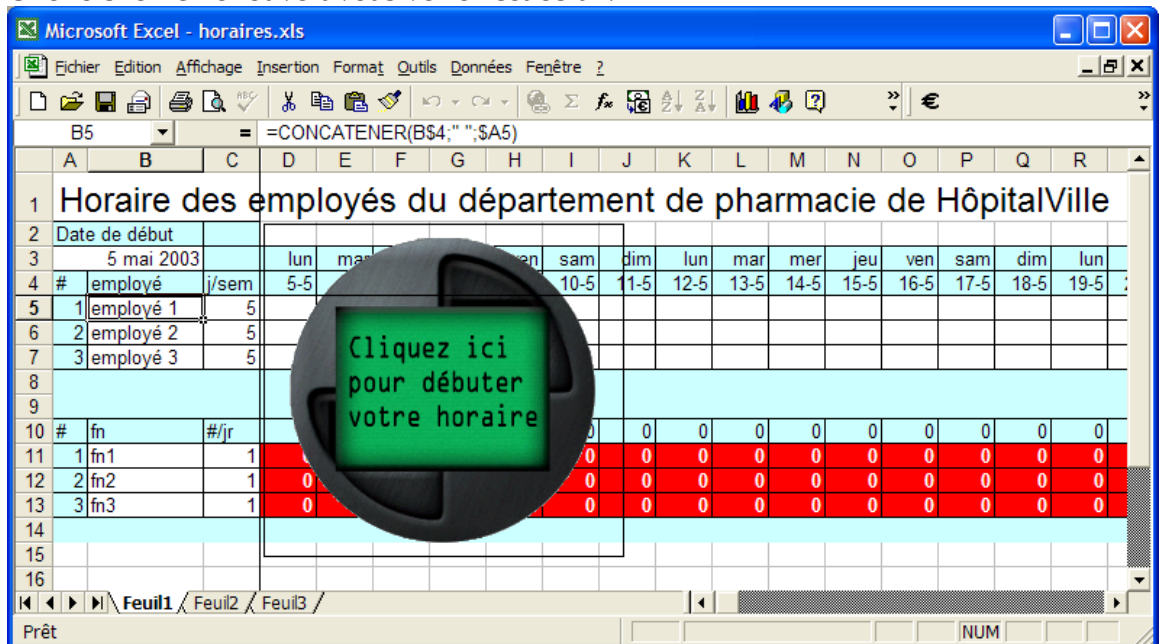
Outils | Macro | Sécurité...



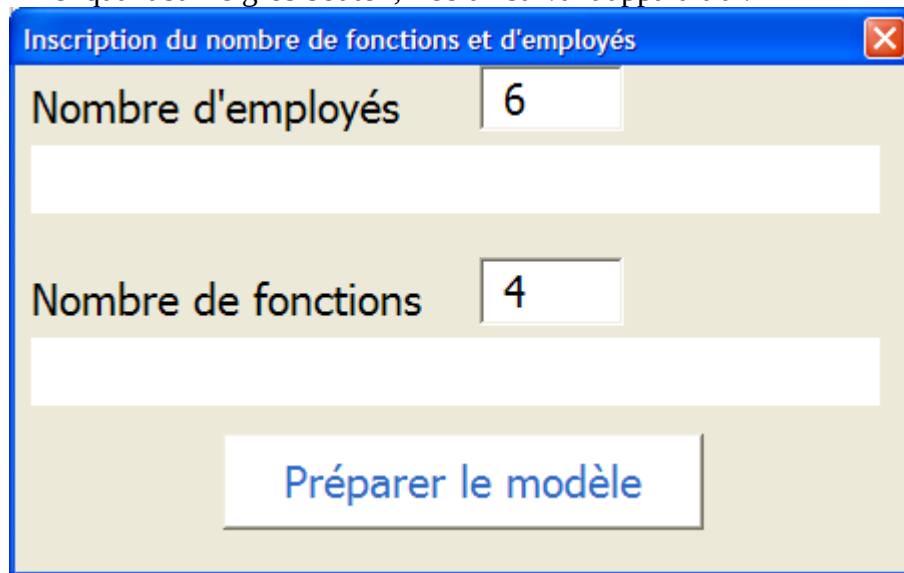
- 2) Vous devez ensuite cliquer sur l'icône du fichier Excel Horaire. La fenêtre suivante apparaîtra :



- 3) Vous devrez ensuite **Activer les Macros**. Notez qu'en temps normal, il n'est pas prudent d'activer les macro si vous ne connaissez pas la source d'un fichier.
- 4) Une fois le fichier ouvert vous verrez cet écran.



- 5) En cliquant sur le gros bouton, l'écran suivant apparaîtra :



Inscription du nombre de fonctions et d'employés

Nombre d'employés 6

Nombre de fonctions 4

Préparer le modèle

- 6) Inscrivez le nombre d'employé et le nombre de fonctions à votre horaire puis cliquez sur préparer le modèle

Utilisation

Vous avez maintenant un modèle d'horaire que vous pouvez utiliser. Les cases blanches sont les cases que vous pouvez modifier sans craintes de briser les formules. Aventurez-vous dans les cases en couleur à vos risques!

