

***Bibliothèque
et Archives
nationales***

Québec 

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

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

Section du dépôt légal

Le *Pharmactuel*, la revue libre d'accès!

Denis Lebel

J'ai été membre du comité de rédaction puis rédacteur en chef et webmestre du *Pharmactuel* de 1993 à 2003. Près de dix ans plus tard, je constate que la qualité du *Pharmactuel* s'est accrue de façon régulière et que sa réputation dépasse nos frontières¹. Au moment où j'écris ces lignes, l'équipe de rédaction vient de soumettre le dossier du *Pharmactuel* pour indexation dans Medline. Je n'ai pas de doutes que cette démarche aura des répercussions positives sur l'avenir de la revue.

L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) mérite nos félicitations pour sa contribution exceptionnelle au comité de rédaction du *Pharmactuel*. Elle a offert aux équipes de rédaction un soutien remarquable et la liberté nécessaire pour faire grandir cette revue. Cette liberté est aussi accordée aux auteurs qui choisissent de publier des données présentant les points positifs et les points à améliorer de notre profession grâce à une perspective québécoise du sondage sur la pharmacie hospitalière de Bussièrès et coll.². D'autres font des recherches sur des sentiers peu explorés, comme le prolongement de l'intervalle QT en pédiatrie³. L'équipe de Racine et coll. a effectivement observé que cette anomalie du rythme cardiaque était présente plus fréquemment chez les enfants recevant des doses élevées de certains antipsychotiques ou lors d'interactions pharmacodynamiques. Marchand et coll. quant à eux n'hésitent pas à nous présenter un cas d'utilisation d'une combinaison d'agents de la classe des cannabinoïdes pour le soulagement d'un prurit cholestatique⁴.

Ces articles et des centaines d'autres sont disponibles gratuitement sur Internet dès leur publication. Cette caractéristique nous autorise à dire de notre revue qu'elle est « libre d'accès », comme la revue *PLoS Medicine* et plus de 6000 revues scientifiques⁵. Ces publications et leurs articles sont répertoriés et indexés dans le *Directory of Open Access Journal*⁶. Ce mouvement « Open Access » vise à faciliter la diffusion des connaissances aux chercheurs, aux professionnels et aux patients. Il ne s'agit pas ici de gratuité mais de liberté. Les archives du *Pharmactuel* comportent plus de dix années de publication. Elles sont libres d'accès à toute la communauté scientifique. La première présence sur Internet du *Pharmactuel* remonte à 1999¹. Nous avons donc été parmi les pionniers dans notre domaine à offrir l'accès libre à l'intégralité de nos articles sur le Web. Il me semble que le *Pharmactuel* et l'A.P.E.S. sont maintenant prêts à dire haut et fort que la revue est officiellement en ligne et libre d'accès.

Où sera le *Pharmactuel* dans quelques années? Voici quelques pistes de réflexion. On constate que la présence d'une revue sur Internet est incontournable. Comme *PLoS Medicine*, plusieurs revues libres d'accès ne sont pas imprimées, elles n'existent que sur le Web. Cette approche a l'avantage de ne plus imposer de contraintes artificielles de nombre de pages et de références. Il n'est même plus nécessaire d'effectuer de sélection éditoriale d'articles à publier. Tous les articles jugés valables par un comité de pairs sont publiés, même s'ils présentent des résultats négatifs.

Avec tout ce chemin parcouru, le *Pharmactuel* est maintenant prêt à relever le défi d'une revue uniquement électronique et d'un site Web amélioré. Il est à souhaiter que, d'ici peu, l'interaction avec les lecteurs, grâce aux médias sociaux, soit aussi proposée aux personnes intéressées provenant de partout dans le monde. Twitter, Facebook et LinkedIn sont autant d'outils qui permettent de diffuser notre contenu bien au-delà de notre association, et ce, pour une fraction du coût d'un numéro imprimé!

Vive le *Pharmactuel* libre d'accès et libre des contraintes du papier!

Pour toute correspondance :

Denis Lebel

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4865

Télécopieur : 514 345-4899

Courriel : lebden@gmail.com

Références

1. *Pharmactuel*. Sommaire janvier 1999. [en ligne] <http://www.pharmactuel.com/sommaires/somjan1999.htm> (site visité le 2 avril 2011).
2. Bussièrès JF, Tanguay C, Lefebvre P. Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissements de santé 2009-2010 – Rapport Lilly. *Pharmactuel* 2011;44:122-52.
3. Racine ME, Boulanger MC, Desharnais K, Côté JM, Drolet B. Effet de la prise d'antipsychotiques atypiques sur l'intervalle QT des patients du Centre de pédopsychiatrie du Centre hospitalier universitaire de Québec. *Pharmactuel* 2011;44:81-91.
4. Marchand LE, Simard M. Utilisation d'un dérivé cannabinoïde pour le soulagement d'un prurit cholestatique réfractaire. *Pharmactuel* 2011;44:106-13.
5. *PLoS Medicine*. [en ligne] <http://www.plosmedicine.org> (site visité le 5 avril 2011).
6. *Directory of Open Access Journals*. [en ligne] <http://www.doaj.org/> (site visité le 5 avril 2011).

Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien au CHU Sainte-Justine

Les soins fondés sur la preuve : atteinte des compétences des étudiants de premier cycle en pharmacie

Marie-France Beauchesne, David Gardner, Ema Ferreira, Anick Bérard, Peter Zed, Lucie Blais

L'enseignement de notions liées à la pratique des soins fondés sur la preuve (SFP, inspiré du concept *Evidence-based medicine*) est intégré au programme de formation de premier cycle de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal depuis quelques années¹. Récemment, l'étude Dal-Cal a démontré que le score moyen obtenu par les étudiants en pharmacie de l'Université de Dalhousie (n = 91) à un examen comportant des notions de SFP était supérieur à celui des étudiants en pharmacie de la Western University (n = 132) en Californie ($67,9 \pm 12,4\%$ vs $32,2 \pm 7,6\%$)². L'examen a toutefois été élaboré par les professeurs de Dalhousie dans le cadre du cours obligatoire de leurs étudiants (examen correspondant à 30 % de la note finale du cours de 3^e année), tandis que, pour les étudiants de Californie, l'examen était facultatif (mais correspondait à 5 % de la note allouée à l'unité d'apprentissage sur les SFP). Nous avons collaboré avec l'équipe de recherche de l'étude Dal-Cal afin d'évaluer les résultats obtenus par des étudiants de premier cycle de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal à certaines de leurs questions d'examen, sélectionnées à partir des notions enseignées à Montréal.

Dix-sept étudiants de 4^e année du B.Pharm. (cohorte débutant en 2006) et 17 étudiants de 4^e année du Pharm.D. (cohorte 2007) ont accepté de se présenter individuellement à l'examen, qui était facultatif. L'examen, d'une durée d'environ 90 minutes, était composé de 12 questions à développement (32 points). Les étudiants pouvaient réviser ou non les notions de SFP avant la tenue de l'examen, mais la documentation écrite n'était pas permise durant l'examen (examen à « livre fermé »).

Parmi les 34 étudiants ayant participé à l'expérience, âgés en moyenne de 24 ans (21 à 33 ans), 14 (41 %) avaient effectué des études universitaires avant d'entreprendre leurs études en pharmacie. Le score moyen obtenu à l'examen était de 37 % ($11,9 \pm 2,0/32$) pour les étudiants du B.Pharm. et de 50 % ($16,0 \pm 3,2/32$) pour les étudiants du Pharm.D. Le score moyen des étudiants de Dalhousie pour les questions posées aux étudiants de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal est de 67 % ($21,5 \pm 4,2/32$). Le tableau I présente les résultats des étudiants selon la question posée. Les scores moyens obtenus par les étudiants de l'Université de Montréal, à l'exception de trois d'entre eux, sont moindres que ceux des étudiants en pharmacie de l'Université de Dalhousie, ce qui était attendu compte tenu du fait que ces derniers ont subi l'examen dans le cadre d'une exigence d'un cours, tandis que les étudiants en pharmacie de l'Université de Montréal l'ont subi plusieurs mois (jusqu'à 2 ans)

après la fin du cours de biostatistique. De plus, les étudiants de Dalhousie sont davantage exposés à l'apprentissage des notions de SFP dans le cadre d'activités obligatoires intégrées tout au long du parcours de la 2^e à la 4^e année en pharmacie (c.-à-d. nombre supérieur d'heures consacrées à cette matière par rapport à l'Université de Montréal).

Ces résultats démontrent que les étudiants qui s'apprennent à entreprendre leur carrière de pharmacien maîtrisent insuffisamment certains concepts liés aux notions de SFP. Les résultats de ce projet pilote nous permettront de réviser l'enseignement des notions de SFP donné aux étudiants de premier cycle en pharmacie. Il serait intéressant dans le futur de répéter l'exercice avec d'autres cohortes d'étudiants, dans le cadre d'examens obligatoires donnés dans diverses facultés de pharmacie.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine; how to practice and teach EBM. 2nd ed. Toronto: Churchill Livingstone 2000. 261 pages.
2. Gardner D. Critical Appraisal Skills: A Comparison between a Canadian and a US School. The Dal-Cal Study. Présentation au congrès annuel de l'AFPC, Halifax, novembre 2009.

Marie-France Beauchesne, Pharm.D., est professeure agrégée de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

David Gardner, Pharm.D., M.Sc., est professeur au Department of Psychiatry and College of Pharmacy à l'Université de Dalhousie

Ema Ferreira, Pharm.D., est professeure agrégée de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Anick Bérard, Ph.D., est professeure agrégée à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et chercheure au Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Peter Zed, Pharm.D., est professeur associé au College of Pharmacy, et au Department of Emergency Medicine à l'Université de Dalhousie

Lucie Blais, Ph.D., est professeure titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et chercheure au Centre de recherche et pharmacienne à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Tableau I : Principaux résultats de l'évaluation portant sur les soins fondés sur la preuve

Notion	Résultat moyen B.Pharm. U de M N = 17	Résultat moyen Pharm.D. U de M N = 17	Résultat moyen Dalhousie N = 91
Q1. Recherche documentaire (Medline avec MeSH)	60 %	74 %	14 %
Q2. Source documentaire sur des résumés de données probantes (ex. : ACP Pier)	15 %	6 %	79 %
Q3. Biais et types de variables	42 %	46 %	66 %
Q4. Calcul du « NNH » et son interprétation	9 %	19 %	77 %
Q5. Distinction et interprétation ITT vs PP	28 %	68 %	86 %
Q6. Qualité d'une issue clinique	27 %	51 %	77 %
Q7. Sensibilité et spécificité	79 %	63 %	71 %
Q8. Types d'études observationnelles	58 %	72 %	45 %
Q9. Signification statistique et clinique	33 %	69 %	64 %
Q10. Recommandation de grade A au sein des lignes directrices	53 %	75 %	74 %
Q11. Interprétation des résultats (RR et IC)	16 %	28 %	61 %
Q12. Interprétation des résultats pour une comparaison entre deux groupes (RR et IC)	52 %	38 %	54 %

*IC : Intervalle de confiance ; ITT : Analyse en intention de traiter; NNH : Number needed to harm; PP : Analyse par protocole; RR : Risque relatif
U de M : Université de Montréal*

Charge de travail en pharmacie clinique chez les patients médicaux et chirurgicaux : effet selon la répartition des patients, la complexité des pathologies et la classification des diagnostics de la maladie

Guillaume Hébert, Jean-François Bussières

Titre de l'article : Clinical pharmacy workload in medical and surgical patients: effect of patient partition, disease complexity and major disease category. *Int J Pharm Pract* 2010;18:159-66.

Auteurs : Peter Stuchbery, David CM Kong, Giovanna N DeSantis et Sing Kai Lo.

Commanditaires : L'étude a été financée par *The Bristol Myers Squibb Clinical Pharmacy Research Grant 2005*. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt.

Cadre de l'étude : L'objectif de cette étude est de mesurer le temps nécessaire à la prestation de services de pharmacie clinique pour des patients hospitalisés en médecine générale et en chirurgie et d'évaluer l'impact de la présentation clinique et de la complexité des patients vus sur cette charge de travail.

Protocole : Il s'agit d'une évaluation descriptive de la pratique pharmaceutique en établissement de santé. L'étude s'est déroulée en 2006 sur une période de cinq mois consécutifs au sein de deux hôpitaux de Melbourne (Australie) soit The Northern Hospital (TNH) et Western Hospital (WH). Les pharmaciens devaient colliger une liste préétablie d'activités cliniques individuelles réalisées auprès de patients et le temps requis pour chaque activité. Les données étaient colligées quotidiennement dans une base de données commune reliée aux données relatives au séjour des patients (  l'exception des données de temps colligées une semaine sur quatre). Les pharmaciens ont inclus tous les patients vus pour lesquels ils ont été en mesure de compléter la documentation requise.

Patients : Tous les patients admis dans les unités de médecine et de chirurgie de TNH (158 lits) et de WH (275 lits) dont le départ a été effectué de mai à septembre 2006. Ont été exclus les patients nécessitant un traitement en oncologie, un séjour aux soins intensifs, à l'urgence et les patients pédiatriques.

Interventions : L'intervention est définie par la prestation de certaines activités cliniques par un groupe de pharmaciens ayant une pratique décentralisée sur les unités de médecine et de chirurgie

(en moyenne 35 lits par pharmacien au TNH contre en moyenne 39 lits par pharmacien au WH) sur le quart de travail de jour du lundi au vendredi. On a préalablement confirmé par observation directe le nombre d'années d'expérience des pharmaciens (c'est-à-dire récemment diplômé jusqu'à 20 années de pratique). Les pharmaciens étaient affectés aux unités de soins en tenant compte des besoins de l'organisation sans tenir compte de la réalisation de cette étude.

Les pharmaciens ont utilisé trois outils afin de colliger les activités cliniques réalisées auprès des patients, soit le plan de soins pharmaceutiques (*Pharmaceutical care plan - PCP*), la fiche d'activités cliniques (*Clinical Activity Data Sheet - CADS*) et un logiciel de gestion de risque (*Riskman risk-management software - RK*). Tous les pharmaciens ont profité d'une formation théorique et pratique similaire à propos de ces outils. Le plan de soins pharmaceutiques permet de consigner l'histoire médicamenteuse et le bilan comparatif des médicaments, la fiche d'activités cliniques permet de consigner cinq activités cliniques (c'est-à-dire histoire médicamenteuse avec bilan comparatif, analyse des ordonnances, analyse des dossiers des patients, surveillance de la thérapie médicamenteuse, réponses aux questions, interventions) tandis que le logiciel de gestion de risques permet de consigner les interventions pharmaceutiques.

Points  valu s : Les pharmaciens étaient tenus de compléter un plan de soins pharmaceutiques incluant le temps requis pour tous les patients inclus dans l'étude. Par ailleurs, les pharmaciens devaient remplir la fiche d'activités cliniques et leurs interventions pour tous les patients inclus mais ne devaient consigner le temps requis pour ces activités qu'une semaine sur quatre. On a colligé le temps requis pour chacune des cinq activités cliniques

Guillaume Hébert, D.Pharm., est étudiant en 5  AHU, (France), Université de Paris Descartes, CHU Robert Debré

Jean-François Bussières, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, est chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) du CHU Sainte-Justine et professeur titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

réalisées par un pharmacien auprès d'un patient. On a estimé le temps requis pour les activités cliniques dont le temps n'a pas été colligé à partir d'un algorithme de type *Expectation-maximisation*. L'estimation du temps requis tient compte des caractéristiques du séjour du patient (c'est-à-dire diagnostics regroupés pour la gestion, durée de séjour, catégories majeures de diagnostic, indice de gravité clinique). On a regroupé les patients en deux catégories pour la gravité clinique soit avec complications (c'est-à-dire présence de diagnostics responsables de co-morbidité et de complications) et sans complication.

L'issue primaire est le temps moyen requis par activité clinique pharmaceutique et globalement pour des patients de médecine et de chirurgie et selon la gravité clinique. On a comparé les temps moyens requis à l'aide de tests de t de Student. L'issue secondaire est le temps moyen requis par activité clinique pharmaceutique pour chaque catégorie majeure de diagnostics. On a comparé les temps moyens requis à l'aide d'ANOVA. Une valeur de p inférieure à 0,05 est considérée significative.

Les données ont été traitées à l'aide d'un chiffrier (MS Excel, Microsoft, Seattle, WA) et d'un logiciel de traitement des statistiques (SPSS, 15,0, Chicago, IL). Le protocole de recherche a été approuvé par les comités d'éthique de la recherche de TNH, WH et de l'Université Deakin.

Résultats : Sur un total de 7621 patients éligibles dans les deux hôpitaux (3701 de TNH et 3920 de WH), 4625 ont été inclus (2210 de TNH et 2415 de WH) avec une moyenne de séjour de $7,7 \pm 8,0$ jours. En ce qui concerne le nombre d'activités cliniques colligées, l'ensemble des patients inclus a profité de 3052 plans de soins pharmaceutiques incluant le bilan comparatif des médicaments, de 9626 analyses d'ordonnances, de 4264 analyses de dossier, de 588 surveillances de la thérapie médicamenteuse, de 1175 réponses à des questions et de 1844 interventions pharmaceutiques. Le tableau I présente le profil des temps moyens requis par activités pharmaceutiques et clientèles.

En ce qui concerne le temps moyen requis pour l'ensemble des activités cliniques des pharmaciens, il est de $22,4 \pm 16,7$ minutes pour tous les patients, de $23,5 \pm 15,8$ minutes pour les patients de médecine et de $20,6 \pm 19,3$ minutes pour les patients de chirurgie – $p < 0,001$. De plus, il est de 26,5 minutes (IC 95 % – 25,7-27,3 – $n=1591$) contre 27,9 minutes (IC 95 % – 25,6-30,2 – $n=380$) respectivement pour les patients de médecine et chirurgie avec complications et de 20,1 (IC 95 % – 19,4-20,8 – $n=1405$) contre 17,3 minutes (IC 95 % – 16,2-18,5 – $n=877$) respectivement pour les patients de médecine et chirurgie

sans complications. Il est aussi plus long pour les patients avec complications soit $26,6 \pm 17,9$ minutes c. $19,0 \pm 14,8$ minutes.

En ce qui concerne le temps moyen requis par activités cliniques, il est systématiquement plus court pour les patients de chirurgie. Ainsi, il est respectivement de $8,3 \pm 4,5$ contre $10,2 \pm 4,4$ minutes pour le plan de soins pharmaceutiques avec bilan comparatif des médicaments, de $3,2 \pm 1,2$ contre $3,6 \pm 1,3$ minutes pour les analyses des ordonnances, de $4,5 \pm 2,1$ contre $6,0 \pm 2,9$ minutes pour les analyses des dossiers de patients, de $2,7 \pm 0,9$ contre $3,0 \pm 1,3$ minutes pour la surveillance de la thérapie médicamenteuse, de $3,6 \pm 1,6$ contre $3,8 \pm 2,1$ minutes pour les réponses à des questions et de $4,9 \pm 2,1$ contre $6,3 \pm 3,3$ minutes pour les interventions pharmaceutiques ($p < 0,001$ pour chaque comparaison).

En ce qui concerne les temps moyens requis par activité clinique par catégorie majeure de diagnostic, ils varient de $18,9 \pm 14,3$ (catégorie 7) à $26,3 \pm 17,6$ (catégorie 5). En ordre croissant de temps moyen, nous notons les catégories 7, 21, 9, 6, 8, 1, 11, 4, 10. Des données insuffisantes n'ont pas permis de calculer de temps moyen requis pour les catégories 2, 3, 12-20, 22-25.

Discussion

Il existe peu de données quantitatives sur le temps requis pour la réalisation d'activités pharmaceutiques cliniques¹⁻⁸. Cette étude australienne s'inscrit dans une démarche globale de documentation des activités cliniques des pharmaciens en établissement de santé⁹⁻¹⁰. Elle apporte un éclairage intéressant sur le temps moyen requis par clientèle de médecine et de chirurgie, par degré de gravité clinique et par catégorie majeure de diagnostic. Toutefois, il faut interpréter ces données avec prudence, compte tenu de l'écart-type des valeurs moyennes observées et des difficultés d'extrapoler la pratique d'un pays à un autre.

En moyenne, la prise en charge d'un patient hospitalisé en médecine ou chirurgie par un pharmacien nécessite un temps moyen de 22,4 minutes. Cette valeur est de 26,6 minutes pour les patients avec complications contre 19 minutes pour les patients sans complications. Ainsi, dans un quart de travail de huit heures, un pharmacien pourrait suivre jusqu'à une quinzaine de patients, en présumant qu'il n'effectue aucune autre activité (p. ex. dispensation, tournée avec l'infirmière ou le médecin, enseignement, recherche, etc.). Notre expérience montre que ce ratio est possible pour certaines clientèles (p. ex. pré-admission en chirurgie) en limitant le pharmacien à des activités ciblées (p. ex. bilan comparatif). Toutefois, la pratique de soins pharmaceutiques à des clientèles hospitalisées nécessite souvent plus de temps lorsque tous les problèmes reliés à la pharmacothérapie sont pris en charge et que le pharmacien participe aux activités interdisciplinaires.

**Tableau I : Profil des temps moyens (min) requis par activités pharmaceutiques et clientèles
(adapté des tableaux 1 et 3 de l'article commenté)**

Activités pharmaceutiques	Bilan comparatif à l'admission	Interventions pharmaceutiques	Analyse des ordonnances	Analyse des dossiers	Suivi thérapeutique du médicament	Réponses à des questions	Temps totaux des interventions
Types de clientèle (n = 4625)							
Clientèle de médecine	10,2 ± 4,4	6,3 ± 3,3	3,6 ± 1,3	6,0 ± 2,9	3,0 ± 1,3	3,8 ± 2,1	23,5 ± 15,8
Clientèle de chirurgie	8,3 ± 4,5	4,9 ± 2,1	3,2 ± 1,2	4,5 ± 2,1	2,7 ± 0,9	3,6 ± 1,6	20,6 ± 19,3
Autres clientèles	9,4 ± 4,4	5,4 ± 2,2	3,7 ± 1,4	4,6 ± 2,1	2,4 ± 0,9	3,9 ± 1,3	19,5 ± 13,1
Complexité des pathologies (n = 4625)							
Avec complications	10,5 ± 4,5	6,5 ± 3,4	3,6 ± 1,4	5,8 ± 2,7	2,8 ± 1,3	3,9 ± 2,1	26,6 ± 17,9
Sans complications	8,9 ± 4,4	5,1 ± 2,3	3,3 ± 1,2	5,2 ± 2,7	3,0 ± 1,0	3,7 ± 1,7	19,0 ± 14,8
Catégories majeures de diagnostics (CMD) des pathologies (n = 4129)							
Système nerveux (1)	9,5 ± 4,4	6,0 ± 3,4	3,6 ± 1,2	5,8 ± 2,9	ND	ND	21,8 ± 14,0
Système respiratoire (4)	10,4 ± 4,4	6,6 ± 3,7	3,6 ± 1,3	6,1 ± 2,8	ND	3,9 ± 1,8	24,7 ± 16,2
Système circulatoire (5)	11,0 ± 4,3	6,1 ± 3,2	3,6 ± 1,4	5,8 ± 2,9	ND	4,2 ± 3,0	26,3 ± 17,6
Système digestif (6)	8,8 ± 4,8	5,6 ± 2,4	3,6 ± 1,3	4,9 ± 2,3	ND	3,9 ± 1,5	19,8 ± 15,9

**Tableau I : Profil des temps moyens (min) requis par activités pharmaceutiques et clientèles
(adapté des tableaux 1 et 3 de l'article commenté)**

Activités pharmaceutiques	Bilan comparatif à l'admission	Interventions pharmaceutiques	Analyse des ordonnances	Analyse des dossiers	Suivi thérapeutique du médicament	Réponses à des questions	Temps totaux des interventions
Système hépato-biliaire (7)	8,2 ± 4,2	5,5 ± 2,2	3,5 ± 1,2	4,7 ± 2,2	ND	ND	18,8 ± 14,3
Système musculaire et osseux (8)	9,6 ± 4,4	5,6 ± 2,3	3,3 ± 1,4	5,3 ± 2,8	ND	ND	21,3 ± 18,5
Peau, tissus sous-cutanés, seins (9)	ND	ND	3,5 ± 1,8	ND	ND	ND	19,5 ± 14,1
Endocrinologie, nutrition et métabolisme (10)	9,5 ± 5,2	ND	3,3 ± 1,0	5,0 ± 3,2	ND	3,7 ± 1,4	25,0 ± 21,9
Reins et voies urinaires (11)	9,4 ± 4,6	6,3 ± 3,8	3,5 ± 1,2	5,6 ± 2,4	ND	ND	22,1 ± 16,1
Sang et précurseurs (16)	ND	ND	3,3 ± 1,0	ND	ND	ND	ND
Infectiologie et parasitologie (18)	ND	ND	3,3 ± 1,2	ND	ND	ND	ND
Alcoolisme et toxicomanie (20)	ND	ND	2,9 ± 1,0	ND	ND	ND	ND
Blessures, empoisonnements et toxicologie (21)	ND	ND	3,2 ± 1,2	ND	ND	ND	18,9 ± 15,9
Hors classification (25)	ND	ND	2,6 ± 1,0	ND	ND	ND	ND

ND : Non disponible; min : minutes

Les auteurs ne précisent pas les diagnostics regroupés sous la catégorie autres clientèles mais indiquent que cette catégorie est prévue à la classification australienne des diagnostics.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?	
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement?	NON. Les patients sont admis dans une unité de médecine ou de chirurgie selon les critères usuels de référence et d'admission applicables au sein des deux établissements à l'étude. De même, les pharmaciens de chaque établissement n'ont pas été assignés de façon aléatoire et exercent dans leur milieu respectif.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?	NON. Des 7621 patients éligibles, seulement 4625 ont bénéficié du suivi pharmaceutique. Des 4625 patients inclus dans l'étude, on a calculé le temps moyen requis par activité clinique et selon la gravité clinique pour tous les patients inclus; toutefois, on a été en mesure de calculer le temps moyen requis par catégorie majeure de diagnostic que pour 4129 patients. Par ailleurs, il est difficile de dire si des pharmaciens cliniciens ont été exclus ou ont abandonné l'étude en cours de route.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	Ne s'applique pas car aucune répartition aléatoire n'a été faite. Analyse réalisée selon la raison d'admission.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients et du personnel concernés?	NON. Bien que le protocole de recherche ne précise pas que l'accord du patient ait été requis pour l'évaluation de la pratique pharmaceutique, nous pensons que le personnel soignant était au courant de cette étude.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	NON. Les patients de médecine et de chirurgie font partie de deux populations distinctes, comme le confirme leur degré de gravité clinique et leur durée de séjour. Par ailleurs, rien ne permet de confirmer que les pharmaciens ayant exercé en médecine ou en chirurgie soient comparables.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	NON. Certains patients non inclus ont pu bénéficier de services pharmaceutiques mais n'ont pas été inclus compte tenu du moment de leur congé. D'autres n'ont pas bénéficié de services pharmaceutiques compte tenu de la charge de travail.
Quels sont les résultats?	
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Le temps moyen requis pour l'ensemble des activités pharmaceutiques est de 14 % plus élevé pour les patients de médecine par rapport aux patients de chirurgie. De plus, le temps moyen requis pour l'ensemble des activités pharmaceutiques est plus long pour les cas compliqués soit $26,6 \pm 17,9$ que les cas non compliqués soit $19,0 \pm 14,8$ minutes.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Le degré de gravité clinique comporte un intervalle de confiance (IC 95 %). De façon générale, les valeurs moyennes comportent des écarts-types représentant de 50 à 75 % des valeurs moyennes, confirmant une grande variabilité des temps requis.

ND : Non disponible

Grille d'évaluation critique (suite)

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?	
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	OUI. Bien que l'étude ait été réalisée en Australie, il s'agit d'un système de santé similaire à celui du Canada et d'une pratique pharmaceutique comparable. Il s'agit de deux établissements de santé adultes comprenant des unités de soins de médecine et de chirurgie. Les catégories majeures de diagnostic et degrés de gravité clinique sont aussi utilisés au Canada et au Québec dans le cadre de la codification des données de séjour des patients. Toutefois, l'étude pourrait préciser davantage la nature de la clientèle hospitalisée (p. ex. âge, sexe, admission élective c. urgente, etc.)
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés?	NON. L'étude aurait pu tenir compte de l'impact des activités cliniques sur les patients par un comité de pairs (p. ex. durée de séjour, résultats de santé, effets indésirables, réhospitalisation, etc.)
Est-ce que les bienfaits obtenus sont cliniquement significatifs?	ND. L'étude est à visée descriptive et n'avait pas pour objet de comparer l'impact de l'activité pharmaceutique. Il existe peu de données sur le temps moyen requis par type d'activités cliniques. La diffusion de données entourant la charge de travail peut contribuer à favoriser une réflexion sur le temps requis à différentes activités pharmaceutiques en clinique.

Cette étude comporte plusieurs limites que nous explorons brièvement. Premièrement, il est difficile de généraliser les résultats parce qu'on ne dispose pas de données suffisantes sur les pharmaciens participants (c'est-à-dire âge moyen, scolarité, exposition à la pratique clinique, nombre, etc.), sur la nature des activités cliniques (c'est-à-dire que les auteurs ne donnent pas de définitions détaillées des six activités cliniques évaluées) et sur la comparabilité des groupes de pharmaciens impliqués en médecine et en chirurgie. Par exemple, un pharmacien expérimenté met probablement moins de temps à évaluer et intervenir. Deuxièmement, il est difficile d'évaluer la validité interne de la méthode. Bien que les auteurs indiquent avoir offert une formation sur les outils de documentation et la façon de comptabiliser le temps, l'étude ne précise pas l'outil de mesure (c'est-à-dire montre, chronomètre) et les paramètres de mesure (c'est-à-dire de quelle façon déterminer qu'il s'agit du début et de la fin de l'activité, la conduite à tenir en cas d'interruptions, de tâches multiples, de déplacement ou de pertes de temps, valeurs de temps notées à la minute, à la seconde, etc.). Troisièmement, l'auto-documentation des activités et du temps requis est sans doute une limite importante mais que nous considérons acceptable. La présence d'un observateur indépendant crée elle aussi un biais d'observation qui peut affecter significativement à la baisse le temps moyen requis. De plus, la période d'étude (5 mois) est suffisamment longue pour réduire le biais de déclaration (p. ex. à court terme, le pharmacien participant peut être tenté de déclarer des temps plus courts s'il envisage l'évaluation comme l'estimation de sa

productivité. On suppose qu'avec le temps, il tient moins compte de ce fait). Quatrièmement, il nous apparaît discutable d'estimer plutôt que de comptabiliser le temps requis pour près du trois-quarts des activités cliniques documentées. Compte tenu qu'il s'agit de l'issue primaire de l'étude, il aurait été préférable de n'inclure que des observations dont le temps réel a été documenté.

D'après nos calculs, on considère que durant l'étude les pharmaciens ont travaillé 8 heures par jour à raison de 109 jours travaillés. En mettant en relation le temps moyen total par patient et au nombre de patients/pharmacien, on constate que la proportion du temps consacré aux interventions pharmaceutiques représente $21,0 \pm 15,6 \%$ et $14,7 \pm 10,9 \%$ de leur temps de travail respectivement pour le site TNH et le site WH. Ainsi, avec une moyenne de $17,1 \pm 12,8 \%$ du temps de travail, l'étude, dans sa configuration, montre que les interventions pharmaceutiques ne constituent pas la majeure partie de la charge de travail du pharmacien. Les chercheurs ne précisent pas si les pharmaciens étaient affectés à d'autres tâches (p. ex. dispensation à la pharmacie centrale). En somme, nous pensons qu'une étude permettant de capturer 100 % de l'activité pharmaceutique, et pas seulement le minutage de certaines activités, est plus pertinente à l'évaluation de l'activité et de la productivité.

Ainsi, les données recueillies peuvent être utiles à la planification des effectifs en tenant compte de la hiérarchisation des clientèles et des activités pharmaceutiques.

S'il est difficile d'extrapoler ces résultats à la pratique québécoise, ils sont toutefois utiles à la réflexion entourant la hiérarchisation des activités et leur financement. Que valent les activités cliniques du pharmacien? Combien le gouvernement, le patient ou encore d'autres professionnels seraient-ils prêts à payer pour un ensemble d'activités cliniques hospitalières réalisées par le pharmacien? La réponse à cette question passe notamment par la documentation des activités et le temps consacré à chacune d'elles. Aussi, la mesure détaillée de la charge de travail doit tenir compte de l'ensemble des activités pharmaceutiques afin de soutenir un exercice de planification des ressources. Une bonne connaissance des temps moyens pourrait être utile à des simulations entourant différents modes de rémunération. Enfin, notons que nous nous sommes intéressés à la hiérarchisation des programmes de soins avec pharmaciens décentralisés et des activités pharmaciens dans le cadre de nos travaux de recherche¹¹⁻¹⁵.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :
Jean-François Bussières
CHU Sainte-Justine
Département de pharmacie
3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : 514 345-4603
Télécopieur : 514 345-4820
Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Rough SS, McDaniel M, Rinehart JR. Effective use of workload and productivity monitoring tools in health-system pharmacy, part 1. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:300-11.
2. Rough SS, McDaniel M, Rinehart JR. Effective use of workload and productivity monitoring tools in health-system pharmacy, part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:380-8.
3. Gupta SR, Wojtynek JE, Walton SM, Botticelli JT, Shields KL, Quad JE, et coll. Monitoring of pharmacy staffing, workload, and productivity in community hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:1728-34.
4. Kaplan B, Lorenzo AG, Nystrom KK. Validating a clinical workload measurement instrument for documenting pharmaceutical care. *Pharm Pract Manag Q* 1996;15:53-63.
5. Bajcar J, Chin T, Chui W, Wichman K. Development of a comprehensive clinical pharmacy workload documentation system. *Can J Hosp Pharm* 1995;48:80-9.
6. Pink GH, Bolley HB, Cockerill RW. Two methods for allocating pharmacy cost per patient case. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:1331-4.
7. Rubino M. Distributive and clinical activity measurement using spreadsheet software. *Hosp Pharm* 1990;25:731-5.
8. Manness LJ, Morton B, Tarasoff C, Hall KW. The development of a computerized hospital pharmacy workload measurement reporting system. *Can J Hosp Pharm* 1989;42:31-6.
9. Bright JM, Tenni PC. The Clinical Services Documentation system for documenting clinical pharmacists' services. *Aust J Hosp Pharm* 2000;30:10-5.
10. McLennan DN, Dooley MJ. National survey of clinical activity documentation practices. *Aust J Hosp Pharm* 2000;30:6-9.
11. Touzin K, Robelet A, Therrien R, Bussières JF. Démarche pour la mise à niveau d'un secteur de soins pharmaceutiques : le cas de l'hémo-oncologie. *Can J Hosp Pharm* 2010;63:119-29.
12. Robelet A, Bussières JF, Boivin J, Garel P. Évaluation des besoins pharmacothérapeutiques d'un service de pédopsychiatrie. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2008;56:439-45.
13. Bussières JF, Robelet A, Lavoie A, Marquis C, Lebel D. Réévaluation du secteur de soins pharmaceutiques en réanimation pédiatrique. *J Pharm Clin* 2007;26:217-27.
14. Bussières JF, Tollec S, Martin B, Malo J, Tardif L, Thibault M. Démarche pour la mise à niveau d'un secteur de soins pharmaceutiques : le cas de la néonatalogie. *Ann Pharm Fr* 2010;68:178-94.
15. Brisseau L, Bussières JF, Bois D, Vallée M, Racine MC, Bonnici A. Reflections on the ranking of clinical practice in hospital pharmacy practice. (soumis pour publication) *Int J Pharm Pract*.

Effet de la prise d'antipsychotiques atypiques sur l'intervalle QT des patients du Centre de pédopsychiatrie du Centre hospitalier universitaire de Québec

Marie-Ève Racine, Marie Christine Boulanger, Karine Desharnais, Jean-Marc Côté, Benoît Drolet

Résumé

Objectifs : Décrire les variations de l'intervalle QTc et le suivi effectué auprès des patients du Centre de pédopsychiatrie du Centre hospitalier universitaire de Québec recevant des antipsychotiques atypiques.

Méthodologie : Étude descriptive rétrospective longitudinale réalisée au moyen de la revue de 166 dossiers médicaux de patients âgés de 18 ans au maximum, hospitalisés ou fréquentant l'hôpital de jour du Centre de pédopsychiatrie du Centre hospitalier universitaire de Québec et ayant reçu un antipsychotique atypique entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2009.

Résultats : On a mesuré en tout 236 QTc, ce qui représente 40 sujets inclus dans l'étude. La moyenne des QTc obtenue en monothérapie est de 417 ± 26 msec. Au total, 11 % des QTc ont été considérés anormaux en termes de valeur absolue et 1 % en termes de différence par rapport à la valeur initiale. Une dose élevée d'olanzapine ($p = 0,001$) et de quétiapine ($p = 0,0036$) ainsi que la présence d'une interaction pharmacodynamique ($p = 0,028$) ont été associées de façon statistiquement significative à une augmentation du risque de prolongation de l'intervalle QTc.

Conclusion : La prolongation de l'intervalle QTc a été observée dans une faible proportion d'ECG mesurés sur des enfants recevant des antipsychotiques atypiques. Notre étude a permis de déterminer certaines associations liées à un risque de prolongation de l'intervalle QTc, telles qu'une dose élevée d'un antipsychotique, une polythérapie ainsi que la présence d'interactions médicamenteuses.

Mots-clés : antipsychotique atypique, intervalle QT, torsades de pointes, électrocardiogramme, pédiatrie

Introduction

Au cours des deux dernières décennies, les antipsychotiques atypiques ont graduellement pris une place de plus en plus importante au sein de l'arsenal thérapeutique psychiatrique en pédiatrie^{1,2}. Par exemple, en 2007, au Canada, 94 % des pédopsychiatres canadiens membres de l'Académie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent et 89 % des pédiatres du développement

de la Société canadienne de pédiatrie affirmaient prescrire des antipsychotiques atypiques à leurs patients¹. Cependant, leur usage n'est pas approuvé pour les patients âgés de moins de 18 ans au Canada^{1,3}. Il est donc possible de constater que l'augmentation de l'usage d'antipsychotiques chez les enfants s'explique principalement par leur prescription pour des indications non approuvées officiellement³.

Un des effets indésirables préoccupants associé aux antipsychotiques en général est la prolongation de l'intervalle QT, représenté sur un électrocardiogramme (ECG) par le temps requis pour la dépolarisation et la repolarisation des ventricules^{4,5}. Cet effet secondaire est observé dans une proportion allant jusqu'à 10 % des utilisateurs adultes d'antipsychotiques atypiques⁵. La prolongation de l'intervalle QT est un facteur de risque de développement d'arythmies ventriculaires, en particulier les torsades de pointes. Le risque de mortalité associé aux torsades de pointes est très élevé, soit 17 % dans la population adulte^{1,5}.

Contrairement à la population adulte, peu de données évaluant la sécurité cardiovasculaire des antipsychotiques atypiques sont disponibles en pédiatrie. De plus, il existe peu de recommandations basées sur des données probantes portant sur la fréquence des interventions du suivi¹. Les études de surveillance au sein de cette population sont rares et souvent caractérisées par un petit échantillon, des diagnostics hétérogènes, un protocole de recherche rétrospectif, un suivi de courte durée et une absence de groupe témoin¹. Au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), le suivi de l'intervalle QT est laissé à la discrétion des cliniciens, et des ECG sont effectués à une fréquence variable selon le jugement clinique du pédopsychiatre.

Marie-Ève Racine, B.Pharm., M.Sc., était étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique lors de la réalisation de l'étude et est maintenant pharmacienne au CHUL (CHUQ)

Marie Christine Boulanger, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CHUL (CHUQ)

Karine Desharnais, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CHUL (CHUQ)

Jean-Marc Côté, M.D., FRCPC, est cardiologue pédiatrique au CHUL (CHUQ)

Benoît Drolet, B.Pharm., Ph.D., est chercheur au Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) et professeur agrégé à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval

L'objectif primaire de cette étude consiste donc à décrire les variations de l'intervalle QT des patients du Centre de pédopsychiatrie du CHUQ recevant des antipsychotiques atypiques. L'objectif secondaire est de décrire le suivi effectué par rapport à l'intervalle QT lors d'un traitement avec des antipsychotiques atypiques de cette même population. Les résultats obtenus ont servi à informer les pédopsychiatres du Centre de pédopsychiatrie du CHUQ de l'ampleur de la prolongation de l'intervalle QT par les antipsychotiques atypiques. Ceci a également permis de prendre connaissance du suivi effectué et de l'adapter en conséquence.

Méthodologie

Protocole de recherche et population à l'étude

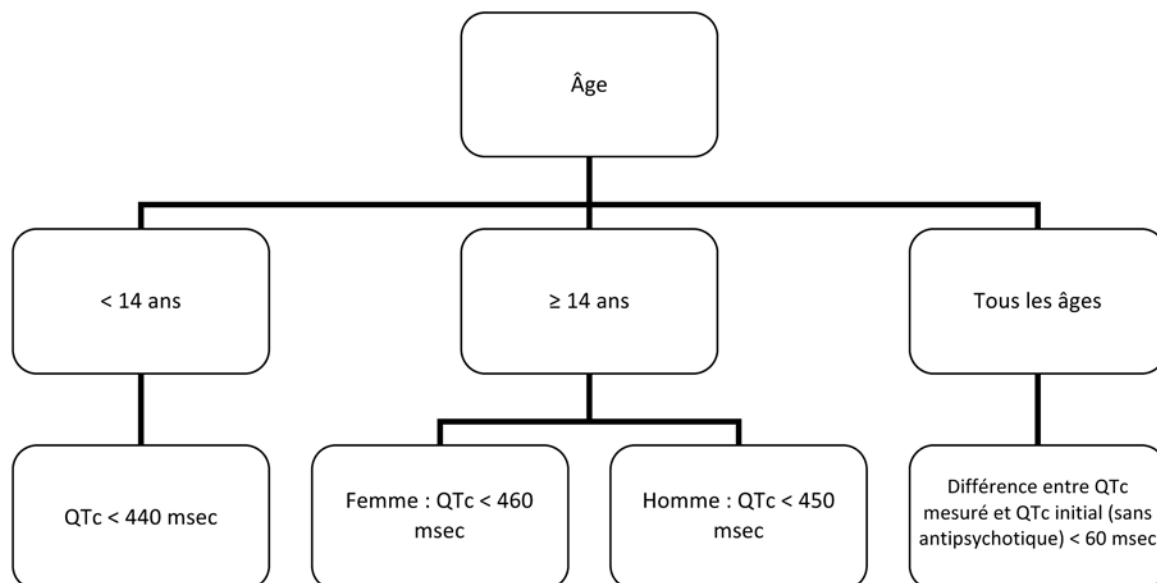
Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective de population longitudinale réalisée à partir de dossiers médicaux archivés. Elle a regroupé des sujets hospitalisés ou fréquentant l'hôpital de jour du Centre de pédopsychiatrie du CHUQ et ayant reçu au moins un antipsychotique atypique (aripiprazole, clozapine, olanzapine, palipéridone, quétiapine, rispéridone, ziprasidone) entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2009. La sélection des sujets a été effectuée à partir d'une revue d'utilisation des médicaments à l'aide du logiciel SyPhaC^{MD} (version 1.7.5.2.2, Artefact Informatique – filiale d'IBM Canada, Québec, QC, Canada) utilisé au CHUQ. La population étudiée devait répondre aux critères d'inclusion suivants : sujets hospitalisés ou fréquentant l'hôpital de jour du Centre de pédopsychiatrie du CHUQ, suivis par un pédopsychiatre, âgés de 18 ans au maximum, ayant reçu au moins un antipsychotique atypique, disposant dans le dossier médical

d'une valeur initiale de l'intervalle QT (sans antipsychotique) ainsi que d'au moins une valeur de l'intervalle QT mesurée durant le traitement avec un antipsychotique. Les critères d'exclusion consistaient en un antécédent de dysrythmie ou d'anomalie structurale cardiaque, en raison du risque important de prolongation de l'intervalle QT associé à ces pathologies^{2,5-10}. Une autorisation de la Direction des services professionnels du CHUQ a été obtenue préalablement afin de permettre la consultation des dossiers médicaux.

Variables à l'étude

L'ensemble des intervalles QT mesurés chez les sujets durant le traitement avec un antipsychotique ont été recueillis à partir des tracés d'ECG au dossier, depuis le début de la prise de l'antipsychotique jusqu'au 31 décembre 2009. L'intervalle QT mesuré avant le début de la prise d'un antipsychotique était utilisé comme QT initial. L'intervalle QT a été lu de façon manuelle sur le tracé d'ECG à l'aide d'une règle millimétrique. L'intervalle QT se mesure depuis le début du complexe QRS jusqu'à la fin de l'onde T^{4,11,12}. Il a été mesuré à la dérivation II sur trois cycles différents, et une moyenne a été calculée pour chaque valeur. L'investigatrice a reçu une formation par un cardiologue pédiatrique pour la lecture des ECG, et la technique a été validée sur environ 30 ECG. Chaque intervalle QT a également été corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc) à l'aide de la formule de Bazett ($QTc = QT / (RR)^{1/2}$)^{2,13}. Conséquemment, il a également été nécessaire de mesurer l'intervalle RR, lequel se situe entre deux points R sur la dérivation II du tracé de l'ECG. Les QTc mesurés ont été jugés normaux ou anormaux en fonction des valeurs présentées à la figure 1.

Figure 1 : Définition des valeurs normales du QTc en pédiatrie utilisées dans l'étude^{11,12,14}



< : plus petit que; ≥ plus grand ou égal à; msec : millisecondes; QTc : QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque

À la date de l'enregistrement de chacun des ECG, on a recueilli une série de variables portant sur les sujets. La description de la population à l'étude comprend l'âge, le sexe, le poids, la taille, les diagnostics psychiatriques, le statut tabagique, la consommation d'alcool et de drogues. La description du traitement reçu comporte le nom et la dose de l'antipsychotique, ainsi que la durée de traitement. Les variables exprimant les principaux facteurs de risque de prolongation de l'intervalle ont également été recueillies. Ainsi, la prise de médicaments pouvant être impliqués dans une interaction pharmacocinétique (interaction entre un antipsychotique atypique et un ou des médicaments au niveau du cytochrome P450 [CYP P450]) ou pharmacodynamique (prise d'un autre médicament pouvant prolonger l'intervalle QTc) a été notée^{2,5-10,15}. Les interactions pharmacocinétiques significatives ont été tirées du *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs* et de deux articles, soit les articles de Spina et coll. ainsi que de Prior et coll.¹⁶⁻¹⁸. La liste des médicaments pouvant prolonger l'intervalle QTc était tirée du site Web www.torsades.org⁶. Les données portant sur la kaliémie, la magnésémie, la calcémie, la fréquence cardiaque, l'âge et le sexe ont également été colligées^{2,5-10,15}.

Afin de répondre à l'objectif secondaire, chaque intervention de l'équipe médicale en présence d'un QTc ≥ 440 msec (valeur calculée sur le tracé d'ECG) était colligée. Il faut noter qu'un QTc ≥ 440 msec ne constitue pas nécessairement une valeur anormale pour tous les sujets, car il dépend aussi de l'âge et du sexe. Cependant, cette valeur a été choisie pour véritablement cibler toutes les interventions du pédopsychiatre lorsque, selon son jugement clinique, il y avait allongement du QTc.

Analyse des données

L'analyse descriptive des différents paramètres de l'étude est basée sur la valeur moyenne (avec écart-type) des variables quantitatives tandis que les différentes valeurs des variables qualitatives sont représentées à l'aide de proportions exprimées en pourcentages. La réponse à l'objectif primaire résulte d'une analyse de régression multivariée et d'une analyse de régression logistique. L'analyse de régression multivariée servait à démontrer s'il existait une relation statistiquement significative entre une variable et la prolongation de l'intervalle QTc en valeur absolue. L'analyse de régression logistique permettait quant à elle d'illustrer s'il existait une relation statistiquement significative entre une variable et la possibilité d'obtenir un QTc anormal. La variable dépendante a donc dû être représentée de deux façons : de façon quantitative continue (ex. : QTc = 500 msec) et de façon binaire (QTc normal ou anormal). Pour la mesure continue du QTc, on a procédé à l'analyse univariée des relations avec des variables continues à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson. L'obtention de la valeur des variables nominales résulte de l'analyse de variance à un facteur. Les variables dont le seuil observé était in-

férieur à 0,20 étaient prises en compte pour l'analyse de régression multivariée selon une procédure pas-à-pas. Pour la mesure dichotomique du QTc, on a analysé les relations avec des variables continues en utilisant le test *t* de Student. Le test du Chi-carré (χ^2) a été utilisé pour la mesure des variables nominales. Les variables dont le seuil observé était inférieur à 0,20 étaient aussi prises en compte pour l'analyse de régression logistique selon une procédure pas-à-pas. Toute hypothèse nulle dont le seuil observé était inférieur à 0,05 ($p < 0,05$) était rejetée. L'ensemble des résultats a été analysé à l'aide du progiciel SAS version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

Résultats

Un total de 166 dossiers médicaux ont été révisés, ce qui a permis d'inclure 40 sujets dans l'étude. Soixante-seize pour cent (76 %) ($n = 126/166$) des sujets ont donc été exclus pour diverses raisons. Le principal motif d'exclusion a été l'absence d'ECG initial uniquement (34 %; $n = 56/166$), suivi par l'absence à la fois d'ECG initial ainsi que d'ECG de suivi (24 %; $n = 40/166$) et par l'absence d'ECG de suivi uniquement (16 %; $n = 26/166$). Très peu de sujets ont été exclus en raison d'une dysrythmie ou d'une anomalie structurelle cardiaque (1 %; $n = 2/166$).