Commencez par inscrire la date à laquelle vous souhaitez que l'horaire commence dans la case A3 puis inscrivez le nom de vos employés dans les cases blanches en dessous. Toujours plus bas, inscrivez un code qui décrit chacune de vos fonctions à l'horaire et le nombre de personnes par jour requis pour chacune de ces fonctions.

Vous pourrez ensuite bâtir votre horaire en assignant les fonctions que vous avez décrites aux pharmaciens. Vous pourrez voir les statistiques s'ajuster automatiquement dans les lignes où sont inscrites les fonctions au bas de votre feuille et aussi à partir de la colonne GR du fichier.

Bons horaires!

Transition vers des aérosols-doseurs sans CFC : comment s'y retrouver?

Michèle Lavallée, B.Pharm., M.Sc.
Centre d'information pharmaceutique
Département de pharmacie
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Depuis plus de quinze ans, le Centre d'information pharmaceutique (CIP), une initiative du département de pharmacie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM), s'est donné pour mission de contribuer à une utilisation optimale et sécuritaire des médicaments, principalement en offrant un service de consultation téléphonique aux professionnels de la santé provenant de tout le Québec et d'autres provinces canadiennes.

Le CIP contribue également à la formation d'étudiants et de résidents en pharmacie de la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal ainsi qu'au maintien à jour des connaissances des pharmaciens diplômés par la tenue d'une journée annuelle de formation continue, à laquelle plus de 250 pharmaciens participent, de même qu'à l'aide de ses publications périodiques.

La création en 1998 d'un partenariat entre l'HSCM, la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et AstraZeneca a permis au Centre de se doter d'un équipement de pointe.

Pour de plus amples informations sur les services du CIP, n'hésitez pas à communiquer avec nous au (514) 338-2161 ou au 1 888 265-7662.

Résumé

Bien que les CFC soient inoffensifs pour les patients, ils peuvent appauvrir la couche d'ozone. Le retrait des CFC a donc été approuvé et est guidé par un accord international, le *Protocole de Montréal relatif aux substances qui appauvrissent la couche d'ozone*. Selon le calendrier prévu pour l'élimination progressive des CFC dans les médicaments, la production et l'importation de tout inhalateur à base de CFC seront interdites à compter de janvier 2005. Le HFA est un nouveau propulseur qui remplace les CFC. Bien qu'il soit sécuritaire à la fois pour les patients et pour l'environnement, certaines caractéristiques le distinguent des CFC et les utilisateurs doivent en être avisés.

Mots clés

Aérosol-doseur, inhalateur, CFC, HFA, Protocole de Montréal.

En filtrant les radiations ultraviolettes nocives provenant du soleil, la couche d'ozone protège notre santé. Les chlorofluorocarbures (CFC) sont bien connus pour causer un appauvrissement de la couche d'ozone quand ils s'accumulent dans l'atmosphère^{1,5}. Outre leurs usages industriels et domestiques, les CFC sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique comme agent propulseur dans les aérosols-doseurs². Pour assurer la protection de l'environnement, il a fallu entre autres repenser le concept des inhalateurs pour qu'ils fonctionnent sans CFC¹.

En 1987, le retrait des CFC a été approuvé par plus de 175 pays¹. Cette transition est guidée par un accord international, soit le *Protocole de Montréal relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone*^{1,5}. En conséquence, le Canada et d'autres pays industrialisés ont cessé de produire et d'importer de nouveaux CFC depuis 1996^{1,5}. D'autre part, une exemption pour « utilisation essentielle » permettait l'utilisation des CFC dans la fabrication des aérosols-doseurs^{1,2,4}. Cette exemption a toujours été considérée comme une mesure temporaire et était renouvelée chaque année jusqu'à ce que des substituts soient disponibles^{1,2}. Aucun médicament ne sera retiré du marché sans qu'on soit assuré de la présence d'une solution de rechange¹. En 1997, Environnement Canada et Santé Canada ont tenu des consultations sur une stratégie de transition pour l'élimination des CFC contenus dans les aérosols-doseurs^{3,4}. Une stratégie initiale a été publiée en juillet 1998³. Les modifications qui y ont été apportées en mars 2002 ont aboli l'exemption pour les produits de soins de la santé et établissent un calendrier d'élimination progressive qui est présenté au tableau I¹. L'élimination va se faire médicament par médicament et, en 2005, on compte avoir atteint l'objectif d'élimination totale des inhalateurs à base de CFC^{1,2,4}.

Les CFC sont nocifs pour l'environnement mais inoffensifs pour les patients^{1,2}. Il fallait donc trouver un propulseur de remplacement ayant le même profil d'innocuité mais qui n'endommage pas la couche d'ozone. Les recherches ont permis d'identifier les hydrofluoroalcanes (HFA) qui répondent à ces deux critères en plus d'avoir des propriétés physico-chimiques similaires à celles des CFC^{2,5}. Les propriétés du HFA lui confèrent toutefois certaines différences que le patient pourrait observer au moment du passage à son nouvel inhalateur (voir tableau II). Pour que la transition se déroule sans heurt, les pharmaciens se doivent de bien informer leurs patients de ces changements et de les rassurer quant à l'efficacité de leurs nouveaux dispositifs¹.