Pendant le traitement avec un antipsychotique atypique, on a procédé à l'analyse de chaque ECG des 40 sujets inclus dans l'étude. L'échantillon de notre étude était donc constitué de 236 QTc, ce qui implique que tous les ECG d'un même patient étaient considérés comme des mesures indépendantes. Le tableau I présente les caractéristiques de la population et du traitement reçu. L'échantillon est composé principalement d'adolescents, et la proportion d'ECG de filles est supérieure à celle des garçons. Les diagnostics psychiatriques des sujets de l'étude au début du traitement sont également présentés au tableau I. En ce qui a trait au traitement antipsychotique reçu par les sujets, environ le tiers des ECG ($n = 77/236$; 33 %) a été effectué en présence d'une polythérapie, c'est-à-dire la prise concomitante d'au moins deux antipsychotiques atypiques. Finalement, on remarque que les doses moyennes reçues par les sujets sont relativement élevées, lesquelles se rapprochent des doses utilisées pour l'adulte.

Au total, 28 ECG ont été considérés anormaux. En proportion, seulement 11 % ($n = 26/236$) des QTc obtenus ont été jugés anormaux en termes de valeur absolue. Lorsqu'elle est exprimée en termes de différence par rapport à la valeur initiale du QTc, cette proportion n'est que de 1 % ($n = 2/236$). Ainsi, 88 % ($n = 208/236$) des QTc observés dans l'échantillon sont normaux. Notons qu'aucun sujet participant à l'étude n'a souffert de torsades de pointes ou de toute autre forme d'arythmie.

Le tableau II présente le QTc moyen, la variation moyenne du QTc ainsi que le QTc maximal obtenu avec

Tableau I : Description de la population et du traitement antipsychotique reçu

CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON		
ECG totaux – n *		236
ECG provenant de garçons – n (%)		83 (35)
ECG provenant de filles - n (%)		153 (65)
Fumeurs – n (%)		25 (11)
Consommateurs de drogues – n (%)		37 (16)
Consommateurs d'alcool – n (%)		65 (28)
Âge moyen ± écart-type (étendue) – années**		15,0 ± 2,5 (5,8-18,0)
Poids moyen ± écart-type - kg		63,5 ± 19,2
Taille moyenne ± écart-type – m		1,6 ± 0,1
IMC moyen ± écart-type - kg/m ²		25,5 ± 6,2
Diagnostic(s) psychiatrique(s) au début du traitement – n (%)	TDAH	23 (57)
	TOP	14 (35)
	Trouble d'anxiété généralisée	13 (32)
	Déficiences intellectuelles	6 (15)
	Trouble du langage	5 (12,5)
	Anorexie	4 (10,0)
	Trouble obsessionnel-compulsif	4 (10,0)
	Trouble de perturbation des conduites	4 (10,0)
	Syndrome Gilles de La Tourette	3 (7,5)
	Trouble d'adaptation	3 (7,5)
	Schizophrénie	3 (7,5)
	Trouble psychotique non spécifié	2 (5)
	Trouble d'apprentissage	2 (5)
	Dépression	2 (5)
	Psychose réactionnelle brève	2 (5)
	Insomnie	1 (2,5)
	Trouble panique	1 (2,5)
	Toxicomanie	1 (2,5)
	Trouble schizoaffectif	1 (2,5)
	Psychose toxique	1 (2,5)
	Maladie affective bipolaire	1 (2,5)
	Trouble de personnalité limite	1 (2,5)
CARACTÉRISTIQUES DU TRAITEMENT		
Antipsychotiques en monothérapie – n (%)	Total	159 (67)
	Aripiprazole	0 (0)
	Clozapine	29 (18)
	Olanzapine	22 (14)
	Quétiapine	47 (30)
	Risperidone	40 (25)
	Palipéridone	0 (0)
	Ziprasidone	21 (13)

Tableau I : Description de la population et du traitement antipsychotique reçu (suite)

Antipsychotiques en polythérapie – n (%) [†]	Total	77 (33)
	Aripiprazole	0
	Clozapine	50
	Olanzapine	1
	Quétiapine	17
	Palipéridone	0
	Risperidone	15
	Ziprasidone	71
Doses moyennes des antipsychotiques ± écart-type - mg/jour	Clozapine	318,5 ± 100,5
	Olanzapine	7,9 ± 3,1
	Quétiapine	519,3 ± 432,4
	Risperidone	1,6 ± 1,6
	Ziprasidone	141,8 ± 35,7
Durée de traitement moyenne avec les antipsychotiques - mois ^{††}	Clozapine	21,0 ± 12,7
	Olanzapine	33,3 ± 6,5
	Quétiapine	24,9 ± 10,9
	Risperidone	31,3 ± 26,7
	Ziprasidone	11,0 ± 7,3

* Les proportions sont calculées en fonction d'un échantillon total de 236 ECG, à l'exception des diagnostics qui n'ont pas été recueillis à chaque ECG (une fois pour chaque patient, donc proportion calculée sur un total de 40 patients).

** L'âge médian est de 15,7 ans.

† : Il est impossible de calculer une proportion étant donné que chaque médicament peut avoir été reçu en polythérapie avec plusieurs antipsychotiques.

†† : La durée de traitement moyenne correspond à la somme des durées de traitement de tous les patients (temps compris entre le début de la prise d'un antipsychotique jusqu'à sa cessation) divisé par le nombre de patients qui recevaient le médicament. Si le dossier médical ne mentionnait aucune interruption du médicament, on considérerait que le sujet recevait encore le médicament à la date de collecte de données.

ECG : électrocardiogramme; IMC : indice de masse corporelle; TDAH : trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité; TOP : trouble oppositionnel avec provocation.

les antipsychotiques. Le QTc moyen obtenu avec l'ensemble des antipsychotiques en monothérapie est de 417 ± 26 msec. En présence d'une polythérapie, cette valeur est plus élevée, soit 430 ± 17 msec. C'est avec la prise de clozapine qu'a été associé le QTc moyen le plus élevé obtenu avec un antipsychotique en monothérapie (443 ± 133 msec). Le QTc maximal en monothérapie a encore une fois été observé en présence de la clozapine (491 msec). Cependant, le QTc maximal de l'étude est de 504 msec, et il s'agit d'un sujet qui recevait une polythérapie composée de rispéridone à une dose de 2 mg/jour ainsi que de ziprasidone à une dose de 80 mg/jour. Quant à la variation moyenne du QTc, elle est plus importante en polythérapie ($2,5 \pm 22,6$ msec) qu'en monothérapie ($-0,3 \pm 32,7$ msec). Notons que le QTc initial moyen pour l'ensemble des sujets était de 405 ± 30 msec. La variation moyenne de l'intervalle QTc en monothérapie la plus élevée a été observée en présence de l'olanzapine ($13,8 \pm 22,7$ msec). La plus grande diminution a été observée sous l'effet de la ziprasidone ($-22,0 \pm 41,6$ msec). La variation la plus élevée de l'étude est de 112 msec et elle est

survenue chez un sujet recevant de la rispéridone en monothérapie à une dose de 0,25 mg/jour.

En ce qui a trait aux antipsychotiques impliqués dans la prolongation de l'intervalle QTc, c'est avec l'association de clozapine et de ziprasidone qu'a été observée la presque majorité (43 %; $n = 12/28$) des QTc anormaux ($n = 28$ ECG). En monothérapie, la clozapine est l'antipsychotique qui a entraîné le plus de QTc anormaux (29 %; $n = 8/28$). Ensuite, par ordre décroissant, la rispéridone, l'olanzapine et la ziprasidone ont été associées respectivement à 21 % ($n = 6/28$), 3,5 % ($n = 1/28$) et 3,5 % ($n = 1/28$) des QTc anormaux. Aucun QTc anormal n'a été observé chez les sujets recevant de la quétiapine en monothérapie ou en polythérapie, malgré le nombre important d'ECG effectués avec celle-ci.

Parmi les conditions retrouvées en proportion importante chez les sujets ayant obtenu une valeur de QTc anormale à l'ECG ($n = 28$ ECG), citons la polythérapie, c'est-à-dire la prise simultanée d'au moins deux

Tableau II : QTc moyen, QTc maximal et variation moyenne du QTc obtenus avec les antipsychotiques

	QTc moyen (msec)	QTc maximal (msec)	Variation moyenne du QTc (msec)
Clozapine	443	491	+4,4
Olanzapine	410	451	+13,8
Quétiapine	410	444	+2,1
Risperidone	408	463	-2,7
Ziprasidone	417	452	-22
Tous (monothérapie)	417	491	-0,3
Tous (polythérapie)	430	504	+2,5

msec : millisecondes; QTc : intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque

antipsychotiques atypiques, dans 43 % (n = 12/28) des cas. Une proportion importante de QTc anormaux a également été observée chez des sujets recevant des médicaments pour lesquels il existe une interaction pharmacodynamique (29 %; n = 8/28) ou pharmacocinétique (21 %; n = 6/28) potentielle. En ce qui a trait aux interactions pharmacocinétiques, les médicaments ayant pu entraîner une hausse des concentrations plasmatiques d'un antipsychotique sont le divalproex sodique (avec la clozapine) (n = 3/236), la fluvoxamine (avec la rispéridone) (n = 2/236) et la lamotrigine (avec la clozapine) (n = 1/236). Quant aux médicaments ayant pu entraîner une interaction pharmacodynamique (prolongation de

l'intervalle QTc) avec un antipsychotique, il s'agit du lithium (n = 5/236), de la dextroamphétamine (n = 1/236), du citalopram (n = 1/236) et du métoclopramide (n = 1/236).

Le tableau III présente les résultats de l'analyse de régression multivariée et de l'analyse de régression logistique. Un effet dose-dépendant a été observé avec la prise d'olanzapine (p = 0,001) et de quétiapine (p = 0,0036). Ceci signifie que plus la dose de ces antipsychotiques est élevée, plus le QTc risque d'être prolongé. Les interactions pharmacodynamiques ont également été associées à l'obtention d'intervalles QTc plus longs en termes de valeur absolue (p = 0,0280). L'analyse de régression logis-

Tableau III : Variables ayant démontré une association significative avec la valeur de l'intervalle QTc

QTc exprimé de façon continue (ex. : 500 msec)		
Variable	Pente du modèle de régression multiple*	Valeur p
Prise d'olanzapine	-55,08	<0,0001
Dose d'olanzapine	+0,10	0,001
Prise de quétiapine	-28,51	<0,0001
Dose de quétiapine	+0,03	0,0036
Prise de rispéridone	-34,94	<0,0001
Interaction pharmacodynamique	+7,27	0,0280
Consommation de tabac	+29,92	0,0188
Consommation de tabac et prise de ziprasidone	+24,61	0,0131
QTc exprimé de façon dichotomique (normal ou anormal)		
Variable	RC issu du modèle de régression logistique [intervalle de confiance]	Valeur p
Prise de clozapine	2,23 [3,4-25,5]	< 0,001

QTc : intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque; RC : rapport de cote

Autres variables incluses dans les deux analyses, mais n'ayant pas démontré de lien significatif avec la prolongation de l'intervalle QTc : dose de clozapine, dose de rispéridone, dose de ziprasidone, nombre d'antipsychotiques reçus, interactions pharmacocinétiques, consommation de drogues et d'alcool, désordres électrolytiques, durée de traitement, âge, sexe et poids.

* Lorsque la pente est positive, la variable allonge le QTc et lorsque la pente est négative, la variable raccourcit le QTc.

tique a permis de démontrer une association statistiquement significative (rapport de cote (RC) = 2,23 [3,4-25,5]; $p < 0,001$) entre la prise de clozapine et le risque d'obtenir un intervalle QTc anormal selon la définition utilisée dans notre étude. Notons qu'aucune relation entre les désordres électrolytiques et la variation de l'intervalle QTc n'a été mise en évidence dans notre étude. Cependant, plusieurs données manquaient, et parmi les mesures disponibles, aucune valeur anormale de kaliémie, de magnésémie ou de calcémie n'a été observée parmi les sujets de l'étude.

Finalement, le suivi effectué par les pédopsychiatres était très variable. Il ressort de l'étude un suivi moyen de 2,1 ECG par patient et par année, l'ECG initial non compris. Les pédopsychiatres ont jugé que 48 % ($n = 35/73$) des QTc ≥ 440 msec étaient normaux. Dans 30 % des cas ($n = 22/73$), le pédopsychiatre a demandé un ECG de vérification pour valider le résultat obtenu. Les pédopsychiatres ont également fait preuve de prudence : dans 14 % des cas ($n = 10/73$), ils ont attendu avant d'entreprendre l'administration ou d'augmenter la dose de l'antipsychotique, dans 8 % des cas ($n = 6/73$), ils ont demandé une relecture à un cardiologue pédiatrique, et dans 4 % des cas ($n = 3/73$), ils ont demandé une relecture à un omnipraticien. Cependant, dans 21 % des cas ($n = 15/73$), aucune intervention n'a été effectuée par le pédopsychiatre.

Discussion

Cette étude rétrospective a été réalisée dans le but de décrire la sécurité cardiovasculaire des antipsychotiques atypiques dans un centre de pédopsychiatrie au Québec. Nous avons recensé trois autres études ayant pour objectif principal l'évaluation de la prolongation de l'intervalle QTc par les antipsychotiques atypiques en pédopsychiatrie dans la littérature, soit les études de De Castro et coll. (olanzapine, quétiapine et rispéridone) Blair et coll. (ziprasidone) ainsi que Nahshoni et coll. (rispéridone)¹⁹⁻²¹.

De Castro et coll. ont réalisé une étude prospective dont l'objectif principal était d'évaluer la variation de l'intervalle QTc chez des enfants vierges de tout traitement aux antipsychotiques avant et après six mois de traitement avec l'olanzapine (dose moyenne de $10,9 \pm 7,6$ mg/jour), la quétiapine (dose moyenne de $468,8 \pm 349,7$ mg/jour) ou la rispéridone (dose moyenne de $2,4 \pm 1,6$ mg/jour)¹⁹. La population était composée de 38 enfants (68,4 % de garçons et 31,6 % de filles), âgés en moyenne de 15,1 ans (4-18 ans)¹⁹. Le seuil de prolongation de l'intervalle QTc utilisé était de 450 msec chez les garçons et de 470 msec chez les filles¹⁹. Les auteurs ont observé un QTc initial moyen de $387,29 \pm 21,09$ msec et un QTc moyen après six mois de traitement de $393,63 \pm 19,02$ msec ($p = 0,134$)¹⁹. La variation moyenne après six mois de traitement a donc été de $6,34 \pm 25,51$ msec¹⁹. Aucun patient n'a présenté de QTc supérieur à 450 msec¹⁹. L'étude de Blair et coll. est une étude prospective ouverte composée de

20 patients (16 garçons et 4 filles) non hospitalisés, d'âge moyen de 13,2 ans (8-19 ans)²⁰. L'objectif principal était d'évaluer à l'électrocardiogramme la sécurité de faibles doses de ziprasidone (< 40 mg/jour) dans les six premiers mois de traitement²⁰. Les patients ont subi entre deux et onze ECG (médiane = 9) sur une période de suivi de $4,6 \pm 2,0$ mois²⁰. Le QTc initial dans l'étude était de 402 ± 29 msec²⁰. Les auteurs ont observé une prolongation statistiquement significative de l'intervalle QTc de 28 ± 26 msec ($p < 0,01$), laquelle n'était pas liée à la dose²⁰. La variation maximale du QTc dans l'étude a été de 114 msec, et la valeur la plus élevée a été de 470 msec²⁰. Trois patients ont présenté un QTc égal ou supérieur à 450 msec, mais aucun patient n'a présenté de QTc supérieur à 500 msec²⁰. Nahshoni et coll. ont réalisé une étude rétrospective dont le but était de calculer l'intervalle QTc et la dispersion de l'intervalle QT (QTd) chez de très jeunes enfants traités avec des antipsychotiques (rispéridone, clonidine ou propéridazine)²¹. La population était constituée de 12 enfants d'âge moyen de 5,8 ans (4-7 ans)²¹. Sept de ces enfants recevaient de la rispéridone ($0,25-0,5$ mg/jour)²¹. Le QTc moyen des patients avant le début du traitement était de 435 ± 31 msec²¹. Le QTc moyen à dose de maintien a été de 432 msec ($p = 0,75$)²¹. Aucun changement significatif du QTc et du QTd n'a donc été observé²¹.

Malgré le fait que 76 % des patients n'aient pas répondu aux critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude, un nombre important de sujets ($n = 40$) et d'ECG ($n = 236$) a pu être recensé. La population de notre étude est composée majoritairement d'adolescents. Sachant que plus l'âge est élevé, plus le QTc risque d'être prolongé, ceci peut avoir influencé à la hausse les valeurs des QTc obtenues dans notre étude, si on les compare par exemple avec l'étude de Nahshoni et coll. (âge moyen de $5,8 \pm 0,98$ ans)^{2,19-21}. Ensuite, les filles constituent une plus grande proportion de notre population que les garçons¹⁹⁻²¹. Sachant que l'intervalle QTc est davantage prolongé chez les filles postpubères que chez les garçons, ceci pourrait également avoir eu une influence sur les valeurs de l'intervalle QTc observées dans notre population^{2,5-10,15,22}. Finalement, les sujets étudiés présentaient des diagnostics psychiatriques diversifiés, ce qui augmente la validité externe de notre étude.

Une des principales forces de notre étude est le fait que nous ayons établi des liens entre la prolongation de l'intervalle QT et une grande variété d'antipsychotiques atypiques utilisés en pédopsychiatrie. D'ailleurs, parmi les trois études citées précédemment, seule notre étude présente des données sur la clozapine¹⁹⁻²¹. De façon générale, les doses employées dans notre étude étaient plus élevées que les doses utilisées dans les études de Blair et coll., de De Castro et coll. ainsi que de Nahshoni et coll.¹⁹⁻²¹. Ceci a pu avoir des répercussions sur nos résultats, sachant qu'un effet dose-dépendant a été observé dans la population adulte^{2,5-10,15,23}. Notre étude diffère également

des autres par le fait que 33 % des ECG inclus dans notre étude proviennent de sujets recevant au moins deux antipsychotiques alors que De Castro et coll. ainsi que Blair et coll. ont choisi d'exclure les sujets recevant plus d'un antipsychotique atypique^{19,20}. Nous avons choisi de procéder ainsi afin d'obtenir le plus grand nombre de sujets possible et de comparer des données obtenues en présence d'une monothérapie et d'une polythérapie.

Une force supplémentaire de notre étude est que l'intervalle QT a été mesuré manuellement, tout comme dans les études de De Castro et coll., de Blair et coll. ainsi que de Nahshoni et coll.¹⁹⁻²¹. Blair et coll. ont d'ailleurs démontré que la lecture automatique de l'intervalle QT avait une faible sensibilité²⁰. Les auteurs concluent que la lecture de l'intervalle QT devrait toujours être faite de façon manuelle, et même idéalement par un cardiologue pédiatrique²⁰. Les résultats de notre étude viennent appuyer cette recommandation, puisque tous les QTc prolongés qui ont été relus manuellement par l'omnipraticien ou le cardiologue pédiatrique ont été déclarés normaux.

Les résultats issus de l'objectif primaire de notre étude ont démontré une faible proportion d'ECG anormaux dans la population pédiatrique, que ce soit en termes de valeur absolue (11 %) ou en termes de différence par rapport à la valeur du QTc initial (1 %). Cependant, quoique les valeurs utilisées dans notre étude pour définir un QTc anormal soient tirées de références valides, elles sont contestables, puisque que le seuil définissant un QTc normal ou anormal diffère d'une étude à l'autre. Labellarte et coll. recommandent qu'un seuil de 450 msec constitue la limite supérieure, ce qui a été fait dans l'étude de De Castro et coll.^{19,24}. Cependant, certains auteurs, tels que Blair et coll., utilisent le seuil plus prudent de 440 msec pour juger d'un QTc normal, étant donné que ces données sont issues de la population adulte et que l'impact dans la population pédiatrique n'est pas connu²⁰. Quant à l'étude de Nahshoni et coll., une limite supérieure dépendante du sexe (450 msec chez les garçons et 460 msec chez les femmes) a été choisie²¹. Ceci diminue la validité externe de notre étude et rend la comparaison directe avec d'autres études plus difficile. Nous avons obtenu plus de QTc anormaux que Nahshoni et coll. (aucun QTc anormal avec la rispéridone) ainsi que De Castro et coll. (aucun QTc anormal avec l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone). Nous avons cependant observé beaucoup moins de QTc anormaux que Blair et coll., dont 40 % des sujets ont présenté un QTc jugé anormal. Notre résultat est davantage comparable à la proportion observée chez les utilisateurs d'antipsychotiques atypiques dans la population adulte, laquelle est d'environ 10 %⁵.

Le QTc moyen le plus élevé en monothérapie dans notre étude a été observé avec la clozapine (443 ± 133 msec). Ce résultat s'explique probablement par le nombre important d'ECG en présence de la clozapine pris en

considération, ce qui augmente la probabilité d'observer un QTc moyen prolongé. En ce qui a trait au QTc moyen, tous les antipsychotiques confondus, en comparaison avec d'autres études, il est plus élevé que celui observé dans l'étude de De Castro et coll. ($396,63 \pm 19,20$ msec)¹⁹. Notons toutefois que l'intervalle QTc initial des sujets étudiés par De Castro et coll. était moins élevé ($387,29 \pm 21,09$ msec) que dans notre étude (405 ± 30 msec)¹⁹. Ceci pourrait expliquer la raison pour laquelle les sujets de leur étude ont atteint un QTc moyen moins élevé. Finalement, il n'est pas étonnant de constater que l'intervalle QTc moyen que nous avons obtenu soit plus élevé en polythérapie qu'en monothérapie, puisqu'il s'agit d'un facteur de risque connu dans la population adulte^{2,5-10,15}.

La variation de l'intervalle QTc par rapport à la valeur initiale obtenue chez les sujets de notre étude ($-0,3 \pm 32,7$ msec) est moins élevée que celle observée par les autres auteurs. En effet, dans l'étude de De Castro et coll., la variation moyenne était de $6,34 \pm 25,51$ msec¹⁹. Cependant, dans notre étude, l'intervalle QTc initial moyen est plus élevé, et quatre sujets avaient des QTc de base ≥ 450 msec. Ainsi, ceci a pu atténuer la variation moyenne que nous avons observée. Blair et coll. ont choisi d'exclure tous les sujets ayant un QTc initial ≥ 450 msec afin d'éviter ce biais, et il aurait probablement été souhaitable de faire de même dans notre étude²⁰. Dans le même ordre d'idées, un autre élément à souligner est que l'écart avec les autres études portant sur la variation de l'intervalle QTc en présence de ziprasidone ($-22,0 \pm 41,6$ msec) est considérable. En effet, la valeur obtenue par Blair et coll. est de 28 ± 26 msec²⁰. Ce résultat pourrait être expliqué de la même façon. Le QTc initial d'un des sujets de notre étude recevant de la ziprasidone était de 469 msec, ce qui représente le QTc initial le plus élevé de l'étude. Si l'on exclut tous les QTc mesurés chez ce sujet, la variation moyenne de l'intervalle QTc par rapport à la valeur initiale en présence de ziprasidone serait plutôt de $16,5 \pm 10,3$ msec. Cette dernière valeur correspond davantage aux données issues de l'étude de Blair et coll. ainsi que de la population adulte²⁰. En effet, la ziprasidone est reconnue pour causer une prolongation absolue de l'intervalle QTc de 10 msec par rapport au placebo à une dose de 160 mg/jour dans la population adulte, ce qui est près de la dose moyenne de notre étude²⁰. De plus, une augmentation supérieure variant de 9 à 14 msec a été démontrée par rapport à la rispéridone, à l'olanzapine, à la quétiapine et à l'halopéridol²⁰. Toujours en excluant le sujet présentant un QTc initial de 469 msec, la ziprasidone serait aussi l'antipsychotique ayant amené la variation moyenne de l'intervalle QTc la plus élevée, allant de 3 à 17 msec de plus que les autres antipsychotiques.

Notre étude a permis de mettre en évidence certaines associations avec la prolongation de l'intervalle QTc qu'il sera dorénavant important de prendre en considération

pour les enfants et les adolescents recevant des antipsychotiques atypiques. Tout d'abord, il importe de mentionner que la prise de clozapine a été associée de façon statistiquement significative à une augmentation du risque de présenter un QTc anormal selon la définition utilisée dans notre étude. Ceci pourrait encore une fois être dû au fait que de nombreux ECG en présence de clozapine en monothérapie et en polythérapie faisaient partie de notre échantillon. Ensuite, nous avons observé une relation statistiquement significative entre la dose de quétiapine ($p = 0,0036$) et d'olanzapine ($p = 0,001$) et le risque de prolongation de l'intervalle QTc. Cette relation a été démontrée en présence de l'ensemble des antipsychotiques atypiques dans la population adulte²³. Si notre étude avait comporté plus de sujets, un effet dose-dépendant aurait peut-être été observé en présence de tous les antipsychotiques. Cependant, Blair et coll. n'ont pu démontrer un tel effet dans la population pédiatrique²⁰. Nous avons également observé que la présence d'une interaction pharmacodynamique augmentait le risque d'obtenir un QTc prolongé. Il s'agit encore une fois d'un facteur de risque reconnu dans la population adulte, mais qui n'a pas été systématiquement évalué en pédiatrie².

Certaines variables n'ont pas démontré de relation statistiquement significative avec la prolongation de l'intervalle QTc dans notre étude, alors que ce sont des facteurs de risque bien reconnus dans la population adulte (voir tableau III). Même si ces facteurs de risque n'ont pas atteint le seuil de signification statistique, nous jugeons que ceux-ci devraient quand même être pris en considération pour les enfants qui reçoivent des antipsychotiques atypiques, considérant notre faible nombre de sujets, les biais possibles de notre étude et le fait qu'un impact réel ait été démontré dans la population adulte.

Les recommandations quant au suivi à effectuer chez les enfants ou adolescents recevant des antipsychotiques atypiques ne font pas l'objet d'un consensus clair. McNally et coll. recommandent de faire un ECG de base et de suivi chez les enfants ne présentant aucun facteur de risque, seulement en présence de la clozapine et de la ziprasidone². Blair et coll. suggèrent quant à eux de réaliser un ECG initial pour éliminer toute anomalie de la conduction cardiaque et de le répéter aux moments suivants : à mi-chemin de la dose cible, à la dose cible, tous les trois mois pendant six mois puis tous les six mois après l'atteinte de la dose cible, après une suspicion clinique d'arythmie (palpitations) et finalement, en cas de surdosage²⁵. Dans notre étude, plusieurs sujets ont dû être exclus de l'étude en raison de l'absence d'ECG de base. Cette pratique ne nous semble cependant pas inquiétante, car rien n'indique clairement dans la littérature médicale qu'une telle mesure soit nécessaire. D'ailleurs, seuls 1 % des QTc de notre étude se sont avérés anormaux en termes de différence par rapport à la valeur initiale de l'intervalle QTc. En ce qui a trait au suivi en cours de traitement, les pédopsychiatres du Centre de

pédopsychiatrie du CHUQ se sont montrés généralement prudents dans leur approche. La conduite actuelle des pédopsychiatres nous semble conséquente face aux résultats obtenus dans notre étude, c'est-à-dire une faible proportion de QTc anormaux.

Limites

Une des principales limites de l'étude est le fait que les sujets ont été recrutés sur la base de la présence ou non d'un ECG durant le traitement avec un antipsychotique. Or, si un sujet avait été considéré comme courant un risque plus élevé de prolongation de l'intervalle QTc par le pédopsychiatre, il aurait probablement subi davantage d'ECG et aurait été inclus dans notre étude. Notre population à l'étude consistait donc en une population soumise à risque potentiel plus important de prolongation de l'intervalle QTc. Cependant, comme la proportion de QTc anormaux dans notre étude a été relativement faible, le résultat de l'objectif primaire de notre étude est d'autant plus rassurant. Nous avons aussi inclus dans l'étude trois sujets pour lesquels le QTc initial était jugé anormal, ce qui a certainement dû influencer à la hausse les QTc subséquents effectués durant le traitement avec un antipsychotique. De plus, si un sujet présentait une prolongation de l'intervalle QTc durant l'étude, il risquait probablement plus d'en présenter à d'autres reprises. Notons aussi que notre population était majoritairement composée de filles, et tel que nous l'avons mentionné précédemment, comme l'intervalle QTc est davantage prolongé chez les filles postpubères que chez les garçons, ceci pourrait avoir eu une influence sur la longueur de l'intervalle QT observée dans notre population²².

Par ailleurs, la formule de Bazett utilisée dans l'étude peut créer une surcorrection à des valeurs de fréquence cardiaque élevées et une sous-correction à une valeur de fréquence cardiaque de moins de 60 battements/minute². Cependant, nous avons choisi d'utiliser cette formule étant donné qu'elle est largement utilisée dans les études et la pratique clinique².

En outre, en raison du caractère rétrospectif de l'étude, il a été impossible d'évaluer l'influence de la durée du traitement sur l'intervalle QTc. Ainsi, les ECG ont été effectués à des moments aléatoires au cours du traitement, et les comparaisons des QTc obtenus avec chacun des antipsychotiques ont possiblement été faites à des moments différents. De plus, l'observation des ECG n'a pas nécessairement été effectuée après le temps d'attente nécessaire à l'atteinte de l'état d'équilibre ainsi qu'après l'atteinte de la dose maximale propre à chaque antipsychotique.

La clozapine et la ziprasidone semblent être les antipsychotiques qui ont entraîné le plus grand nombre de QTc anormaux dans l'étude. Cependant, le protocole de recherche de notre étude ne nous permet pas de conclure

à un risque supérieur associé à l'un de ces deux médicaments, d'autant plus que le nombre d'ECG effectués en présence de ces deux substances était important. Une association statistiquement significative a aussi été observée entre la consommation de tabac et la prolongation de l'intervalle QTc. Ce n'est pas un facteur de risque connu dans la littérature médicale, et nous n'avons pas d'hypothèse pour expliquer cette relation.

Finalement, la collecte de données à partir de dossiers médicaux a probablement engendré un biais d'information dans l'étude, puisque plusieurs données pouvaient faire défaut.

Conclusion

En conclusion, la prolongation de l'intervalle QTc a été observée chez peu de patients, soit dans respectivement 11 % (valeur absolue) et 1 % (variation par rapport à la valeur initiale) des ECG inclus dans l'étude. Cependant, étant donné le risque de mortalité important associé à la survenue de torsades de pointes et le fait qu'un ECG soit un examen non invasif, un suivi demeure absolument nécessaire. Nous jugeons que la conduite actuelle des pédopsychiatres est conséquente face aux résultats obtenus dans notre étude, c'est-à-dire une faible proportion de QTc anormaux. Notre étude a permis de déterminer certaines associations favorisant la prolongation de l'intervalle QTc, telles qu'une dose élevée d'antipsychotique, une polythérapie ainsi que la présence d'interactions médicamenteuses. En conséquence, une analyse approfondie du profil pharmacologique et médical sera dorénavant primordiale afin de cibler les patients pour lesquels un suivi plus étroit sera recommandé. Finalement, la réalisation d'une étude prospective serait souhaitable afin de confirmer ces résultats.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Marie-Ève Racine

Département de pharmacie

Centre hospitalier de l'Université Laval

2705, boulevard Laurier

Québec (Québec) G1V 4G2

Téléphone : 418 525-4444

Télécopieur : 418 654-2248

Courriel : Marie-Eve.Racine@chuq.qc.ca

Abstract

Objective: To describe the observed variations in QTc interval and the follow-up that was done for child psychiatry patients of the Centre hospitalier universitaire de Québec receiving atypical antipsychotics.

Methods: The study had a retrospective and longitudinal descriptive design and was done by reviewing 166 medical records of patients aged at most 18 years. These patients must have been hospitalized or have attended the day hospital of the child psychiatry centre of the Centre hospitalier universitaire de Québec and have received an atypical antipsychotic between January 1, 2007 and December 31, 2009.

Results: Two hundred and thirty-six QTc were measured, representing the 40 subjects included in the study. The average QTc obtained under monotherapy was 417 ± 26 msec. In total, 11% of QTc's were considered abnormal in terms of absolute value and 1% in terms of difference from the initial value. A high dose of olanzapine ($p=0.001$) and of quetiapine ($p=0.0036$) and the presence of a pharmacodynamic interaction ($p=0.028$) were associated with a statistically significant increase in the risk of QTc interval prolongation.

Conclusion: QTc interval prolongation was observed in a weak proportion of ECGs performed on children receiving atypical antipsychotics. Our study was useful in determining some associations related to the risk of QTc interval prolongation, such as high dose of an antipsychotic and the presence of drug interactions.

Key words: atypical antipsychotic, QT interval, torsades de pointes, electrocardiogram, pediatrics

Références

1. Doey T, Handelman K, Seabrook JA, Steele M. Survey of atypical antipsychotic prescribing by Canadian child psychiatrists and developmental paediatricians for patients aged under 18 years. *Can J Psychiatry* 2007;52:363-8.
2. McNally P, McNicholas F, Oslizlok P. The QT interval and psychotropic medications in children: recommendations for clinicians. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:33-47.
3. Ivanov I, Charney A. Treating paediatric patients with antipsychotic drugs: balancing benefits and safety. *Mt Sinai J Med* 2008;75:276-86.
4. Park MK, Guntheroth WG. How to read paediatric ECGs. 4^e éd. Philadelphie: Mosby/Elsevier; 2006:264 p.
5. Titier K, Girodet PO, Verdoux H, Molimard M, Begaud B, Haverkamp W et coll. Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf* 2005;28:35-51.
6. ArizonaCERT. QT drugs list. [en ligne] <http://www.azcert.org/> (site visité le 27 septembre 2009).
7. Francis PD. Effects of psychotropic medications on the paediatric electrocardiogram and recommendations for monitoring. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:224-30.
8. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62:1649-71.
9. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(suppl.1):3-14.
10. Perera R, Kraebber A, Schwartz MJ. Prolonged QT interval and cocaine use. *J Electrocardiol* 1997;30:337-9.
11. Dickinson DF. The normal ECG in childhood and adolescence. *Heart* 2005;91:1626-30.
12. Myung PK. *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 5^e éd. Philadelphie: Mosby/Elsevier; 2008. 680 p.
13. Wernicke JF, Faries D, Breitung R, Girod D. QT correction methods in children and adolescents. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:76-81.
14. Kannankeril PJ, Roden DM. Drug-induced long QT and torsade de pointes: recent advances. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:39-43.
15. Papaioannou A, Michaloudis D, Fraidakis O, Petrou A, Chaniotaki F, Kanoupakis E et coll. Effects of weight loss on QT interval in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2003;13:869-73.
16. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ, Virani AS. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 17^e édition. Seattle: Hogrefe & Huber; 2007. 380 p.
17. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008;30:1206-27.
18. Prior TI, Baker GB. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28:99-112.
19. de Castro MJ, Fraguas D, Laita P, Moreno D, Parellada M, Pascual D et coll. QTc changes after 6 months of second-generation antipsychotic treatment in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:381-3.
20. Blair J, Scahill L, State M, Martin A. Electrocardiographic changes in children and adolescents treated with ziprasidone: a prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:73-9.
21. Nahshoni E, Spitzer S, Berant M, Shoval G, Zalsman G, Weizman A. QT interval and dispersion in very young children treated with antipsychotic drugs: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:187-94.
22. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN. The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;43(suppl. 1):1-45.
23. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35.
24. Labellarte MJ, Crosson JE, Riddle MA. The relevance of prolonged QTc measurement to paediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:642-50.
25. Blair J, Taggart B, Martin A. Electrocardiographic safety profile and monitoring guidelines in paediatric psychopharmacology. *J Neural Transm* 2004;111:791-815.

Le traitement des urgences oncologiques (2^e partie) - Syndrome de la veine cave supérieure, œdème cérébral péri-tumoral et convulsions

Christine Hamel

Résumé

Objectif : Revoir le traitement du syndrome de la veine cave supérieure et de l'œdème cérébral péri-tumoral. Revoir la prise en charge des convulsions du patient cancéreux. Discuter des données probantes disponibles concernant les modalités thérapeutiques de ces urgences oncologiques.

Source des données et sélection des études : Une revue de la littérature scientifique a été effectuée à l'aide de PubMed. Des études cliniques, des revues de traitement, systématiques ou non, des méta-analyses et des lignes directrices concernant les urgences oncologiques ont été consultées.

Analyse des données : Il existe peu de données probantes portant sur le traitement optimal du syndrome de la veine cave supérieure. Les différentes options disponibles sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et la revascularisation endovasculaire. Lors de revascularisation endovasculaire, le pharmacien joue un rôle-clé dans la prévention des thromboembolies veineuses. Les corticostéroïdes, particulièrement la dexaméthasone, permettent de diminuer les symptômes associés à l'œdème cérébral péri-tumoral. Les doses à utiliser sont présentement controversées. La prise en charge des convulsions d'un patient cancéreux est complexe. En effet, dans certains cas, celles-ci peuvent être causées par des agents de chimiothérapie. Il existe en outre de multiples interactions entre la chimiothérapie et les anti-convulsivants. Il est donc souvent nécessaire de faire un suivi étroit des concentrations d'anticonvulsivants, de l'efficacité et de l'innocuité de la chimiothérapie.

Conclusion : Le pharmacien d'établissement sera de plus en plus confronté aux urgences oncologiques. Il peut participer activement à la décision portant sur la thromboprophylaxie lors de syndromes de la veine cave supérieure. Le pharmacien peut s'assurer que le patient reçoit la dose minimale efficace de corticostéroïdes pour le traitement de l'œdème cérébral péri-tumoral. Il peut également permettre d'améliorer la thérapie anticonvulsivante appliquée au patient cancéreux.

Mots clés : urgences oncologiques, syndrome de la veine cave supérieure, convulsions, œdème cérébral péri-tumoral

Introduction

Le cancer est de plus en plus fréquent, et plusieurs patients subiront des complications en raison de cette maladie ou de son traitement¹. Plusieurs situations considérées comme des urgences médicales sont liées soit au cancer lui-même, soit à la chimiothérapie^{2,3}. Les urgences oncologiques peuvent affecter divers organes et être classifiées en désordres métaboliques (hypercalcémie), neurologiques (compression médullaire, œdème cérébral péri-tumoral, convulsions), cardiovasculaires et respiratoires (épanchements pleuraux et péricardiques malins, syndrome de la veine cave supérieure [SVCS]), hématologiques (hyperleucocytose et leucostase) ou effets indésirables de la chimiothérapie (neutropénie fébrile, syndrome de lyse tumorale, diarrhées, vomissements et syndrome coronarien aigu)^{2,4}. La première partie de cet article traitait de l'hypercalcémie d'origine tumorale, de la compression médullaire ainsi que des épanchements pleuraux et péricardiques malins⁵. Cette deuxième partie comprendra une discussion du traitement du SVCS, de l'œdème cérébral péri-tumoral et des convulsions du patient cancéreux. Finalement, un article ultérieur détaillera le traitement des urgences oncologiques associées à la chimiothérapie.

Pour chaque sujet abordé, une revue de la littérature scientifique a été effectuée à l'aide de Pubmed. Les résumés d'articles ont été consultés du plus récent au plus ancien, mais tous les résumés ont été évalués. Les données provenant de lignes directrices émises par des organismes reconnus ont pesé le plus lourd, les données provenant de méta-analyses viennent ensuite, et finalement, les données provenant d'études à répartition aléatoire. Lorsque de telles études n'étaient pas disponibles, les données provenant d'études sans répartition aléatoire, de rapports ou de séries de cas ont été prises en compte et rapportées.

Syndrome de la veine cave supérieure

Le syndrome de la veine cave supérieure (SVCS) consiste en une compression externe par une masse ou une thrombose interne de la veine cave supérieure (VCS), ce qui empêche le retour de sang veineux vers le cœur^{1,4,6,7}. Puisqu'au moins quatre collatérales veineuses à la VCS existent, un état d'équilibre se crée pour la

Christine Hamel, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Brôme-Missisquoi-Perkins à Cowansville

majorité des patients, et le retour veineux revient à la normale en quelques heures^{7,8}. La présentation clinique de ce syndrome est frappante chez plusieurs patients⁹. Cependant, ce syndrome est le plus souvent bénin et rentre dans l'ordre de lui-même⁹. Le SVCS devient néanmoins une urgence oncologique lorsque le développement trop rapide d'une obstruction complète ne permet pas aux collatérales de prendre le relais ou lorsque les collatérales sont elles-mêmes affectées par la masse intrathoracique causant l'obstruction initiale de la VCS^{7,8}.

Présentation clinique

Les principaux symptômes de SVCS sont un œdème important du visage, du cou et du bras droit^{7,9}. Certains auteurs ont proposé une définition de grade du SVCS selon la gravité des symptômes, qui est présentée au tableau I⁸. Il est à noter que le grade 0 est défini comme l'absence complète de symptômes tandis que le grade 5 correspond à la mort⁸.

Incidence

Environ 3 à 20 % des patients atteints d'un cancer au niveau thoracique développent une obstruction de la VCS⁹. Le cancer du poumon est la néoplasie le plus souvent impliquée dans le SVCS, et 2 à 5 % des patients souffrant d'un cancer pulmonaire présentent ce syndrome^{1,6,7}. Cette incidence est variable selon le type de cancer pulmonaire⁹. Elle est effectivement de 10 % pour le cancer du poumon à petites cellules tandis qu'elle varierait de 1 à 2 % pour le cancer du poumon non à petites cellules⁹. Les autres néoplasies les plus fréquemment impliquées sont les cancers du sein, des cellules germinales, de l'œsophage de même que les lymphomes non hodgkiniens^{1-3,7}.

Traitement

Il existe très peu de données probantes évaluant l'efficacité des diverses modalités thérapeutiques concernant le SVCS⁹. Elles proviennent pour la plupart de séries et de rapports de cas. Ce manque de données peut être causé par la difficulté à évaluer les patients souffrant de SVCS⁹. Tel que nous l'avons mentionné précédemment, ce syndrome se résout spontanément chez plusieurs patients, ce qui ne permet pas d'attribuer systématiquement l'amélioration des symptômes aux agents utilisés⁹. De plus, il est quasiment impossible de comparer deux modalités thérapeutiques différentes de ce syndrome, car les buts recherchés par chacune peuvent différer⁹. Ceci explique l'absence de lignes directrices émises par les organismes spécialisés en oncologie (par exemple le réseau national du cancer américain, National Comprehensive Cancer Network, NCCN). Ils émettent plutôt des recommandations basées sur l'expérience clinique portant sur le traitement du SVCS.

Des mesures non pharmacologiques sont utilisées depuis plusieurs années afin d'améliorer les symptômes de

SVCS, sans preuve de leur efficacité⁹. Par exemple, l'élévation de la tête du lit et l'oxygénothérapie ont démontré une efficacité dans certains rapports de cas⁹. De plus, l'utilisation de diurétiques osmotiques, principalement le mannitol, semblait soulager certains patients¹⁰. Les diurétiques pourraient théoriquement diminuer la pression veineuse et le débit cardiaque et améliorer les symptômes de SVCS⁹. Cependant, aucune étude d'envergure n'a évalué l'efficacité de ces mesures⁹. Les corticostéroïdes sont parfois utilisés en concomitance avec la radiothérapie pour les patients atteints du SVCS⁹. Ces molécules pourraient théoriquement diminuer l'œdème induit par la radiothérapie⁹. Une revue systématique évaluant les effets des corticostéroïdes dans ce syndrome n'a pu conclure de manière certaine à leur caractère bénéfique, ceci avec ou sans administration de radiothérapie^{9,11}. Certains experts recommandent néanmoins l'utilisation de dexaméthasone pour les patients présentant des symptômes d'œdème cérébral associé au SVCS^{9,12}. Les doses de cet agent à administrer dans ce contexte s'apparenteraient à celles administrées lors d'œdèmes causés par des tumeurs cérébrales (voir « œdème cérébral péri-tumoral »)⁹.

Les experts du Département d'oncologie thoracique de l'Université de Yale ont élaboré un algorithme de traitement du SVCS selon le type de cancer ainsi que la gravité des symptômes⁸. Ils se sont entre autres inspirés des recommandations du NCCN et du Collège américain des pneumologues (American College of Chest Physicians, ACCP)⁸. Une adaptation de cet algorithme est présentée au tableau I.

Lors de symptômes de grade 1 à 3, une chirurgie devrait être effectuée si les tumeurs sont résécables, par exemple les thymomes et les tumeurs des cellules germinales⁸. Pour les patients présentant un SVCS de grade 1 ou 2, les tumeurs chimiosensibles ou radiosensibles devraient être respectivement traitées par chimiothérapie et radiothérapie^{8,12,13}. Il est à noter que la radiothérapie était historiquement le traitement initial de choix du SVCS^{8,9}. Cette modalité thérapeutique procure habituellement un soulagement des symptômes en 72 heures⁹. La chimiothérapie peut, quant à elle, mettre une à deux semaines avant d'agir⁹. Les agents et les doses utilisés sont identiques à ce que recevrait un patient ne présentant pas de SVCS⁸.

Pour plusieurs patients souffrant du SVCS de grade 3, on devrait envisager la revascularisation endovasculaire⁸. Celle-ci tend à être la modalité thérapeutique à privilégier en première ligne dans ces cas^{6,8,14}. En effet, en plus de procurer un soulagement rapide des symptômes, elle a l'avantage de permettre un diagnostic de cancer avant l'administration de radiothérapie⁸. La revascularisation endovasculaire est également utile en deuxième ligne en tant que mesure palliative pour les patients souffrant d'un cancer agressif, répondant peu à la

Tableau I : Définition des grades et algorithme de traitement d'un premier épisode de syndrome de la veine cave supérieure^{8,11-13}

Grade	Définition	Description des signes et symptômes	Type de tumeur ou caractéristiques du patient	Modalité thérapeutique
4	SVCS mettant la vie en danger	- Œdème cérébral significatif (confusion, obnubilation) OU - Œdème pharyngé significatif (stridor) OU - Compromis hémodynamique significatif (syncope sans facteurs précipitants, hypotension, insuffisance rénale)	Tous les types tumoraux (sensibles ou résistants à la chimiothérapie ou à la radiothérapie)	- Pose urgente d'endoprothèse - Utiliser la thrombolyse en cas de thrombus
3	SVCS grave	- Œdème cérébral léger à modéré (céphalées, étourdissements) OU - Œdème pharyngé léger à modéré OU - Réserve cardiaque diminuée (syncope après s'être penché)	Tumeur présentant une réponse intermédiaire à la chimiothérapie ou à la radiothérapie (par exemple cancer du poumon non à petites cellules)	- Envisager pose d'endoprothèse - Radiothérapie (option seulement si possibilité de l'entreprendre rapidement)
			Tumeurs pour lesquelles peu d'options thérapeutiques sont disponibles (par exemple tumeurs chimio-résistantes [mésothéliome] ou patient avec un faible statut de performance)	- Pose d'endoprothèse - Dérivation chirurgicale (rare)
2	SVCS modéré	- Œdème à la tête et au cou avec déficit fonctionnel (dysphagie légère, toux, déficience légère à modérée des mouvements de la tête, de la mâchoire ou des paupières, troubles visuels causés par œdème oculaire)	Tumeur chimio ou radiosensible (cancer du poumon à petites cellules, lymphomes, cancer des cellules germinales)	- Traitement définitif de la tumeur sous-jacente : utiliser la même modalité thérapeutique que pour un patient sans SVCS avec le même type tumoral (par exemple chimiothérapie ou radiothérapie)
1	SVCS léger	- Œdème à la tête et au cou (distension vasculaire), cyanose, pléthore	Traitement identique à celui du grade 2 selon type de tumeur ou les caractéristiques du patient	

SVCS : syndrome de la veine cave supérieure

radiothérapie ou à la chimiothérapie^{6,14}. Finalement, il est recommandé de prendre en considération cette procédure lors de récurrences d'obstruction de la VCS, puisqu'une réponse additionnelle à la chimiothérapie ou à la radiothérapie est peu probable⁸.

La revascularisation endovasculaire de la VCS peut être réalisée par angioplastie à l'aide d'un ballonnet, de la pose d'une endoprothèse ou d'une combinaison des deux⁸. L'angioplastie à l'aide d'un ballonnet est rarement utilisée seule lors de SVCS⁷. Elle est plutôt utilisée avant la pose d'une endoprothèse ou après celle-ci⁷. Il est à noter que l'utilisation de prothèses recouvertes de médicaments n'a pas été évaluée lors de SVCS⁹. La revascula-

risation endovasculaire permet habituellement un soulagement des symptômes en 24 à 48 heures⁹. De plus, cette procédure est bénéfique dans la majorité des cas^{11,15}. Environ 75 à 100 % des patients expérimenteront un soulagement hémodynamique à la suite de la correction de la sténose veineuse par la mise en place d'une endoprothèse⁶. Finalement, le taux de complications associé à cette procédure est relativement faible^{11,15}. Cependant, la thromboembolie veineuse est un événement indésirable possible lors de cette procédure⁹. Un thrombus peut également se former au niveau de la prothèse elle-même⁹.