Tableau I : Calendrier d'élimination progressive des aérosols utilisant des CFC¹

Type d'aérosol-doseur avec CFC	Interdiction	Entrée en vigueur
Salbutamol	Production et importation	1 ^{er} juillet 2002
	Vente	1 ^{er} janvier 2003
Corticostéroïdes	Production et importation	1 ^{er} janvier 2004
Tous les autres	Production et importation	1 ^{er} janvier 2005

Tableau II: Caractéristiques du HFA comparativement aux CFC^{1,2,4-6}

Jet du médicament plus chaud (pas de <i>cold freon effect</i>)
Vélocité du jet plus faible entraînant une pulvérisation plus douce
Goût différent
Dose émise non réduite lorsque l'inhalateur est inutilisé pendant plusieurs heures (effet qui perdure jusqu'à environ 2 semaines)
Dose émise constante jusqu'à la fin de la bonbonne
Dose émise constante au froid (jusqu'à moins 20 °C)

C'est en 1997 que le premier aérosol-doseur sans CFC a été approuvé au Canada^{1,5}. Il s'agit du Airomir^{MD} (salbutamol HFA de la compagnie 3M). En 2001, GlaxoSmithKline lançait sa version de salbutamol sans CFC, soit le Ventolin^{MD} HFA. Les préparations de salbutamol HFA sont jugées cliniquement comparables à celles contenant des CFC^{5,7}. En ce qui a trait aux corticostéroïdes inhalés, le Qvar^{MD} (béclométhasone HFA de la compagnie 3M) faisait son apparition sur notre marché en 2005. Il est à noter que la béclométhasone est soluble dans le HFA, ce qui résulte en une solution plutôt qu'une suspension^{4,5}. Les particules plus fines ainsi obtenues entraînent une pénétration pulmonaire périphérique accrue avec pour résultat une équivalence de dose entre le béclométhasone CFC et la version HFA d'environ deux pour un^{4,5}. Depuis peu, un autre corticostéroïde sans CFC a été introduit, soit la fluticasone, qu'on retrouve dans le nouveau Flovent^{MD} HFA de même que dans l'Advair^{MD} HFA (fluticasone combinée à du salmétérol), tous deux commercialisés par la compagnie GlaxoSmithKline. Lorsqu'elles sont administrées à la même dose, ces préparations ont été démontrées cliniquement comparables aux mêmes médicaments formulés avec des CFC^{2,5,8}. D'autres inhalateurs à base de HFA verront assurément le jour d'ici les prochaines années. Enfin, parmi les solutions de rechange thérapeutiques exemptes de CFC, il ne faut pas oublier les dispositifs de poudres sèches, lesquels ont récemment engendré beaucoup de développements technologiques et suscité un grand intérêt de la part des professionnels de la santé et des patients.

Pour toute correspondance:

Michèle Lavallée

Centre d'information pharmaceutique

Département de pharmacie

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

5400, boul. Gouin Ouest

Montréal (Québec) H4J 1C5

Téléphone : (514) 338-2222, poste 3413

Téléc. : (514) 338-3670

Courriel : mlavallee-hsc@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Even though CFCs are harmless to patients, they can damage the ozone layer. Withdrawal of CFCs has been approved and is guided by an international agreement, the "Protocole de Montréal relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone". Based on the plan for the progressive elimination of CFC in drugs, the production and importation of CFC-propelled inhalers will be prohibited as of January 2005. HFA is a new form of propellant which will replace CFC. Although HFA is safe for both patients and the environment, some characteristics differentiate it from CFC and users have to be aware of those differences.

Références

1. Environnement Canada. L'ozone stratosphérique, La transition vers des inhalateurs-doseurs sans CFC, Information pour les professionnels de la santé. <http://www.ec.gc.ca/ozone/docs/s&s/mdi/fr/profession/4.cfm> (site visité le 17 mai 2002).
2. Dolovich M. New delivery systems and propellants. *Can Respir J* 1999;6(3):290-5.
3. Shantora V, Peterson R. Communiqué du gouvernement du Canada accompagnant la brochure « Votre inhalateur en transformation » de Santé Canada et Environnement Canada. Octobre 2000.
4. Chapman K, Spier S. Delivery devices. In: *Asthma Guidelines Update 2001*. *Can Respir J* 2001;8(Suppl A):23A-24A.
5. Allison C. Breath of fresh air, helping patients make the switch to non-CFC metered dose inhaler. *Pharmacy Practice* 2001;17(5):40-6.
6. Anonyme. Nouveaux inhalateurs sans CFC bientôt disponibles pour les asthmatiques. *Le Médecin du Québec* 1997; 32 (7) : 13-15.
7. Albuterol HFA, August 2001. In: Brusko C & Anderson M (Eds): P&T Quik, Reports. Micromedex, inc., Greenwood Village, Colorado (Edition expires 9/2002).
8. Monographie de Flovent^{MD} HFA. GlaxoSmithKline, juillet 2001.