Dans la majorité des cas de SVCS causé par un thrombus, il est recommandé de procéder à une thrombolyse

avant la pose d'une endoprothèse⁸. Il existe des rapports de cas de thrombolyse lors du SVCS avec l'administration de la streptokinase, de l'urokinase ou de l'activateur du plasminogène tissulaire¹⁵⁻¹⁷. Par contre, aucune étude n'a comparé l'efficacité de ces agents pour cette indication. L'utilisation de la thrombolyse préalablement à la revascularisation endovasculaire des patients ne présentant pas de thrombus est actuellement controversée⁹. D'une part, la thrombolyse pourrait diminuer le risque thromboembolique associé à la pose d'une endoprothèse^{14,15}. D'autre part, la thrombolyse est associée à une augmentation du risque hémorragique^{14,15}. La plupart des experts proposent actuellement une thrombolyse uniquement à des patients présentant un thrombus connu ou suspecté de la VCS^{8,14,15}. Une imagerie cérébrale devrait être obtenue avant la thrombolyse, car les patients ayant des métastases cérébrales sont exposés à un risque supérieur d'hémorragies cérébrales⁸. Il faut donc analyser les risques et les bienfaits de la thrombolyse pour ces patients⁸. Il est à noter que la référence rapide pour une revascularisation endovasculaire, idéalement dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes de SVCS, diminuerait l'incidence de thrombose et le besoin d'utiliser la thrombolyse avant la procédure⁹.

Une anticoagulation est recommandée par la plupart des auteurs à la suite de la revascularisation endovasculaire^{6,8}. Malheureusement, il n'existe aucun consensus concernant l'agent et les doses à utiliser, en raison du manque de données comparatives⁷. Il est raisonnable de proposer au moins l'utilisation d'un antiplaquettaire afin de diminuer le risque de thrombose⁸. L'acide acétylsalicylique est recommandé par plusieurs experts⁸. Une anticoagulation prolongée à l'aide de warfarine à une dose fixe de 1 mg une fois par jour ou pour obtenir un RNI inférieur à 1,16 d'héparine non fractionnée (HNF) ou d'héparine de faible poids moléculaire (HFPM) a également été proposée^{6,8}. Les patients hospitalisés présentant une néoplasie courent beaucoup plus de risques que la population générale de subir des TEV^{18,19}. Le cancer est effectivement associé à un état d'hypercoaguabilité^{18,20}. Durant l'hospitalisation, à la suite de la pose d'une endoprothèse, le choix de la thromboprophylaxie devrait tenir compte des facteurs de risque thromboemboliques globaux du patient^{18,19,21}. De plus, les risques de saignement devraient être pris en compte lors du choix de la molécule et des doses à utiliser^{18,19,21}.

Pronostic

Le SVCS est habituellement le signe d'une maladie avancée⁹. En effet, moins de 10 % des patients survivront plus de 30 mois après le traitement de l'obstruction de la SVC, la survie médiane étant d'environ six mois^{4,8}. Il est à noter que la survie des patients présentant un SVCS n'est pas différente de celle des patients n'ayant pas ce problème mais ayant le même type et stade tumoral⁸.

Le pharmacien d'établissement peut participer activement au choix de la thromboprophylaxie à utiliser pour les patients à la suite de la pose d'une endoprothèse. Il est un professionnel de la santé bien outillé pour analyser les risques et les bienfaits des différents anticoagulants. De plus, il est un recours indispensable quand l'ajustement des doses selon la fonction rénale s'avère nécessaire. Finalement, il peut contribuer à un meilleur suivi de l'efficacité et de l'innocuité de l'anticoagulant choisi.

Œdème cérébral péri tumoral

L'œdème cérébral peut survenir chez les patients atteints d'une tumeur primaire ou de métastases cérébrales²². Dans les cas les plus graves, l'œdème péri tumoral peut causer des hernies cérébrales fatales en raison de la rigidité du crâne²². De plus, cet œdème peut être à l'origine de convulsions²². La discussion, dans la section suivante, porte sur la prise en charge des convulsions apparaissant chez les patients cancéreux.

Incidence

La fréquence exacte de l'apparition d'œdèmes péri tumoraux chez les patients atteints de tumeurs primaires ou métastatiques cérébrales est inconnue²². Les cancers les plus fréquemment associés à des métastases cérébrales sont le cancer du poumon, le cancer du sein et le mélanome²².

Physiopathologie

L'œdème cérébral péri tumoral serait dû à une altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE), ce qui permettrait à du liquide riche en protéines de s'accumuler dans l'espace extracellulaire cérébral²². L'altération de l'intégrité de la BHE serait causée par la production de facteurs locaux augmentant la perméabilité des vaisseaux tumoraux par les cellules néoplasiques, par exemple le facteur de croissance vasculaire endothélial (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), le glutamate et les leucotriènes²².

Traitement

Les corticostéroïdes sont souvent utilisés pour le soulagement des symptômes associés à l'œdème cérébral péri tumoral²². Les autres options thérapeutiques possibles sont la radiothérapie, la chirurgie, la chimiothérapie, la radiochirurgie et la brachythérapie²². Celles-ci ne seront pas abordées, car elles vont au-delà de la portée de cet article.

Les corticostéroïdes procurent un soulagement rapide mais temporaire des symptômes neurologiques causés par l'œdème cérébral péri tumoral^{23,24}. De fait, la majorité des patients constatent une amélioration de leurs symptômes en seulement quelques heures²³. Le bienfait clinique maximal est le plus souvent observé dans les 24 à

72 heures qui suivent²³. Les maux de tête répondent généralement mieux aux corticostéroïdes que les déficits neurologiques focaux²². L'effet des corticostéroïdes sur l'œdème péritumoral serait maintenu jusqu'à 40 à 63 jours²³. Si l'administration des corticostéroïdes dure plus longtemps, on observe rarement des bienfaits cliniques additionnels, mais la toxicité augmente de manière significative²³. De plus, aucune étude ne démontre d'effet positif des corticostéroïdes sur la progression de la maladie, ce qui limite leur utilité à long terme²³. L'effet bénéfique des corticostéroïdes serait dû à une diminution de l'œdème lui-même, mais également à une diminution du volume sanguin cérébral et à une diminution de la perméabilité de la BHE^{25,26}.

La dexaméthasone est de loin l'agent le plus utilisé en raison de meilleures données concernant son efficacité, de ses faibles effets minéralocorticoïdes et de sa longue demi-vie (36 à 54 h)^{23,24,27}. De plus, certains auteurs émettent l'idée voulant que la dexaméthasone pourrait être associée à un risque d'infections et d'altérations cognitives inférieures aux autres corticostéroïdes²⁸. Il faut néanmoins noter que les autres corticostéroïdes à doses équipotentes peuvent aussi être prises en considération^{23,29}. Bien que l'efficacité de la dexaméthasone soit bien démontrée, il existe actuellement une controverse concernant les doses devant être utilisées pour le traitement de l'œdème cérébral péritumoral²³. Une étude à double insu et à répartition aléatoire a évalué l'efficacité de différentes doses de dexaméthasone sur le statut de performance de patients atteints de métastases cérébrales³⁰. Cette étude concluait que l'administration de 4 mg de dexaméthasone par jour était aussi efficace qu'une dose de 16 mg par jour en ce qui a trait à l'amélioration du statut de performance³⁰. Les effets toxiques associés à la dexaméthasone seraient quant à eux dose-dépendants³⁰. Il est donc recommandé d'utiliser la dose minimale efficace de dexaméthasone^{23,24,29}. Des doses égales ou supérieures à 16 mg par jour peuvent néanmoins être nécessaires dans les cas d'œdème cérébral les plus graves²⁹. Comme plusieurs effets indésirables des corticostéroïdes s'aggravent ou apparaissent après une utilisation prolongée, des réductions de doses devraient être envisagées après sept à dix jours de traitement^{23,24}. Un sevrage des corticostéroïdes s'étendant sur deux à quatre semaines semble adéquat pour la plupart des patients, mais une période plus longue devrait être envisagée pour les patients dont l'axe surrénalien est supprimé ou dont les symptômes récidivent après une diminution de dose^{23,24}. La plupart des experts s'entendent sur le fait que les patients dont l'œdème cérébral péritumoral est asymptomatique ne devraient pas recevoir de corticostéroïdes²³.

Convulsions

Les convulsions saisissant les patients cancéreux surviennent souvent en présence de tumeurs primaires ou

métastatiques au niveau cérébral^{31,32}. Cette pathologie peut causer une morbidité importante chez ces patients, même si le cancer est parfois bien maîtrisé³².

Présentation clinique

Les convulsions subies par les patients ayant des tumeurs cérébrales peuvent être partielles ou généralisées, tonico-cloniques ou myocloniques³¹. Des *status epilepticus* ont aussi été rapportés chez des patients cancéreux³¹.

Incidence

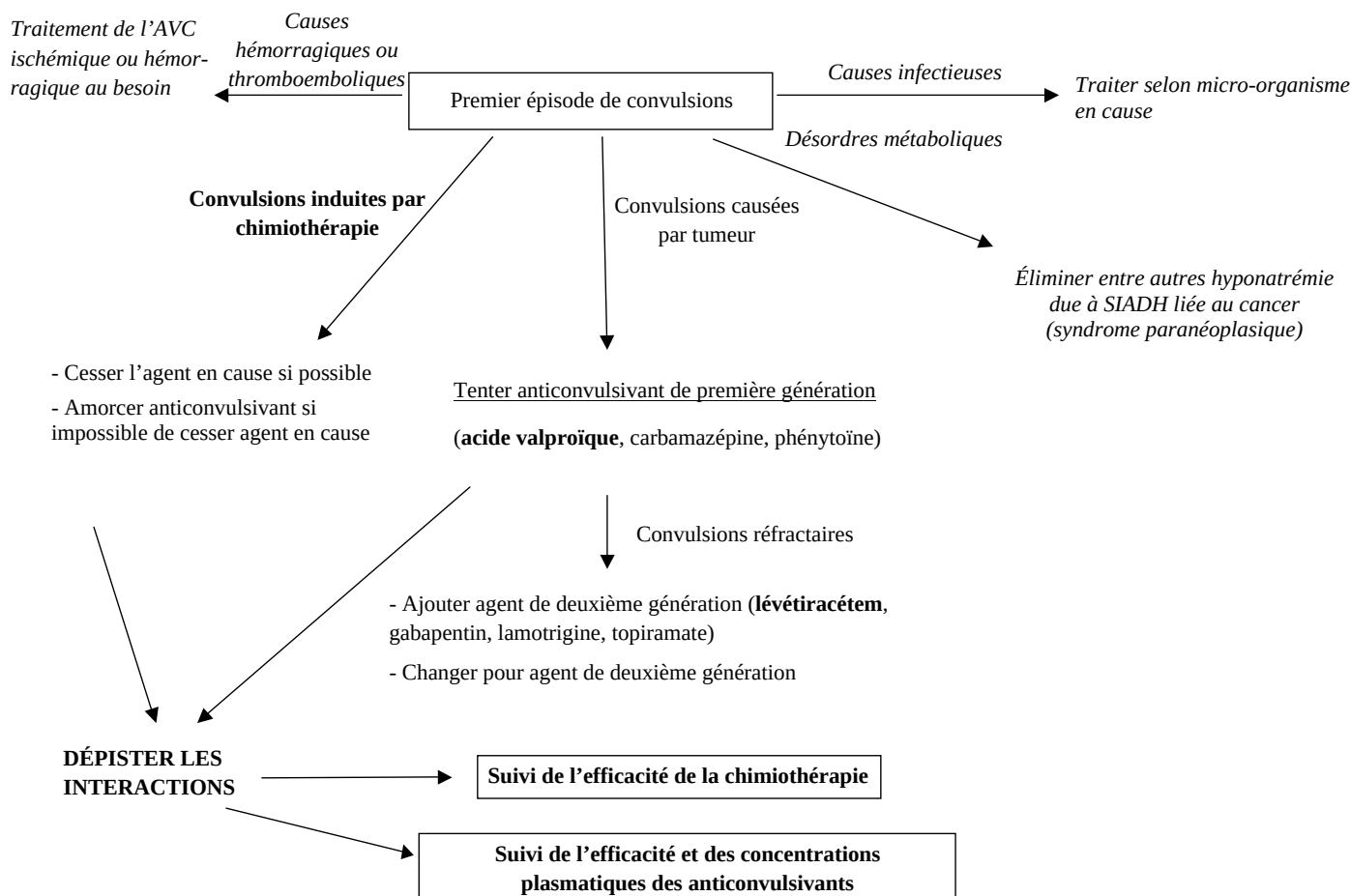
L'incidence de convulsions est très variable selon le type de tumeur cérébrale sous-jacente, mais peut atteindre jusqu'à 100 % des patients^{22,32}. Il s'agit du premier signe de cancer qui se présente pour 30 à 50 % des patients^{22,32}. Les tumeurs primaires le plus souvent associées à des convulsions sont les tumeurs cérébrales indolentes, comme les astrocytomes et les oligodendrogliomes de bas grade^{22,31,32}. Les cancers les plus susceptibles de causer des convulsions, en raison de métastases cérébrales, sont le cancer du sein, des poumons, le mélanome et le cancer colorectal^{22,31,32}.

Traitement

Un algorithme de prise en charge du patient cancéreux présentant des convulsions est proposé à la figure 1. Puisque plusieurs causes de convulsions sont possibles chez le patient cancéreux, l'équipe traitante devrait tenter d'éliminer de prime abord toutes les causes médicales réversibles³². Les causes infectieuses, hémorragiques et thromboemboliques devraient être prises en considération³². Notons également que certains patients cancéreux peuvent présenter un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH)³². D'une part, le SIADH peut représenter un syndrome paranéoplasique³². D'autre part, certains antinéoplasiques peuvent causer un SIADH, par exemple la cisplatine, le cyclophosphamide et la vincristine^{31,33-41}.

Le pharmacien peut participer activement à l'élimination de la chimiothérapie comme cause de convulsions et prévenir sa neurotoxicité⁴²⁻⁵⁸. Les agents antinéoplasiques pour lesquels des convulsions ont été le plus fréquemment rapportées sont présentés au tableau II. Les autres agents de chimiothérapie pour lesquels des convulsions sont possibles sont l'asparaginase, la lomustine (CCNU), le chlorambucil, la cladribine, la dacarbazine, la méchloréthamine, la procarbazine, le rituximab, le tamoxifène, le sorafénib et le téniposide^{32,33,37,46,54}. Le bulsufan peut induire des convulsions chez plusieurs patients, mais cette molécule n'est presque plus utilisée présentement^{42,43}. On devrait suspecter la chimiothérapie comme facteur à l'origine des convulsions chez tout patient n'en ayant jamais éprouvé auparavant et chez qui elles surviennent pour la première fois pendant ou peu de temps après le traitement, en l'absence de tout autre

Figure I : Prise en charge du patient cancéreux présentant des convulsions^{22,31,32,66}



AVC : accident vasculaire cérébral; SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique

facteur causal pouvant être incriminé³¹. Dans la plupart des cas, il est préférable de cesser l'administration de l'agent antinéoplasique pouvant être à l'origine des convulsions³². Cependant, lorsqu'aucune solution de remplacement acceptable n'est disponible, un anticonvulsivant peut être administré en concomitance avec la chimiothérapie³². Il faut noter que plusieurs interactions sont possibles entre les anticonvulsivants et les antinéoplasiques⁵⁹. Ce sujet sera approfondi plus loin.

Pour traiter les convulsions associées aux tumeurs cérébrales, il est souvent nécessaire d'introduire un agent anticonvulsivant en attendant un traitement plus définitif²². Il n'existe actuellement aucune ligne directrice indiquant quel anticonvulsivant devrait être utilisé en première ligne pour les patients cancéreux³². En effet, il n'existe aucune étude clinique à répartition aléatoire comparant l'efficacité des différents anticonvulsivants pour cette population^{22,32}. Les données probantes les plus complètes concernant l'utilisation des anticonvulsivants pour les patients cancéreux proviennent d'une étude observationnelle rétrospective, qui a été menée auprès de 99 patients atteints de tumeurs cérébrales diverses⁶⁰. Dans cette étude 80,1 % des patients ont reçu l'acide

valproïque comme agent de première ligne⁶⁰. Les autres anticonvulsivants les plus fréquemment choisis étaient la carbamazépine, la lamotrigine et le lévétiracétam⁶⁰. Les patients traités avec une combinaison d'acide valproïque et de lévétiracétam démontraient le plus haut pourcentage de réponse (81,5 %) ⁶⁰. Une absence complète de convulsions a été observée chez 59 % des patients recevant cette association⁶⁰. Il est néanmoins difficile de commenter les résultats de cette étude, puisqu'elle contient plusieurs biais. D'une part, il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective effectuée à l'aide des dossiers médicaux des patients. Il est possible que toutes les informations portant sur les convulsions des patients n'aient pas été colligées au dossier, par exemple le type et la fréquence de celles-ci. D'autre part, il n'est pas fait mention des causes médicales ou médicamenteuses possibles de ces convulsions. Finalement, les auteurs ne mentionnent pas si les interactions médicamenteuses ont été prises en compte et si les doses d'anticonvulsivants ont été ajustées. Une étude rétrospective portant sur l'efficacité et l'innocuité du lévétiracétam chez 13 patients a également été publiée⁶¹. Cet agent était soit ajouté à un autre anticonvulsivant (sept patients), soit

Tableau II : Antinéoplasiques pour lesquels des convulsions ont été rapportées

Antinéoplasique	Incidence	Délai d'apparition	Symptômes et mécanisme	Traitement recommandé et commentaires
BCNU (Carmustine) ^{31,33}	5 à 19 %	- Dans les 5 jours après l'administration	- Mécanisme : encéphalopathie aiguë	Non disponible
Cisplatine ^{31,33,35,37,40}	Rare	- Quelques heures après la perfusion jusqu'à 3 mois après l'administration	Symptômes : - Convulsions accompagnées de cécité focale, état confusionnel et agitation Mécanismes : - Désordres électrolytiques (hypomagnésémie, hyponatrémie secondaire à SIADH, hypokaliémie) - Syndrome leuco-encéphalopathique postérieur réversible - Altération de la barrière hémato-encéphalique permettant pénétration cérébrale de cisplatine	- Plus fréquent avec perfusion continue sur 2 à 5 jours qu'avec perfusions plus courtes - Disparition sans séquelle dans la plupart des cas - Traiter immédiatement tout désordre électrolytique - Convulsions contrôlées par phénytoïne dans rapport de cas
Cyclophosphamide ^{31,41}	Non disponible	Quelques heures à quelques jours après le début de l'administration	- Hyponatrémie secondaire à SIADH	- Hyponatrémie : restriction liquidienne et salin hypertonique (NaCl 3 %) - Plus commun avec fortes doses
Cytarabine ^{33,37,40,47}	Peu commun jusqu'à 16 %	3 à 8 jours après l'administration	Symptômes : neurotoxicité chez 5 à 50 % des patients, mais plus souvent sous forme de dysarthrie, ataxie Mécanisme : - Encéphalopathie aiguë - syndrome leuco-encéphalopathique postérieur réversible - Syndrome cérébelleux aigu	- Facteurs de risque : plus de 49 ans, doses cumulatives, sexe, antécédents, maladies du système nerveux central et insuffisance rénale - Le plus souvent avec fortes doses
Étoposide ^{31,33,48}	Non disponible	- Jusqu'à 2 jours après l'administration	- Encéphalopathie aiguë - Œdème cérébral dû à un syndrome de fuite capillaire	- Non disponible
Fluorouracile ^{33,34,37,49,50}	Rare	- 48 heures à 5 mois après l'administration	- Leuco-encéphalopathie multifocale aiguë - Syndrome cérébelleux causé par un déficit en thiamine - Syndrome leuco-encéphalopathique postérieur réversible - Blocage du cycle de Krebs	- Neurotoxicité dépendante de la dose, réversible avec arrêt du médicament ou diminution de la dose - Risque plus élevé chez patients avec déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase - Leuco-encéphalopathie multifocale aiguë répond bien aux corticostéroïdes - Traitement avec thiamine recommandé pour syndrome cérébelleux

Tableau II : Antinéoplasiques pour lesquels des convulsions ont été rapportées (suite)

Antinéoplasique	Incidence	Délai d'apparition	Symptômes et mécanisme	Traitement recommandé et commentaires
Fludarabine ^{31,33,51}	2,4 à 5 %	- Jusqu'à 2 mois après l'administration	Symptômes : Convulsions accompagnées de cécité corticale, de démence et parfois de coma Mécanisme : - Encéphalopathie - Syndrome leuco-encéphalopathique postérieur réversible	- Traitement : retrait agent causal, contrôler pression artérielle, corriger déficits électrolytiques et surcharge liquidienne et limiter médicaments dépresseurs du système nerveux central - Courte survie associée avec neurotoxicité (médiane 5,6 mois) - Plus fréquent avec fortes doses
Gemcitabine ³⁷	Non disponible	- Plusieurs heures à plusieurs mois après l'administration	- Syndrome leuco-encéphalopathique postérieur réversible	- Convulsions contrôlées avec phénytoïne dans un rapport de cas - Résolution spontanée possible à l'arrêt et avec thérapie de soutien
Ifosfamide ^{33,35,52}	10-30 %	- 1 à 5 jours après l'administration	- Encéphalopathie - Accumulation de chloracétaldéhyde (métabolite)	- Surtout avec fortes doses - Risque plus élevé lors d'administration concomitante avec aprépitant (interaction) - Amélioration avec diazépam par voie intraveineuse dans 2 rapports de cas - Le bleu de méthylène peut renverser l'encéphalopathie
Interféron alpha ^{31,37,40,53}	1 à 4 %	- Jusqu'à plusieurs semaines après l'administration	- Altération de la barrière hémato-encéphalique - Diminution du seuil de convulsion par effet sur excitabilité neuronale exercée par les cytokines - Syndrome leuco-encéphalopathique postérieur réversible	- Syndrome leuco-encéphalopathique postérieur réversible : résolution spontanée à l'arrêt et avec thérapie de soutien
Méthotrexate ^{31,33,55}	Non disponible	- 5 jours à plusieurs mois après l'administration	- Encéphalopathie aiguë - Mécanisme exact inconnu	- Plus fréquentes avec fortes doses et administration intrathécale - Amélioré avec diazépam, dexaméthasone et leucovorin dans 2 rapports de cas - Risque plus élevé si irradiation crânienne concomitante

Tableau II : Antinéoplasiques pour lesquels des convulsions ont été rapportées (suite)

Antinéoplasique	Incidence	Délai d'apparition	Symptômes et mécanisme	Traitement recommandé et commentaires
Paclitaxel ^{31,33,35,56,58}	Moins de 1 %	- 5 minutes jusqu'à 4 jours après l'administration	- Encéphalopathie transitoire	- Associé à réaction allergique dans un cas - Pourrait être causé par Crémophor EL (véhicule) - Maîtrisées avec phénytoïne dans 1 rapport de cas - Pas de récurrence après changement pour paclitaxel lié à l'albumine
Vincristine ^{31,33,38,39}	Non disponible	- Jusqu'à 5 à 6 jours après la dernière dose	- Encéphalopathie aiguë - Hyponatrémie secondaire à SIADH	- Possibilité de résolution spontanée - Hyponatrémie : restriction liquidienne et salin hypertonique (NaCl 3 %)

AVC : accident vasculaire cérébral; SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique

administré en monothérapie (six patients)⁶¹. Les auteurs rapportent une diminution des convulsions d'au moins 50 % par rapport au niveau de départ chez 100 % des patients⁶¹. De plus, 77 % ont connu une absence complète de convulsions avec cette molécule⁶¹. La seule étude publiée en ce qui a trait à l'efficacité du gabapentin pour traiter des convulsions chez des patients cancéreux a été effectuée dans une population pédiatrique⁶². Il est difficile d'extrapoler ces résultats à une population adulte.

Étant donné le faible nombre d'études publiées à ce sujet, plusieurs cliniciens recommandent d'utiliser les lignes directrices s'appliquant à la population générale^{22,32}. Une monothérapie à base d'acide valproïque, de carbamazépine ou de phénytoïne est habituellement recommandée en première ligne, puisque les cliniciens connaissent mieux d'expérience ces molécules de première génération^{22,32}. Pour de nombreux patients atteints de cancer, l'acide valproïque semble être un bon choix³². Il s'agit en effet de l'agent pour lequel le plus grand nombre de données probantes ont été rapportées³². Le lévétiracétam serait l'agent de deuxième ligne à favoriser, en raison de données probantes plus substantielles³². Finalement, la combinaison d'anticonvulsivants, qui semble le plus efficace jusqu'à maintenant, paraît être l'acide valproïque et le lévétiracétam^{32,60,61,63}. Il est important de noter que les anticonvulsivants ne sont pas exempts d'effets indésirables^{32,60,61,63}. L'acide valproïque et la carbamazépine ont été associés à des événements indésirables dermatologiques, visuels et gastro-intestinaux^{32,60,61,63}. La phénytoïne peut parfois causer de l'hépatotoxicité et des problèmes neurologiques, comme l'ataxie et des troubles de coordination^{32,60,61,63}. La plupart des anticonvulsivants peuvent causer de la somnolence et des étourdissements^{32,60,61,63}.

Une monothérapie d'anticonvulsivants devrait être privilégiée dans la mesure du possible, car l'incidence d'effets indésirables chez les patients atteints de tumeurs cérébrales est de 30 à 40 %. Cette incidence est beaucoup plus élevée que dans la population générale^{22,32}. Cependant, les convulsions causées par le cancer peuvent être réfractaires à une monothérapie jusque dans 61 % des cas³². La plupart des patients devront ainsi être traités avec au moins deux agents³². Le recours à des formulations parentérales d'anticonvulsivants est parfois nécessaire initialement étant donné le fait que leur absorption par voie orale peut être compromise par les effets toxiques de la chimiothérapie sur la muqueuse gastro-intestinale³¹. Une fois le patient stabilisé ou pour les patients réfractaires à une combinaison d'anticonvulsivants, un traitement plus définitif à l'aide de chirurgie, de radiothérapie ou de chimiothérapie systémique pourrait être pris en considération afin de permettre un meilleur contrôle de la maladie²². Pour les patients dont ces choix de traitement ne sont pas possibles, on peut poursuivre un traitement de maintien à l'aide d'anticonvulsivants³².

Prévention

Une méta-analyse évaluant l'efficacité d'une prophylaxie au moyen d'anticonvulsivants auprès de patients cancéreux atteints de tumeurs cérébrales diverses mais n'ayant jamais été victimes de convulsions a été publiée en 2004⁶⁴. Les auteurs de cette méta-analyse concluaient qu'aucune donnée probante n'appuyait le recours à une prophylaxie anticonvulsivante avec du phénobarbital, de la phénytoïne ou de l'acide valproïque pour des patients qui présentaient une tumeur cérébrale sans antécédents de convulsions⁶⁴. Une revue systématique Cochrane publiée en 2008 concluait quant à elle à des données

probantes neutres (c'est-à-dire ni positives ni négatives) concernant une prophylaxie anticonvulsivante avec la phénytoïne, le phénobarbital et le divalproate de sodium⁶⁵. Plusieurs experts s'entendent sur le fait que la majorité des patients cancéreux sans antécédents de convulsions ne semble pas bénéficier d'une prophylaxie anticonvulsivante^{31,32,66,67}. Les caractéristiques de chaque patient devraient néanmoins être prises en compte lors de la décision d'instaurer ou non une prophylaxie de ce genre^{31,32,65,67}.

Gestion des interactions entre la chimiothérapie et les anticonvulsivants

Il existe plusieurs interactions entre les agents antinéoplasiques et les anticonvulsivants de première génération, par exemple la phénytoïne, l'acide valproïque et la carbamazépine^{31,32,43,64,68-76}. D'une part, certains antinéoplasiques peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants^{31,32,43,64,68-76}. Ceci peut résulter respectivement en une augmentation de la toxicité ou une diminution de l'efficacité de ces derniers^{31,32,43,64,68-76}. D'autre part, les anticonvulsivants peuvent aussi faire varier les niveaux plasmatiques de certains antinéoplasiques^{31,32,43,64,68-76}. Les anticonvulsivants ayant un effet inducteur sur le métabolisme hépatique, comme la carbamazépine et la phénytoïne, peuvent diminuer les concentrations d'antineoplasiques et donc affecter les résultats thérapeutiques obtenus^{31,32,43,64,68-76}. Les anticonvulsivants ayant un effet inhibiteur sur le métabolisme hépatique, comme l'acide valproïque, peuvent augmenter la toxicité associée à la chimiothérapie^{31,32,43,64,68-76}. Les principales interactions majeures et modérées entre les agents de chimiothérapie et les anticonvulsivants sont présentées au tableau III, ainsi que des recommandations concernant la conduite à tenir en cas d'interactions.

En règle générale, si une interaction est détectée entre un antinéoplasique et un anticonvulsivant, plusieurs

options sont possibles^{31,32,64}. On peut envisager un anticonvulsivant moins susceptible d'interagir avec la chimiothérapie^{31,32,66}. Les anticonvulsivants de deuxième génération, comme le gabapentin, le lévétiracétam, la lamotrigine et le topiramate semblent causer moins d'interactions avec les antinéoplasiques que les agents de première génération^{31,32,66}. Il faut cependant se rappeler que les études évaluant l'efficacité des agents de deuxième génération auprès de patients atteints de tumeurs cérébrales sont quasi inexistantes^{31,32,66}. S'il n'est pas possible de changer d'anticonvulsivant, on recommande d'effectuer un suivi étroit de l'efficacité et de la toxicité de la chimiothérapie. De plus, les patients recevant une chimiothérapie pouvant interagir avec ces agents devraient avoir un suivi plus régulier des concentrations plasmatiques d'anticonvulsivants^{31,32,66}.

Le pharmacien joue un rôle-clé dans la prise en charge des convulsions du patient cancéreux. Il peut contribuer à découvrir l'origine de convulsions induites par la chimiothérapie. Le pharmacien est le professionnel de la santé le mieux outillé pour dépister les interactions médicamenteuses entre les anticonvulsivants et la chimiothérapie. Il peut effectuer le suivi de l'efficacité des anticonvulsivants à l'aide, entre autres, de la pharmacocinétique clinique. Finalement, sa contribution au suivi de l'efficacité et de l'innocuité de la chimiothérapie est indispensable.

Conclusion

Le nombre de patients atteints de cancer ne cessant d'augmenter, le pharmacien en établissement de santé rencontrera de plus en plus d'urgences oncologiques. Il est donc primordial pour lui de connaître le traitement de pathologies, comme le syndrome de la veine cave supérieure, l'œdème cérébral péri-tumoral et les convulsions. Le pharmacien peut participer activement au choix d'une thromboprophylaxie appropriée pour le patient recevant une endoprothèse pour le syndrome de la

Tableau III : Interactions cliniquement significative entre les anticonvulsivants et les agents antinéoplasiques ou les antiémétiques utilisés en oncologie

Anticonvulsivant	Agent antitumoral (incluant antinéoplasiques et thérapies ciblées) ou antiémétique	Délai d'apparition	Conséquences sur la thérapie anticonvulsivante	Recommandations
Interactions majeures				
Acide valproïque ^{31,32,59,68,72,74}	Vorinostat	Non applicable	- Thrombocytopénie grave et saignement gastrointestinal	- Utiliser cette combinaison avec prudence - Suivi des plaquettes toutes les deux semaines durant les 2 premiers mois de traitement

Tableau III : Interactions cliniquement significative entre les anticonvulsivants et les agents antinéoplasiques ou les antiémétiques utilisés en oncologie (suite)

Anticonvulsivant	Agent antitumoral (incluant antinéoplasiques et thérapies ciblées) OU antiémétique	Délai d'apparition	Conséquences sur la thérapie anticonvulsivante	Recommandations
Carbamazépine ^{32,59,71}	Irinotécan	Non applicable	- ↓ des concentrations et ↓ possible de l'efficacité en raison de l'induction du métabolisme	- Envisager autre anticonvulsivant
	Dasatinib Imatinib Sunitinib Erlotinib Lapatinib			- Éviter combinaison - Suivre efficacité thérapie antitumorale - Envisager ↑ doses de la thérapie antitumorale si utilisation concomitante (suivre recommandations particulières à chaque médicament)
	Nilotinib			- Éviter combinaison - ↑ de dose ne compense probablement pas ↓ de l'exposition
Phénytoïne ^{72,75,76}	Irinotécan	Non applicable	- ↓ des concentrations irino et SN-38 (métabolite actif de l'irinotécan) et ↓ de l'efficacité	- Envisager autre anticonvulsivant
	Méthotrexate (MTX)	↓ des concentrations et ↑ du risque de convulsions	↑ toxicité (pancytopénie, néphrotoxicité, mucosites)	- Suivre concentrations de phénytoïne et ajuster dose au besoin - Suivi étroit de la FSC et signes toxicité MTX
	Dasatinib Sunitinib Nilotinib Lapatinib Imatinib	Non applicable	↓ des concentrations et ↓ de l'efficacité	- Éviter combinaison - Suivi de l'efficacité thérapie antitumorale - Considérer ↑ des doses de la thérapie antitumorale si utilisation concomitante (suivre recommandations particulières à chaque médicament)
	Erlotinib	- ↑ des concentrations et de la toxicité	↓ des concentrations et ↓ de l'efficacité	- Éviter combinaison - Suivi de l'efficacité thérapie antitumorale - Considérer ↑ doses de la thérapie antitumorale si utilisation concomitante (suivre recommandations particulières à chaque médicament) - Suivi des concentrations de phénytoïne et ajuster dose au besoin
Interactions modérées				
Acide valproïque ^{31,32,59,68,72,74}	Cisplatine Doxorubicine Méthotrexate	- ↓ concentrations et ↑ risque de convulsions	- ↑ de la toxicité hématologique, surtout thrombocytopénie, associée à la chimiothérapie	- Suivi des concentrations d'acide valproïque - Suivi de la FSC

Tableau III : Interactions cliniquement significative entre les anticonvulsivants et les agents antinéoplasiques ou les antiémétiques utilisés en oncologie. (suite)

Anticonvulsivant	Agent antitumoral (incluant antinéoplasiques et thérapies ciblées) ou antiémétique	Délai d'apparition	Conséquences sur la thérapie anticonvulsivante	Recommandations
Carbamazépine ^{92,59,71}	Aprépitant Dexaméthasone Méthylprednisolone Prednisone Bortezomib Paclitaxel Sorafénib Vincristine	Non applicable	- ↓ des concentrations et diminution possible de l'efficacité	- Éviter combinaison - Suivi de l'efficacité thérapie antitumorale - Considérer ↑ doses de la thérapie antitumorale si utilisation concomitante (suivre recommandations particulières à chaque médicament)
	Cisplatine Doxorubicine	↓ des concentrations par ↓ absorption ou ↑ élimination	Non applicable	- Suivi des concentrations de carbamazépine
Phénytoïne ^{72,75,76}	Sorafénib Méthylprednisolone Prednisone Paclitaxel Téniposide Vincristine	Non applicable	↓ concentrations et ↓ de l'efficacité	- Éviter combinaison - Suivi de l'efficacité thérapie antitumorale - Envisager ↑ des doses de la thérapie antitumorale si utilisation concomitante (suivre recommandations particulières à chaque médicament)
	Bléomycine Carboplatine Carmustine Cisplatine Doxorubicine Leucovorine Vinblastine Vincristine	- ↓ concentrations et ↑ risque de convulsions	Non applicable	- Éviter combinaison - Suivi des concentrations de phénytoïne et ajuster dose au besoin - Envisager phénytoïne par voie intraveineuse
	Capécitabine Fluorouracile	- ↑ des concentrations et de la toxicité	Non applicable	- Suivi des concentrations et ajuster dose de phénytoïne au besoin
	Dexaméthasone	- ↓ concentrations et ↑ risque de convulsions	- ↓ efficacité par ↑ clairance	- Considérer ↑ dose dexaméthasone de 2 fois ou plus - Suivi des concentrations de phénytoïne et ajuster dose au besoin
	Aprépitant	↓ des concentrations et ↑ du risque de convulsions	↓ concentrations et ↓ de l'efficacité	- Éviter combinaison - Suivi des concentrations phénytoïne et ajuster dose au besoin - Ajuster thérapie anti-émétique

FSC : formule sanguine complète; MTX : méthotrexate

veine cave supérieure. Il lui est possible de recommander les doses et les durées minimales efficaces d'un traitement à l'aide de corticostéroïdes pour l'œdème cérébral péri-tumoral. Finalement, le pharmacien est un intervenant-clé pour la prise en charge du patient cancéreux présentant des convulsions. Il peut, d'une part, évaluer et aider à éliminer les causes médicamenteuses de cette pathologie, et d'autre part, recommander l'anticonvulsivant à utiliser en tenant compte des interactions de celui-ci avec la chimiothérapie. Le pharmacien d'établissement peut finalement contribuer à un meilleur suivi de l'efficacité et de l'innocuité des anticonvulsivants et des antinéoplasiques.

Déclaration de l'auteur

L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Christine Hamel

Département de pharmacie

CSSS La Pommeraie, Hôpital BMP

950, rue Principale

Cowansville (Québec) J2K 1K3

Téléphone : 450 266-4342, poste 5539

Télécopieur : 450 266-2042

Courriel : christinehamel1@gmail.com

Références

- Walji N, Chan AK, Peake DR. Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation and management. *Postgrad Med J* 2008;84:418-27.
- Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:835-48.
- Colen FN. Oncologic emergencies: superior vena cava syndrome, tumors lysis syndrome, and spinal cord compression. *J Emerg Nurs* 2008;34:535-7.
- Higdon ML, Higdon JA. Treatment of oncologic emergencies. *Am Fam Physician* 2006;74:1873-80.
- Hamel C. Le traitement des urgences oncologiques (1re partie) – Hypercalcémie, compression médullaire, épanchements péricardiques et épanchements pleuraux. *Pharmactuel* 2011;44:19-36.
- Nguyen NP, Borok TL, Welsh J, Vinh-Hung V. Safety and effectiveness of vascular endoprosthesis for malignant superior vena cava syndrome. *Thorax* 2009;64:174-8.
- Cheng S. Superior vena cava syndrome: a contemporary review of a historic disease. *Cardiol Rev* 2009;17:16-23.
- Yu JB, Wilson LD, Dettlerbeck FC. Superior vena cava syndrome – a proposed classification system and algorithm for management. *J Thorac Oncol* 2008;3:811-4.
- Johnson DH, Laskin J, Cmelak A, Meranze S, Roberts JR. Superior vena cava syndrome. Dans : Abelloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology* 3e édition, Philadelphia : Elsevier; 2004. Pages 803-14.
- Avasthi RB, Modkiss K. Malignant obstruction of the superior vena cava and its palliation: reports of four cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:244-8.
- Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:338-51.
- Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB. American College of Chest Physicians. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2e ed). *CHEST* 2007;132(suppl. 3):368S-403S.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non small cell lung cancer. [en ligne] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (site visité le 6 mai 2011).
- Nicholson AA, Ettles DF, Arnold A, Greenstone M, Dyet JF. Treatment of malignant superior vena cava obstruction: metal stents or radiation therapy. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:781-8.
- Kee ST, Kinoshita L, Razavi MK, Nyman UR, Semba CP, Dake MD. Superior vena cava syndrome: treatment with catheter-directed thrombolysis and endovascular stent placement. *Radiology* 1998;206:187-93.
- Dagdelen S. Superior vena cava syndrome arising from subclavian vein port catheter implantation and paraneoplastic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009;37:125-7.
- Morales M, Comas V, Trujillo M, Dorta J. Treatment of catheter-induced thrombotic superior vena cava syndrome: a single institution's experience. *Support Care Cancer* 2000;8:334-8.
- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M et coll. American Society of Clinical Oncology guidelines: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490-505.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et coll. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(suppl. 6):381S-453S.
- VTE prophylaxis for the medical patient: where do we stand? – a focus on cancer patients. *Thromb Res* 2010;125(suppl. 2):S21-9.
- Agnelli S, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M. PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005;92:1212-20.
- Sneed PK, Kared N, Huang K, Rubenstein JC. Brain metastases and neoplastic meningitis. Dans : Abelloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology* 3e édition, Philadelphia : Elsevier; 2004. Pages 827-44.
- Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL et coll. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:103-14.
- Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Curr Opin Neurol* 2010;23:597-602.
- Ostergaard L, Hochberg FH, Rabinov JD, Sorensen AG, Lev M, Kim L et coll. Early changes measured by magnetic resonance imaging in cerebral blood flow, blood volume, and blood-brain barrier permeability following dexamethasone treatment in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 1999;90:300-5.
- Andersen C, Jensen FT. Differences in blood-tumour-barrier leakage of human intracranial tumours: quantitative monitoring of vasogenic oedema and its response to glucocorticoid treatment. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:919-24.
- Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W et coll. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:674-81.
- Batchelor T, DeAngelis LM. Medical management of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996;7:435.
- Kaal EC, Vecht CJ. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2004;16:593-600.
- Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, Van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumor: a randomized study of doses of 4,8 and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44:675-80.
- Singh G, Rees JH, Sander JW. Seizures and epilepsy in oncological practice: causes, course, mechanisms and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:342-9.
- van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumors: epidemiology, mechanisms and management. *Lancet Neurol* 2007;6:421-30.
- Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre JY. Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *J Neurol* 1998;245:695-708.
- Pirzada NA, Ali IL, Dafer RM. Fluorouracil-induced neurotoxicity. *Ann Pharmacother* 2000;34:35-8.
- Steehns N, De Jongh FE, Sillevs Smitt PA, van den Bent MJ. Cisplatin-induced encephalopathy and seizures. *Anticancer Drugs* 2003;14:443-6.
- Micromedex Healthcare series. Monographie du cisplatine. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
- Kwon EJ, Kim SW, Kim KK, Seo HS, Kim Do Y. A case of gemcitabine and cisplatin associated posterior reversible encephalopathy syndrome. *Cancer Res Treat* 2009;41:53-5.
- Nagappa M, Bhat RR, Sudeep K, Mishra SK, Badhe AS, Hemavathi B. Vincristine-induced acute life-threatening hyponatremia resulting in seizure and coma. *Indian J Crit Care Med* 2009;13:167-8.
- Micromedex Healthcare series. Monographie de la vincristine. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
- Rangi PS, Partridge WJ, Newlands ES, Waldman AD. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a possible late interaction between cytotoxic agents and general anesthesia. *Neuroradiology* 2005;47:586-90.
- Salido M, Macarron P, Hernandez-Garcia C, D'Cruz DP, Khamasta MA, Hughes GR. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:636-9.
- Chan KW, Mullen CA, Worth LL, Choroszy M, Koontz S, Tran H et coll. Lora-zepam for seizure prophylaxis during high-dose busulfan administration. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:963-5.
- Relling MV, Pui CH, Sandlund JT, Rivera GK, Hancock ML, Boyett JM et coll. Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2000;356:285-90.
- Lau CP, Ma B, Chan AT. Case of chlorambucil-induced seizure. *Intern Med J* 2006;36:683-4.
- Micromedex Healthcare series. Monographie du tamoxifène. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
- Micromedex Healthcare series. Monographie du téniposide. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).

47. Osterman K, Pels H, Kowol A, Kuhnnehn J, Schlegel U. Neurologic complications after intrathecal liposomal cytarabine in combination with systemic polychemotherapy in primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 2010, octobre [publication en ligne avant impression].
48. Micromedex Healthcare series. Monographie de l'étoposide. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
49. Elkiran ET, Altundag K, Beyazit Y, Guler N, Kars A. Fluorouracil-induced neurotoxicity presenting with generalized tonic-clonic seizure. *Ann Pharmacother* 2004;38:2171.
50. Micromedex Healthcare series. Monographie du fluorouracile. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
51. Beitingjane A, McKinney AM, Cao Q, Weisdorf DJ. Toxic leucoencephalopathy following fludarabine-associated hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010, avril [publication en ligne avant impression].
52. Howell JE, Szabatura AH, Hatfield Seung A, Nesbit SA. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract* 2008;14:157-62.
53. Kors C, Milling A, Hofmann M, Sterry W, Trefzer U. Grand mal seizure induced by interferon-alpha-2b. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:473-4.
54. Sullivan KM, Storb R, Shulman HM, Shaw CM, Spence A, Beckam C et coll. Immediate and delayed neurotoxicity after mechlorethamine preparation for bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1982;97:182-9.
55. Micromedex Healthcare series. Monographie du méthotrexate. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
56. O'Connor TL, Kossoff E. Delayed seizure associated with paclitaxel-cremophor el in a patient with early-stage breast cancer. *Pharmacotherapy* 2009;29:993-6.
57. Cronk M, Abraham R, Perrin L. Case report of a generalized seizure related to paclitaxel infusion. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:487.
58. Micromedex Healthcare series. Monographie du paclitaxel. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
59. Yap KY, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clin Ther* 2008;30:1385-407.
60. van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, Walchenbak R, Zwinkels H, Vecht CJ. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol* 2009;256:1519-26.
61. Newton HB, Dalton J, Goldlust S Pearl D. Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in patients with metastatic brain tumors. *J Neurooncol* 2007;84(3):293-6.
62. Khan RB, Hunt DL, Thompson SJ. Gabapentin to control seizures in children undergoing cancer treatment. *J Child Neurol* 2004;19:97-101.
63. Partap S, Fisher PG. Levetiracetam for seizures in children with brain tumors and other cancers. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:288-9.
64. Sirven JI, Wingerchuck DM, Dratzkowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1489-94.
65. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drug for preventing seizure in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Apr 16;(2): CD004424.
66. Giglio P, Gilbert MR. Neurological complications of cancer and its treatment. *Curr Oncol Rep* 2010;12:50-9.
67. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL et coll. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:97-102.
68. Micromedex Healthcare series. Monographie de l'acide valproïque. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
69. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second and third generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010;10:119-40.
70. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:404-9.
71. Micromedex Healthcare series. Monographie de la carbamazépine. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 janvier 2011).
72. Jansman FG, Idzinga FS, Smit WM, de Graaf JC, Coenen JL, Sleijfer DT et coll. Classification and occurrence of clinically significant drug interactions with irinotecan and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Ther* 2005;27:327-35.

Abstract

Objectives: To review the treatment of superior vena cava syndrome and peritumoral cerebral edema. To review the management of seizures in patients with cancer. To discuss the available evidence for the different therapeutic modalities involved in oncologic emergencies.

Data sources and study selection: A review of the scientific literature was done using PubMed. Clinical studies, systematic or non-systematic treatment reviews, meta-analyses, and guidelines regarding oncologic emergencies were consulted.

Data analysis: There is little evidence regarding the optimal treatment of superior vena cava syndrome. Available options include surgery, radiation therapy, chemotherapy, and endovascular revascularization. The pharmacist plays a key role in the prevention of thromboembolic events that can occur during endovascular revascularization. Corticosteroids, especially dexamethasone, are useful to diminish symptoms associated with peritumoral cerebral edema. Doses used are subject to current controversy. The management of seizures in a patient with cancer is complex. In fact, in some cases, seizures can be caused by certain chemotherapeutic agents. Many interactions exist between anticonvulsants and chemotherapeutic agents, and so it is often necessary to closely monitor concentrations of anticonvulsants and the efficacy and safety of chemotherapy.

Conclusion: The hospital pharmacist will be confronted more and more with oncologic emergencies. The pharmacist can actively participate in decisions regarding thromboprophylaxis in superior vena cava syndrome. He or she can also ensure that patients receive minimally effective doses of corticosteroids in the treatment of peritumoral cerebral edema. The pharmacist can also improve the anticonvulsant therapy used in patients with cancer.

Key words: oncologic emergencies, superior vena cava syndrome, seizures, peritumoral cerebral edema

Prurit cholestatique réfractaire soulagé par une combinaison d'agents de la classe des cannabinoïdes en vaporisateur buccal

Louis-Etienne Marchand, Mélanie Simard

Résumé

Objectifs : Présenter un cas de prurit cholestatique réfractaire aux traitements conventionnels, ayant répondu à la combinaison Δ -9-tetrahydrocannabinol-cannabidiol (Δ -9-THC-CBD) en vaporisateur buccal (Sativex^{MD}) et faire une revue de traitement du prurit cholestatique.

Résumé du cas : Il s'agit d'une femme de 86 ans atteinte d'un cholangiocarcinome et admise en maison de soins palliatifs dans un contexte de prurit cholestatique. Ce dernier se manifestait sous forme de crises de prurit intense nuisant à la qualité de vie de la patiente. L'hospitalisation a duré 66 jours, et les médicaments suivants ont été essayés pour le soulagement du prurit : nabilone, ondansétron, triméprazine, undécanoate de testostérone, rifampicine et mirtazapine. Un soulagement important et durable du prurit a été noté à la suite de l'ajout du Δ -9-THC-CBD au jour 49.

Discussion : Le prurit est un symptôme fréquent pouvant affecter les patients atteints de cancer présentant une cholestase. De nombreux agents pharmacologiques ont été étudiés dans le cadre d'essais cliniques de petite envergure ou de rapports de cas. Peu de données tirées de la littérature médicale appuient l'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement du prurit cholestatique. D'un point de vue chronologique et clinique, il est probable que le Δ -9-THC-CBD ait été efficace pour le soulagement du prurit dans le cas présenté.

Conclusion : Les cannabinoïdes sont une option potentielle de traitement pour le soulagement du prurit cholestatique. Leur efficacité devra être évaluée dans le cadre d'essais cliniques afin de mieux établir leur place dans la thérapie.

Mots clés : cholestase, prurit, cannabinoïde, rifampicine, ondansétron

cancer ou de soins palliatifs. L'utilisation des cannabinoïdes par voie systémique pour cette indication demeure à ce jour anecdotique. En effet, une seule série de cas rapporte l'efficacité du Δ -9-tetrahydrocannabinol (Marinol^{MD}) pour le soulagement de prurit cholestatique réfractaire à de multiples approches pharmacologiques².

La combinaison Δ -9-tetrahydrocannabinol-cannabidiol (Δ -9-THC-CBD) est le troisième agent de la classe des cannabinoïdes à avoir fait son apparition sur le marché canadien et est commercialisé sous le nom de Sativex^{MD}. Les deux cannabinoïdes qu'il contient sont extraits de la plante *Cannabis sativa*³. Cet agent s'administre à l'aide d'un vaporisateur par voie sublinguale ou buccogingivale³. Nous présentons un cas de prurit cholestatique réfractaire aux traitements conventionnels et ayant bien répondu au Δ -9-THC-CBD.

Description du cas

Le cas rapporté est celui d'une patiente de 86 ans admise en maison de soins palliatifs à la suite d'un diagnostic de cholangiocarcinome deux mois plus tôt. Au moment du diagnostic, les seuls symptômes que présentait la patiente étaient le prurit et un ictère important. Mis à part l'âge avancé, aucun antécédent médical prédisposant à ce type de tumeur ne figurait au dossier. Parmi les autres antécédents, on note de l'hypertension artérielle, de la constipation, de l'ostéoporose et une infection urinaire récente. Étant donné la nature palliative du traitement, aucune investigation n'a été faite quant à l'histologie, au stade et à la localisation de la tumeur au niveau des voies biliaires. Aucune chimiothérapie ou radiothérapie n'a été envisagée. La pose d'une dérivation biliaire palliative a été tentée sans succès au moment du diagnostic.

À l'admission, le principal symptôme présenté par la patiente était le prurit lié à la cholestase. Aucune échelle n'a systématiquement été utilisée pour faire le suivi du prurit pendant l'hospitalisation. L'amélioration ou la détérioration du prurit rapportée subjectivement par la patiente a toutefois fait l'objet d'une description détaillée. Ce dernier se présentait le plus souvent aux avant-bras, aux jambes, au cou et à la tête mais pouvait également être

Introduction

Le prurit est un symptôme incommodant, qui complique souvent la cholestase du patient atteint de cancer¹. Il existe différents traitements pharmacologiques pour pallier ce symptôme, mais peu de données sont disponibles quant à leur efficacité dans un contexte de

Louis-Etienne Marchand, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien à l'Hôtel-Dieu de Lévis et était étudiant à la maîtrise en pratique pharmaceutique au CHUL (CHUQ) au moment de la rédaction de l'article

Mélanie Simard, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) et à la Maison Michel Sarrazin

généralisé. Il était assez constant en intensité, mais s'exacerbait en crise de prurit intense à raison d'une fois par jour en moyenne. Ces crises se présentaient généralement en fin de nuit, nuisaient à la qualité du sommeil de la patiente et affectaient grandement sa qualité de vie.

Au moment de l'admission, la patiente prenait les médicaments suivants : hydromorphone 1 mg par voie orale régulièrement toutes les 4 heures, pancrélipase (Cotazym 65B^{MD}) 1 capsule trois fois par jour avec les repas, docusate de sodium 100 mg le matin et 200 mg au coucher, sennosides 12 mg le matin et triméprazine 2,5 mg régulièrement toutes les 4 heures. Deux semaines avant l'hospitalisation, elle avait également commencé à prendre l'undécanoate de testostérone 40 mg deux fois par jour pour le traitement du prurit. Ce médicament a été supprimé au moment de l'admission.

En raison du contexte palliatif du traitement, peu de mesures sériques des marqueurs de la fonction hépatique et biliaire ont été effectuées. Les valeurs disponibles au moment du diagnostic sont les suivantes : alanine aminotransférase 308 U/L (valeur normale = 0-35 U/L), aspartate aminotransférase 175 U/L (valeur normale = 0-35 U/L) et phosphatase alcaline 1262 U/L (valeur normale = 30-120 U/L). Un mois avant l'hospitalisation, la clairance à la créatinine de la patiente était estimée à 80 ml/min, et la valeur de la bilirubine conjuguée s'élevait à 28 µmol/L (valeur normale = 0-4 µmol/L). Au jour 50, cette valeur avait

augmenté à 274 µmol/L, indiquant une progression de la cholestase.

Les médicaments essayés sans succès avant l'admission pour soulager le prurit sont la diphenhydramine et l'hydroxyzine (doses non disponibles). La paroxétine avait également été prescrite pour cette indication, mais a été supprimée après une seule dose de 10 mg, car la patiente présentait des nausées et de la confusion. Les traitements topiques essayés comprennent des crèmes à base de menthol, de pramoxine ou d'hydrocortisone, qui se sont également révélés inefficaces.

La chronologie et les doses des agents utilisés contre le prurit durant l'hospitalisation sont présentées au tableau I. Le prurit est resté assez constant des jours 1 à 49 du séjour hospitalier, mis à part les jours 12 à 14 où aucune mention de prurit n'est faite au dossier. La nabilone (Cesamet^{MD}) a été administrée du jour 1 à 14 à une dose titrée à 0,250 mg au coucher. Aucune amélioration n'a été notée quant au sommeil et au prurit nocturne de la patiente. L'ondansétron et la triméprazine ont également été administrés du jour 1 à 56 sans amélioration notable à la suite de l'introduction ou de changements de doses. L'administration de l'undécanoate de testostérone a été prise au jour 5 à une dose de 40 mg deux fois par jour, puis interrompue au jour 7 pour des raisons d'inefficacité. La rifampicine à une dose de 150 mg deux fois par jour et la mirtazapine à une dose de 7,5 mg au coucher ont été introduites respective-

Tableau I : Médication contre le prurit au cours de la première hospitalisation

Jours	1	2 - 4	5 -6	7 -13	14 -23	24-27	28 -34	35 -44	45-48	49-55	56-58	59-66
Ondansétron (voie orale)	2 mg 2x/jour	-----		↑ 8 mg 2x/jour	-----			↓ 4 mg 2x/jour	↑ 8 mg 2x/jour	---->	Arrêt	8 mg 2x/jour
Nabilone (voie orale)	0,125 mg au coucher	↑0,25 mg au coucher	----->		Arrêt							
Triméprazine (voie orale)	2,5 mg 4x/jour	-----		↓2,5 mg 3x/jour	2,5 mg 4x/jour + au besoin	-----		↓ 2,5 mg 2x/jour + au besoin	----->		Arrêt	
Undécanoate de testostérone (voie orale)			40 mg 2x/jour	→ Arrêt								
Rifampicine (voie orale)				150 mg 2x/jour	----->							
Mirtazapine (voie orale)							7,5 mg au coucher	----->				
Δ-9-THC-CBD (sublinguale ou buccogingivale)										1 vap. 2x/jour	↑1 vap. 2x/jour + au besoin	----->

↑ : augmenter à; Δ-9-THC : Δ-9-tetrahydrocannabinol; CBD : cannabidiol; vap : vaporisation; x/jour : fois par jour

ment aux jours 7 et 28. l'administration de ces agents a été poursuivie durant toute la durée de l'hospitalisation.

Le Δ -9-THC-CBD a été introduit au jour 49 de l'hospitalisation à raison d'une vaporisation buccale ou sublinguale deux fois par jour. Dès le lendemain du début du traitement, soit au jour 50, on note une disparition complète des crises de prurit, qui se produisaient auparavant une fois par jour en moyenne. Subjectivement, la patiente se disait également soulagée à 80 % du prurit occasionnel qu'elle présentait. L'ondansétron et la triméprazine ont été supprimés au jour 56 en raison du soulagement observé. Il y eut toutefois reprise de l'ondansétron à une dose de 8 mg par voie orale deux fois par jour au jour 59 en raison d'une récurrence de crise de prurit en fin d'après-midi. Au total, la patiente n'a présenté qu'une seule crise de prurit après l'introduction du Δ -9-THC-CBD et a mentionné un peu de prurit occasionnel en fin d'après-midi entre les jours 61 à 65. Au total, trois entre-doses de Δ -9-THC-CBD ont été utilisées par la patiente entre les jours 56 à 65, dans chaque cas en fin d'après-midi. Au jour 66, le prurit étant en grande partie résolu et l'état général s'étant amélioré, la patiente a pu retourner à son domicile. La médication prescrite au départ pour soulager le prurit était la suivante : ondansétron 8 mg par voie orale deux fois par jour, rifampicine 150 mg deux fois par jour, mirtazapine 7,5 mg au coucher et Δ -9-THC-CBD une vaporisation buccale ou sublinguale deux fois par jour avec une vaporisation au besoin en entre-dose.

Mis à part la médication pour le prurit, la patiente a également reçu de l'halopéridol à intervalles réguliers pour traiter et prévenir le délirium, de la méthotriméprazine pour l'insomnie et l'anxiété, de la ciprofloxacine pour une infection urinaire présentée au jour 22, du lactulose puis du polyéthylène glycol 3350 pour de la constipation. Des analgésiques opioïdes (hydromorphone ou morphine) lui ont également été administrés durant toute la durée de l'hospitalisation pour de la douleur abdominale ainsi qu'une toux persistante.

Environ sept mois après sa première hospitalisation, la patiente a été réadmise en maison de soins palliatifs dans un contexte de détérioration de l'état général et de douleur importante sous forme d'allodynie. La prise de médicaments par voie orale étant de plus en plus difficile, la mirtazapine et la rifampicine ont été supprimées quatre jours avant cette seconde admission. Au cours de l'hospitalisation, la patiente est demeurée sous ondansétron 8 mg sous-cutané deux fois par jour et Δ -9-THC-CBD une vaporisation buccale ou sublinguale une à deux fois par jour. Aucune récurrence de prurit n'a été constatée jusqu'au décès de la patiente au jour 23 de l'hospitalisation.

Analyse

On définit la cholestase comme un obstacle à l'écoule-

ment de la bile pouvant se produire en tout point de sa trajectoire⁴. Indépendamment de son étiologie, le prurit peut être une complication de la cholestase. On estime qu'entre 70-88 % des patients atteints d'un cancer avancé et présentant une obstruction biliaire en seront atteints^{1,5}. L'intensité de ce prurit est grandement variable d'une personne à l'autre⁵. Pour certains patients, la fatigue, le manque de sommeil et l'inconfort qui en découlent peuvent rendre ce symptôme plus inconfortant que la douleur.

Le prurit cholestatique est une forme de prurit systémique, c'est-à-dire qu'il provient d'un organe autre que la peau⁶. Cette classification distingue le prurit cholestatique des prurits d'origine dermatologique, neuropathique ou psychogénique⁶. Typiquement, le prurit cholestatique se présente à la paume des mains et à la plante des pieds bien qu'il puisse aussi être généralisé⁷. Son intensité suit également un rythme circadien⁷. De façon générale, il tend à être plus important entre la fin de l'après-midi et le début de la nuit⁷.

La cause de l'obstruction menant à la cholestase peut varier selon le type de cancer présenté. Trois phénomènes différents peuvent se produire : (i) une obstruction par extension locale de la tumeur et compression des voies biliaires, (ii) une obstruction par envahissement métastatique au niveau intrahépatique ou des ganglions lymphatiques situés en périphérie des voies biliaires, ou (iii) une obstruction causée par la tumeur primaire elle-même^{8,9}. Cette dernière situation correspond à ce qui se passe en présence d'un cholangiocarcinome⁹. La localisation de l'obstruction dans les voies biliaires peut aussi varier selon le type de cancer présenté⁸. Dans le cas du cholangiocarcinome, on note que l'obstruction est périhilaire dans 50-60 % des cas, mais qu'elle peut également être intrahépatique (20-25 %) ou extrahépatique distale (20-25 %) ¹⁰.

La nature exacte de l'agent pruritogène s'accumulant en présence de cholestase demeure à ce jour théorique. On sait toutefois que ce pruritogène est produit par le foie, excrété dans la bile et qu'il ne s'agit probablement pas des sels biliaires¹¹. En effet, il n'existe aucune corrélation clinique entre le taux sanguin de bilirubine et la présence ou l'intensité du prurit¹¹. On associerait plutôt le prurit cholestatique à une augmentation de l'activité opioïdergique centrale¹². Les éléments suivants viennent appuyer cette hypothèse : (i) une élévation du taux d'opioïdes endogènes en présence de cholestase, (ii) une régulation négative des récepteurs opioïdes *mu* dans certains modèles animaux de cholestase et (iii) la présence de symptômes de sevrage chez les patients naïfs aux opioïdes et recevant un antagoniste des récepteurs opioïdes¹². Il existe une interrelation étroite entre les voies de signalisation du prurit et celles de la douleur¹³. Au niveau du système nerveux périphérique, la perception du prurit est transmise par des fibres afférentes démyélinisées de type C semblables à celles transmettant la douleur, mais distinctes de celles-ci¹³.

Il existe deux approches de traitement palliatif pour le soulagement du prurit cholestatique : l'approche invasive et l'approche pharmacologique. L'approche invasive consiste à contourner l'obstruction par un moyen chirurgical ou non chirurgical afin de permettre l'écoulement libre de la bile⁸. Afin de soulager le prurit et la cholestase, l'écoulement d'au moins 30 % de la bile doit être obtenu¹⁴. La méthode chirurgicale consiste le plus souvent en la formation d'une dérivation entre les voies biliaires et le jéjunum⁸. La méthode non chirurgicale comprend souvent la pose d'un tuteur (métallique ou de plastique) dans les voies biliaires par voie percutanée ou par endoscopie⁸. Les différentes techniques mentionnées ci-dessus permettent, lorsqu'elles sont effectuées avec succès, une résolution de l'ictère et un soulagement du prurit de près de la totalité des patients¹⁴⁻¹⁶. On note toutefois que l'efficacité de cette approche est moindre lorsque l'obstruction se situe dans la région périhilaire plutôt que distale⁸.

Plusieurs médicaments sont utilisés dans le traitement du prurit cholestatique. Selon leur mécanisme d'action, on peut les séparer en deux groupes : (i) les médicaments augmentant l'élimination du pruritogène au niveau hépatique ou biliaire et (ii) ceux agissant sur les voies de signalisation et la perception du prurit¹¹. Peu d'essais cliniques ont été réalisés sur le soulagement pharmacologique du prurit cholestatique dans un contexte de cancer. La majorité de l'information disponible doit donc être extrapolée de populations présentant un prurit cholestatique d'étiologie autre, notamment la cirrhose biliaire primaire¹⁷.

Les trois agents ayant été le plus étudiés pour le traitement du prurit cholestatique sont la cholestyramine, la rifampicine et les antagonistes des récepteurs opioïdes (naloxone et naltrexone)⁷. Tandon et coll. ont récemment révisé la littérature médicale quant à l'efficacité et à la sécurité de ces agents¹⁷. Sur les 12 études à répartition aléatoire avec groupe témoin retenues par les auteurs, deux portaient sur la cholestyramine, quatre sur la rifampicine et six sur les antagonistes des récepteurs opioïdes. Une diminution significative du prurit a été observée avec la rifampicine et les antagonistes des récepteurs opioïdes¹⁷. Quant à la cholestyramine, les deux études retenues ont été exclues de l'analyse malgré des résultats positifs à cause de l'hétérogénéité de leur population¹⁷.

Il est important de considérer le profil d'effets indésirables de ces médicaments afin que le choix du traitement soit approprié. Les antagonistes des récepteurs opioïdes, malgré leur efficacité, peuvent provoquer des symptômes de retrait (nausées, vomissements, céphalées, crampes abdominales), et ce, même si les patients sont naïfs aux opioïdes^{12,17}. Ceci rend ces agents moins intéressants dans un contexte de soins palliatifs, puisque la majorité des patients prennent un opioïde pour le soulagement de la douleur. Il en est de même pour la cholestyramine, étant donné son goût désagréable et ses

nombreuses interactions médicamenteuses liées à la réduction de l'absorption gastro-intestinale de certains médicaments⁴. De plus, puisque cet agent agit en liant le pruritogène sécrété dans la bile au niveau intestinal, son utilité est théoriquement limitée en présence d'une obstruction complète des voies biliaires. Finalement, la rifampicine est généralement bien tolérée mais présente également un risque important d'interactions médicamenteuses par induction du métabolisme hépatique¹⁷. Une incidence d'hépatotoxicité allant jusqu'à 13 % à trois mois est rapportée avec cet agent; un suivi régulier de la fonction hépatique est recommandé à court et à long terme⁷.

La sérotonine étant potentiellement impliquée dans la perception du prurit, certains médicaments agissant sur ce neurotransmetteur ont été étudiés en présence de cholestase⁷. La sertraline, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, est l'antidépresseur ayant été le plus étudié dans ce contexte. Elle est efficace pour une majorité de patients pour cette indication, mais le soulagement obtenu demeure partiel¹⁸. La mirtazapine et la paroxétine sont deux autres antidépresseurs dont l'efficacité a également été rapportée^{19,21}. Les résultats quant à l'efficacité de l'ondansétron, un antagoniste des récepteurs 5HT₃, sont mitigés²². Dans une étude menée par Jones et coll., la prise orale d'ondansétron n'était pas associée à une amélioration significative du prurit cholestatique²³. Certains auteurs considèrent tout de même cet agent comme choix de traitement en raison de l'amélioration subjective qu'il procure à certains patients²². Les différentes voies d'administration disponibles et sa bonne tolérabilité en font également un choix intéressant dans un contexte de soins palliatifs.

Plusieurs rapports de cas isolés et non confirmés dans le cadre d'essais cliniques avec groupe témoin rapportent l'efficacité des agents suivants dans le traitement du prurit cholestatique : métronidazole, phénobarbital, propofol et lidocaïne^{7,11}. Les androgènes (danazol et testostérone) sont une autre classe de médicaments fréquemment utilisés dans ce contexte, dont l'usage n'est appuyé que par des rapports de cas^{24,25}. Pour obtenir une description plus détaillée des agents étudiés dans le traitement du prurit cholestatique et pour en savoir plus sur les doses et posologies à utiliser, les lecteurs peuvent se référer à l'article très complet de Kremer et coll⁷.

L'histamine n'étant pas un médiateur-clé dans le prurit cholestatique, les antihistaminiques sont généralement inefficaces⁴. L'efficacité parfois observée serait davantage liée à leur effet sédatif⁴. Bergasa et coll. ont aussi évalué l'efficacité du gabapentin auprès de patients présentant un prurit cholestatique et ont observé une aggravation du prurit dans le groupe recevant cet agent²⁶.

La découverte du système endocannabinoïde est assez récente; elle date du début des années 1990. Ce système

se compose de récepteurs spécifiques, de ligands naturels et d'enzymes responsables de leur biosynthèse et de leur dégradation²⁷. À ce jour, deux récepteurs propres aux cannabinoïdes ont été découverts, les récepteurs CB1 et CB2²⁷. Les ligands naturels de ces récepteurs sont pour la plupart des dérivés de l'acide arachidonique, les deux principaux étant l'anandamide (arachidonoyléthanolamine) et le 2-arachidonoylglycérol²⁸.

Le mécanisme par lequel le système endocannabinoïde participerait au soulagement du prurit demeure spéculatif. La présence des récepteurs CB1 et CB2 au niveau des kératinocytes et des fibres nerveuses sensitives de la peau indique peut-être une action périphérique²⁹. Certains auteurs émettent également l'hypothèse d'une action centrale des cannabinoïdes sur le prurit^{2,30}.

La seule série de cas portant sur l'utilisation des cannabinoïdes par voie systémique dans le traitement du prurit est celle de Neff et coll². Les auteurs rapportent trois cas de prurit cholestatique ayant répondu à la prise orale de Δ -9-THC. Les caractéristiques des ces cas sont présentées au tableau II. Aucun des cas rapportés ne portait sur un prurit cholestatique présenté dans un contexte de cancer avancé ou chez des personnes âgées².

Discussion

D'un point de vue chronologique, le soulagement du prurit cholestatique présenté par la patiente semble attribuable au Δ -9-THC-CBD. En effet, une amélioration importante a été observée dès le lendemain du début de la prise du médicament. Ce soulagement semble également s'être maintenu dans le temps, et ce, jusqu'au décès de la patiente au jour 23 de la seconde hospitalisation. L'effet observé durait au moins 12 heures, soit jusqu'à la dose suivante. Cette durée semble supérieure à celle rapportée par Neff coll., qui mentionnaient une durée de soulagement du Δ -9-THC variant entre 2 et 6 heures².

Les voies sublinguale et bucco-gingivale utilisées pour l'administration du Δ -9-THC-CBD ont permis de poursuivre le traitement même lorsque la voie orale n'était plus utilisable. La possibilité d'utiliser ces voies d'administration confère un avantage au Δ -9-THC-CBD pour les patients en soins palliatifs, dont la voie orale est souvent compromise en fin de vie.

Avant d'attribuer au Δ -9-THC-CBD l'amélioration du prurit présenté par la patiente, il est important d'exclure les autres causes possibles de soulagement du prurit. Au moment où l'administration du Δ -9-THC-CBD a

Tableau II : Trois cas de prurit cholestatique traités avec le Δ -9-THC (Marinol^{MD}) selon Neff et coll.²

Patient	Étiologie cholestase	Traitements essayés	Efficacité du Δ -9-THC
Femme 22 ans Antécédents : lupus érythémateux, glomérulonéphrite Durée du prurit : 8 mois	Iatrogénique (médroxyprogestérone IM)	Diphenhydramine (25 mg 4x/jour), Cholestyramine (4 g 4x/jour), Hydroxyzine (100 mg 4x/jour), Phénobarbital (50 mg 2x/jour), Rifampin (600 mg/jour), AUDC (15 mg/kg/jour), Plasmaphérèse	Dose : 5 mg 3x/jour Efficacité : complète et résolution du prurit nocturne Durée de l'effet : 4-6 h suivant une dose
Femme 31 ans Aucun antécédent Durée du prurit : 8 mois	Iatrogénique (médroxyprogestérone IM)	Diphenhydramine (25 mg 4x/jour), Cholestyramine (4 g 4x/jour), AUDC (900 mg/jour), Doxépine (50 mg 3x/jour), Phénobarbital (50 mg 2x/jour), Rifampin (600 mg/jour), Traitements topiques, Photothérapie, Plasmaphérèse	Dose : 5 mg 3x/jour Efficacité : complète Durée de l'effet : 2-3 h suivant une dose
Femme 57 ans Aucun antécédent Durée du prurit : 3 ans	Cirrhose biliaire primaire de stade 3	AUDC (900 mg/jour), Cholestyramine (4 g 4x/jour), Diphenhydramine (25-50 mg 3x/jour), Rifampin (600 mg/jour), Naltrexone (50 mg 3x/jour), Hydroxyzine (50 mg 3x/jour), Prednisone (10 mg/jour), Plasmaphérèse, Traitements topiques	Dose : 2,5 mg au coucher Efficacité : partielle, amélioration du prurit nocturne Durée de l'effet : 4-6 h suivant une dose Innocuité : sensation de tête légère (dose diminuée à 2,5 mg au coucher)

x/jour : fois par jour; Δ -9-THC : Δ -9-tetrahydrocannabinol; AUDC : acide ursodéoxycholique; h : heure; IM : intramusculaire

commencé, au jour 49, la patiente prenait quatre médicaments pour traiter son prurit : la rifampicine, la mirtazapine, la triméprazine et l'ondansétron.

L'efficacité de la rifampicine apparaît de façon générale dans les deux semaines suivant le début de sa prise¹⁷. Le médicament ayant été introduit au jour 7 de l'hospitalisation, il est peu probable que son efficacité ait été retardée jusqu'au jour 50. De plus, la patiente n'a présenté aucun prurit au cours de la seconde hospitalisation à la suite de l'arrêt de la rifampicine. Il en est de même pour la mirtazapine, dont l'administration a commencé au jour 28 et a été interrompue avant la seconde hospitalisation sans qu'il y ait eu de changement de la condition de la patiente.

La triméprazine, comme les autres antihistaminiques, est généralement peu efficace pour le soulagement du prurit cholestatique⁴. Aucune détérioration de la condition de la patiente n'a été observée à la suite de sa cessation au jour 56.

On ne peut cependant pas exclure une efficacité possible de l'ondansétron dans le cas présenté. L'administration de cet agent a été interrompue au jour 56 puis reprise au jour 59 en raison d'une récurrence de crise de prurit. Aucune autre crise n'a été présentée et la prise du médicament s'est poursuivie en concomitance avec le Δ -9-THC-CBD jusqu'au décès de la patiente. Il est donc difficile de départager à coup sûr l'efficacité des deux médicaments. Toutefois, l'absence de soulagement lors de la prise de l'ondansétron des jours 1 à 49 indique davantage une efficacité liée au Δ -9-THC-CBD.

Deux interactions médicamenteuses semblent cliniquement importantes dans le cas présenté. On observe une diminution significative des concentrations du Δ -9-THC-CBD et de l'ondansétron lorsque ces derniers sont administrés en concomitance avec la rifampicine^{31,32}. Ceci est principalement dû à l'induction du cytochrome P450 3A4 par la rifampicine. Toutefois, ces deux interactions auraient pour conséquence de diminuer l'efficacité de l'ondansétron et du Δ -9-THC-CBD et ne nous permettent pas de départager l'efficacité relative de ces deux médicaments dans le soulagement du prurit.

Un autre point important à discuter est l'inefficacité de la nabilone, qui a été prise par la patiente des jours 1 à 14 à une dose titrée à 0,25 mg au coucher. La nabilone est un analogue synthétique du Δ -9-THC, ayant une structure chimique et des propriétés pharmacologiques semblables à ce dernier (agoniste CB1 et CB2)^{33,34}. Dans la majorité des études portant sur l'efficacité de la nabilone dans la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, la dose utilisée était de 2 mg deux fois par jour³⁴. Dans l'étude de Neff et coll., le soulagement du prurit par la prise de Δ -9-THC durait entre 2 et 6 heures selon le cas rapporté². Il est donc possible que

la faible dose de nabilone reçue et la prise unique de cet agent aient été insuffisantes pour produire un soulagement notable du prurit de la patiente.

Conclusion

Le cas présenté est celui d'une dame souffrant d'un prurit cholestatique réfractaire aux traitements conventionnels, mais ayant bien répondu au Δ -9-THC-CBD. Il s'agit, selon nous, du premier rapport de cas d'utilisation de ce médicament pour cette indication. Dans un contexte de soins palliatifs, lorsque les premières lignes de traitements s'avèrent inefficaces ou contre-indiquées, le Δ -9-THC-CBD devient un agent intéressant en vertu de sa voie d'administration et de son profil de tolérance. Peu de littérature scientifique appuie l'usage des cannabinoïdes dans le soulagement du prurit cholestatique. Leur efficacité mérite, selon nous, d'être investiguée dans le cadre d'essais cliniques.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Louis-Etienne Marchand

Hôtel-Dieu de Lévis

Département de pharmacie

143, rue Wolfe

Lévis (Québec) G6V 3Z1

Téléphone : 418 835-7121

Télécopieur : 418 835-7178

Courriel : Louis-Etienne_Marchand@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc* 2002;56:835-41.
2. Neff GW, O'Brien CB, Reddy KR, Bergasa NV, Regev A, Molina E et coll. Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2117-9.
3. Barnes MP. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:607-15.
4. Bergasa NV. Medical palliation of the jaundiced patient with pruritus. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:113-23.
5. Robson PC, Heffernan N, Gonen M, Thornton R, Brody LA, Holmes R et coll. Prospective study of outcomes after percutaneous biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Ann Surg Oncol* 2000;17:2303-11.
6. Stander S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A et coll. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007;87:291-4.
7. Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Pust T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs* 2008;68:2163-82.
8. Baron TH. Palliation of malignant obstructive jaundice. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:101-12.
9. Larghi A, Tringali A, Lecca PG, Giordano M, Costamagna G. Management of hilar biliary strictures. *Am J Gastroenterol* 2008;103:458-73.
10. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD et coll. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002;51(suppl. 6):Vi1-9.
11. Bergasa NV. Update on the treatment of the pruritus of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008;12:219-34.
12. Jones EA, Neuberger J, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *QJM* 2002;95:547-52.
13. Binder A, Koroschetz J, Baron R. Disease mechanisms in neuropathic itch. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:329-37.
14. Singhal D, van Gulik TM, Gouma DJ. Palliative management of hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol* 2005;14:59-74.

15. Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clark ML. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut* 1994;35:467-70.
16. Chaudhary A, Dhar P, Tomey S, Sachdev A, Agarwal A. Segment III choledochojejunostomy for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1997;21:866-70; discussion 70-1.
17. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1528-36.
18. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45:666-74.
19. Davis MP, Frandsen JL, Walsh D, Andresen S, Taylor S. Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:288-91.
20. Zyllicz Z, Krajnik M, Sorge AA, Costantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:1105-12.
21. Zyllicz Z, Smits C, Krajnik M. Paroxetine for pruritus in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:121-4.
22. Jones EA. Pruritus and fatigue associated with liver disease: is there a role for ondansetron? *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:645-51.
23. Jones EA, Molenaar HA, Oosting J. Ondansetron and pruritus in chronic liver disease: a controlled study. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1196-9.
24. Walt RP, Daneshmend TK, Fellows IW, Toghiani PJ. Effect of stanozolol on itching in primary biliary cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:607.
25. Kolodny L, Horstman LL, Sevin BU, Brown H, Ahn YS. Danazol relieves refractory pruritus associated with myeloproliferative disorders and other diseases. *Am J Hematol* 1996;51:112-6.
26. Bergasa NV, McGee M, Ginsburg IH, Engler D. Gabapentin in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2006;44:1317-23.
27. Svizenska I, Dubovy P, Sulcova A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures - a short review. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;90:501-11.
28. Ramos JA, Gonzalez S, Sagredo O, Gomez-Ruiz M, Fernandez-Ruiz J. Therapeutic potential of the endocannabinoid system in the brain. *Mini Rev Med Chem* 2005;5:609-17.
29. Stander S, Weisshaar E, Luger TA. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. *Exp Dermatol* 2008;17:161-9.
30. Bergasa NV. Pruritus in chronic liver disease: mechanisms and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:10-6.
31. Bayer. Monographie de produit : SativexMD. [en ligne] <http://www.bayer.ca/files/SATIVEX-PM-ENG-11AUG2010-132251.pdf> (site visité le 29 novembre 2010).
32. GlaxoSmithKline. Monographie de produit : ZofranMD. [en ligne] http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/Zofran_2010.pdf (site visité le 29 novembre 2010).
33. Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005;4:507-30.
34. Davis MP. Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:85-95.

Abstract

Objectives: To present a case of cholestatic pruritus refractory to conventional treatment but that responded to delta-9-tetrahydrocannabinol-cannibidiol (Δ^9 -THC-CBD) in the form of a mouth spray (Sativex). To review the treatment of cholestatic pruritus.

Case summary: An 86-year-old woman with cholangiocarcinoma was admitted to a palliative care centre for cholestatic pruritus. This was manifested as intense pruritic exacerbations that decreased the patient's quality of life. During the patient's 66-day hospitalization, the following drugs were administered to attempt to relieve the pruritus: nabilone, ondansetron, trimeprazine, testosterone undecanoate, rifampicin, and mirtazapine. Significant and sustained relief was noted following the addition of Δ^9 -THC-CBD on day 49.

Discussion: Pruritus occurs frequently in cancer patients with cholestasis. Many pharmacological agents have been studied in small clinical trials or case reports. Few data from the literature support the use of cannabinoids for the treatment of cholestatic pruritus. From a chronological and clinical point of view, it is likely that Δ^9 -THC-CBD was effective for the relief of pruritus in this case.

Conclusion: Cannabinoids are a potential therapeutic option for relief of cholestatic pruritus. To better establish their place in therapy, their efficacy should be evaluated in the context of clinical trials.

Key words: cholestasis, pruritus, cannabinoid, rifampicin, ondansetron

L'implantation d'une ordonnance de thromboprophylaxie pour les usagers médicaux admis et son évaluation

Marie-Noëlle Bartholoméi, Karine Lejeune, Julie Méthot

Résumé

Objectif : Décrire le processus d'implantation d'une ordonnance de thromboprophylaxie à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec pour les usagers médicaux admis pour plus de 72 heures; déterminer le taux de thromboprophylaxie et décrire la thromboprophylaxie prescrite selon différents paramètres.

Mise en contexte : Des actions stratégiques ont été mises en œuvre au sein de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec afin de promouvoir et d'évaluer la thromboprophylaxie des patients médicaux admis.

Résultats : L'ordonnance préimprimée était annexée aux feuilles d'admission de l'urgence de l'établissement pour favoriser son utilisation et a été implantée en février 2010. Parmi les 241 dossiers consultés, 56 avaient la feuille d'ordonnance. Quarante-trois (83) patients présentaient une contre-indication à la thromboprophylaxie, comme l'utilisation de warfarine, d'un autre anticoagulant, la présence de saignements ou un séjour dans une unité de soins intensifs. Des 158 dossiers restants, 114 (72 %) comprenaient une prescription de thromboprophylaxie. Celle-ci était justifiée dans 97 % des cas. Les agents pharmacologiques utilisés comportaient une héparine standard dans 65,3 % des cas, de la dalteparine dans 23,4 % des cas et de l'énoxaparine dans 11,3 % des cas.

Discussion : Bien que la feuille d'ordonnance ne se retrouvait pas dans la majorité des dossiers, le taux de thromboprophylaxie s'est amélioré comparativement à une analyse antérieure réalisée en 2008 dans notre centre.

Conclusion : Nos données mentionnent un taux de thromboprophylaxie d'environ 72 % chez les patients médicaux admis après l'implantation de cette prescription. Cette étude s'inscrit parmi les actions stratégiques visant à promouvoir la prescription adéquate de thromboprophylaxie.

Mots clés : héparine, ordonnance préimprimée, risque thromboembolique, thromboprophylaxie

Introduction

À une époque où la prévention, l'anticipation des pathologies et la prise en charge des complications inhérentes à l'administration de soins sont des priorités, la thromboprophylaxie s'inscrit dans une politique de sécurisation et d'amélioration de la prise en charge des patients¹. Cette dernière se place au cœur même de la prévention du risque thromboembolique chez les patients nécessitant des soins médicaux entraînant une immobilisation prolongée ou subissant une chirurgie¹.

Les maladies thromboemboliques sont une cause importante de mortalité et de morbidité parmi les patients hospitalisés². En vue de prévenir les conséquences néfastes qui leur sont liées, la mise en place de mesures de thromboprophylaxie et la surveillance de la prescription de la thérapeutique de manière adaptée (type et posologie d'administration) s'inscrivent dans un programme de qualité des soins, de prévention et de surveillance des patients au sein duquel le pharmacien est un acteur central.

Des actions stratégiques ont été mises en œuvre au sein de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) afin de promouvoir et d'évaluer la thromboprophylaxie chez des patients médicaux admis. Tout d'abord, il y a eu en 2008 la création et la mise en place d'un aide-mémoire sur la thromboprophylaxie, qui accompagne depuis lors les documents d'admission à l'urgence. L'aide-mémoire comprend les indications, les contre-indications et les posologies des médicaments utilisés en thromboprophylaxie. Il a été rédigé selon les recommandations émises en 2004 par l'American College of Chest Physicians (ACCP)³. L'évaluation de la thromboprophylaxie des patients médicaux admis et des retombées de l'aide-mémoire (consultation de 263 dossiers) a été réalisée par une stagiaire de France à l'été 2008. Un taux de thromboprophylaxie de 36,5 % avait été recensé avant la mise en place de l'aide-mémoire.

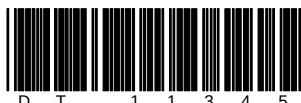
Marie-Noëlle Bartholoméi, est étudiante en pharmacie à l'Université de Marseille en France. Le projet présenté dans cet article a été réalisé dans le cadre d'un stage d'été à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec en 2010 durant la 5e année hospitalo-universitaire

Karine Lejeune, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

Julie Méthot, B.Pharm., Ph.D., est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC



ORDONNANCE DE THROMBOPROPHYLAXIE CHEZ LES USAGERS MÉDICAUX ADMIS

INDICATIONS (Toujours vérifier s'il y a présence de précautions ou de contre-indications à la prophylaxie pharmacologique (voir verso). Si oui, la prophylaxie mécanique est privilégiée.)

- Usager hospitalisé pour insuffisance cardiaque, maladie respiratoire sévère, maladie infectieuse aiguë ou confiné au lit ET avec au moins un facteur de risque (voir verso)
- Usager avec cancer actif

☐ **PROPHYLAXIE PHARMACOLOGIQUE (COCHER ✓)**

Si DFGe > 30 ml/min/1,73m²

- ☐ Daltéparine (Fragmin^{md})
5000 u S.C. DIE
- ☐ Énoxaparine (Lovenox^{md})
40 mg S.C. DIE
- ☐ Héparine 5000 u S.C. q 8h
- ☐ Héparine 5000 u S.C. q 12h

Si DFG_e < 30 ml/min/1,73m²

- ☐ Daltéparine (Fragmin^{md})
5000 u S.C. DIE*
- ☐ Énoxaparine (Lovenox^{md})
30 mg S.C. DIE*
- ☐ Héparine 5000 u S.C. q 8h
- ☐ Héparine 5000 u S.C. q 12h

Ajustement selon le poids
Si IMC > 40

- ☐ Daltéparine (Fragmin^{md})
7500 u S.C. DIE*
- ☐ Énoxaparine (Lovenox^{md})
30 mg S.C. b.i.d.*

Si poids < 45 kg

Considérer diminution des doses

* Considérer suivi de l'anti-Xa 4h post 4^{ième} dose (valeur visée entre 0,1 et 0,3 u/ml)

☒ FSC au jour 0 puis aux 3 jours jusqu'au jour 14 ou avant si arrêt de la thromboprophylaxie

SI ALLERGIE OU ATCD DE THROMBOCYTOPÉNIE À L'HÉPARINE :

Si DFGe > 30 ml/min/1,73m²

- ☐ Lépirudine (Refludan^{md})
15 mg S.C. b.i.d.

Si DFG_e < 30 ml/min/1,73m²

- ☐
- Prophylaxie mécanique

☐ PROPHYLAXIE MÉCANIQUE (COCHER ✓)

- ☐ Bas élastiques anti-emboliques ☐ Jambières à compression intermittente

☐ AUCUNE THROMBOPROPHYLAXIE (COCHER ✓) Raison :

☐ THROMBOPROPHYLAXIE NE S'APPLIQUE PAS CAR USAGER DÉJÀ ANTICOAGULÉ

Signature du médecin : _____

Année Mois Jour

_____ : _____

Date Heure

650450

ORDONNANCE DE THROMBOPROPHYLAXIE
CHEZ LES USAGERS MÉDICAUX ADMIS

IUCPO - 11345 (09-11)

FACTEURS DE RISQUE

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">☐ ATCD d'événements thrombo-emboliques☐ Néoplasie évolutive ou suspectée☐ Traitements antinéoplasiques (chimio. ou radiothérapie, hormonothérapie, prise de bevacizumab (Avastin^{md}), raloxifène (Evista^{md}) ou de tamoxifène (Nolvadex^{md})☐ Immobilisation ou paralysie des MI☐ AVC non hémorragique☐ Thrombophilie héréditaire ou acquise☐ Trauma récent (majeur ou des MI)☐ Âge avancé☐ Obésité | <ul style="list-style-type: none">☐ Désordre myéloprolifératif☐ Maladie inflammatoire de l'intestin☐ Grossesse active et période post-partum☐ Prise de contraceptif oral ou thérapie de remplacement hormonal☐ Syndrome néphrotique☐ Voie centrale☐ Compression veineuse des MI (hématome, tumeur, anomalie artérielle)☐ Autre : _____ |
|---|---|

CONTRE-INDICATIONS À LA THROMBOPROPHYLAXIE PHARMACOLOGIQUE

- ☐ Saignement actif
- ☐ Coagulopathie (hémophilie, von Willebrand)
- ☐ Dyscrasie sanguine acquise (allongement RNI ou TCA ou insuffisance hépatique)
- ☐ Thrombopénie (plaquettes moins que 100 000)
- ☐ Lésion à risque de saignement élevé (ulcère actif, AVC massif)
- ☐ HTA grave non maîtrisée
- ☐ Hypersensibilité et/ou thrombocytopénie à l'héparine ou à un HFPM
- ☐ Rétinopathie diabétique ou hémorragique
- ☐ Autre : _____

PRÉCAUTIONS À LA THROMBOPROPHYLAXIE PHARMACOLOGIQUE

- ☐ Analgésie épidurale ou rachidienne
- ☐ Endocardite bactérienne aiguë ou subaiguë (à évaluer selon chaque usager)
- ☐ Compromis artériel périphérique (pour méthodes mécaniques)
- ☐ Autre : _____

Référence : CHEST 2008 ; 133 : 3815-4535
Ordonnance préparée en octobre 2009

ORDONNANCE DE THROMBOPROPHYLAXIE CHEZ LES USAGERS MÉDICAUX ADMIS

ATCD : antécédents; AVC : accident vasculaire cérébral; BID : 2 fois par jour; DFG_e : débit de filtration glomérulaire estimé; DIE : une fois par jour; HFPM : héparine de faible poids moléculaire; IMC : indice de masse corporelle; Q8h : toutes les 8 heures; Q12h : toutes les 12 heures; RNI : ratio normalisé international; SC : sous-cutané; TCA : temps de céphaline activé
L'autorisation de publier cette ordonnance a été obtenue de la direction de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec.

L'implantation de ladite feuille n'a généré aucun avantage réel, puisqu'un taux de thromboprophylaxie de 38,7 % a été objectivé après son implantation. Cette première étude nous a amenés à reconsidérer et à remanier notre approche de la prévention des complications thromboemboliques chez les patients médicaux admis⁴.

L'étape suivante a consisté en la réalisation d'une ordonnance préimprimée de thromboprophylaxie. Le présent article vise : 1) à décrire le processus d'implantation d'une feuille d'ordonnance de thromboprophylaxie à l'IUCPQ auprès d'usagers médicaux hospitalisés; 2) à décrire la population à l'étude (service d'admission, durée du séjour, facteurs de risque thromboembolique) et à rassembler des informations sur la présence aux dossiers de l'ordonnance préimprimée; 3) à déterminer le taux de thromboprophylaxie; 4) à décrire la thromboprophylaxie prescrite (agent prescrit, type de prescripteur, durée du traitement) et 5) à déterminer le degré d'adhésion à l'ordonnance de thromboprophylaxie (respect des indications et contre-indications, suivi de la formule sanguine effectué, tels qu'ils sont indiqués). Notre objectif exploratoire visait à effectuer une comparaison quant au taux de thromboprophylaxie parmi les patients médicaux avant et après l'implantation de la feuille d'ordonnance en utilisant les données déjà colligées lors de la précédente étude réalisée en 2008.

Méthodologie

La rédaction de la feuille d'ordonnance de thromboprophylaxie sur la base du précédent aide-mémoire a été réalisée par un groupe composé d'une pharmacienne, d'une hématologue et d'une interniste manifestant de l'intérêt pour la thromboprophylaxie. Comparativement au précédent aide-mémoire, l'ordonnance a été modifiée selon les dernières recommandations du *Guide de pratique* de l'ACCP publié dans le *Chest* en 2008¹. Le contenu de l'ordonnance est décrit au tableau I. Notre ordonnance est plus permissive quant à l'indication de la thromboprophylaxie. Comparativement aux recommandations de l'ACCP, notre ordonnance inclut davantage de facteurs de risque pour les indications « confiné au lit » ET « avec au moins un facteur de risque ». L'étape de l'approbation et de la validation de cette ordonnance par le Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) et le comité de pharmacologie de l'établissement a permis de légitimer l'implantation de cette prescription.

L'ordonnance a été présentée aux médecins de l'hôpital lors d'une réunion scientifique en novembre 2009. Elle a également été acheminée par courriel à deux reprises en janvier 2010, à trois semaines d'intervalle. L'ordonnance préimprimée a été jointe aux feuilles d'admission de l'urgence de l'établissement pour favoriser son utilisation et a été implantée en février 2010. Notre étude a porté sur la période d'hospitalisation d'avril et de mai

2010 pour éviter le biais inhérent à la mise en place d'un nouvel outil thérapeutique. Une étude rétrospective a donc été conduite.

Forts de notre expérience de 2008, nous avons prévu de consulter les dossiers d'environ 200 patients pour en obtenir finalement environ une centaine qui ne mentionnaient pas de contre-indications à la thromboprophylaxie. Les critères d'inclusion étaient respectivement l'âge minimum de 18 ans, les patients susceptibles de recevoir une thromboprophylaxie (alitement), les patients hospitalisés dans une unité de soins médicaux ainsi qu'une période d'hospitalisation de plus de 72 heures.

Outre les paramètres cliniques du sujet (sexe, poids, taille, âge), et les facteurs thromboemboliques (voir tableau I), les valeurs de la créatinémie ont été recueillies. Avec cette valeur, nous avons pu calculer la clairance estimée de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault⁵. Ceci nous a permis de vérifier l'absence ou la présence d'une insuffisance rénale grave (ClCr < 30 ml/min) et d'évaluer si une adaptation posologique de la thromboprophylaxie s'imposait. L'obésité et l'âge avancé, qui faisaient partie des facteurs de risque, ont été définis respectivement comme étant un indice de masse corporel supérieur à 30 kg/m² et un âge supérieur à 75 ans.

Le recueil des données a été effectué en temps réel au moyen d'un fichier Excel créé à cet effet par l'étudiante et les pharmaciennes supervisant le projet. Ce fichier était accompagné d'un document définissant au préalable les différentes variables étudiées ainsi que leur terme de quantification. Une autorisation de la Direction des services professionnels (DSP) du centre hospitalier avait été préalablement obtenue afin de permettre la consultation des dossiers médicaux. Une liste des patients répondant aux critères d'inclusion a été fournie par le Service des archives. Ainsi, seuls les dossiers d'une durée d'hospitalisation supérieure à 72 heures ont été pris en compte. Les services concernés par notre demande étaient variés et représentatifs des diverses orientations de l'Institut. Les unités suivantes ont été sélectionnées : 3^e Notre-Dame (gériatrie), 5^e pavillon central (pneumologie), 6^e pavillon central (pneumologie), 7^e pavillon central (cardiologie, médecine interne). Ainsi, les secteurs cliniques ciblés de l'hôpital ne comprenaient pas les unités de chirurgie, d'hémodynamie, de soins intensifs ou de soins ambulatoires.

Le calcul du taux de thromboprophylaxie a été effectué sur l'échantillon de patients ne présentant pas de contre-indication définie comme ceux ayant une anticoagulothérapie active (utilisation d'un anticoagulant à dose thérapeutique [héparine intraveineuse, héparine de faible poids moléculaire à dose de traitement ou prise de warfarine]), ceux ayant un protocole de fin de vie ainsi que ceux présentant un saignement actif.

Résultats

Population à l'étude

Au cours de l'étude, 241 dossiers ont été consultés. La population à l'étude se décrit comme suit : sexe masculin (55 %), âge moyen de 68,6 ans $\pm$ 14,3, indice de masse corporelle moyen de 26,4 kg/m² $\pm$ 5,8. La durée moyenne d'hospitalisation était de 8,2 jours $\pm$ 5,2 (écart de 3 à 23 jours). Au sein de la cohorte, 7,6 % présentaient une insuffisance rénale grave (clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min).

Feuille d'ordonnance

La feuille d'ordonnance était présente dans 56 dossiers (soit 23,23 %) de la population totale (n = 241). Elle était remplie pour 42 d'entre eux (75 %). Elle était présente dans 24 % des dossiers en pneumologie, 25 % en gériatrie, 30 % en cardiologie et 43 % en médecine interne. Au sein de ces secteurs, lorsqu'elle était présente, elle était remplie pour 100 % des patients en pneumologie, 65 % en médecine interne, 40 % en cardiologie, 66,6 % en gériatrie.

Taux de thromboprophylaxie et justification de la prescription

Quatre-vingt-trois (83) patients ont été exclus de l'étude pour le calcul du taux de thromboprophylaxie. En effet, une prescription concomitante de warfarine était présente dans le dossier de 52 patients, 17 patients prenaient un autre anticoagulant à dose thérapeutique (héparine intraveineuse ou autre), 10 présentaient des saignements ou une hémorragie et quatre (4) ont séjourné aux soins intensifs durant leur hospitalisation. Cent cinquante-huit (158) dossiers ont donc été conservés pour l'évaluation du taux de thromboprophylaxie. Une thromboprophylaxie a été prescrite à 114 (72,2 %) des usagers médicaux admis (n = 158). Nous désirions savoir si la prescription de thromboprophylaxie était justifiée selon les critères d'indications et les autres contre-indications figurant sur l'ordonnance de notre centre hospitalier parmi les 158 usagers médicaux admis. Les données relatives à cet objectif sont présentées au tableau II. Selon ce tableau, la thromboprophylaxie prescrite (n = 114) était justifiée dans 97,4 % des cas (n = 111).

Toutefois, 27,5 % des patients ayant une indication de thromboprophylaxie n'ont pas reçu de thromboprophylaxie. Tous les patients (n = 157) sauf un seul présentaient au moins un facteur de risque thromboembolique (autre que l'altération). Les patients présentaient en moyenne 4,6 $\pm$ 2 facteurs de risque thromboembolique. Une insuffisance cardiaque ou une pathologie cardiaque, une insuffisance respiratoire aiguë, dont une pneumonie ou une exacerbation MPOC, une pathologie pulmonaire, un antécédent de maladies thromboemboliques ainsi qu'une maladie inflammatoire de l'intestin figuraient parmi les facteurs de risque les plus fréquents.

Description de la thromboprophylaxie

Les usagers se répartissaient selon les secteurs d'admission comme suit : 48,7 % en pneumologie, 29,1 % en médecine interne, 14,6 % en cardiologie, 7,6 % en gériatrie. La thromboprophylaxie était de type pharmacologique chez 97,4 % (n = 111) d'entre eux, et de type mécanique chez 2,7 % (n = 3). Les agents pharmacologiques utilisés incluaient une héparine standard pour 65,3 % des patients, de la daltéparine pour 23,4 % et de l'énoxaparine pour 11,3 % d'entre eux. Parmi les prescripteurs, 54 % étaient des spécialistes (pneumologue, cardiologue, interniste, gériatre) comparativement à 46 %, qui étaient des résidents.

Paramètres pouvant influencer l'ordonnance de thromboprophylaxie

Huit (8) des 12 patients insuffisants rénaux ont reçu une héparine 5000 unités par voie sous-cutanée toutes les 12 heures. Un patient quant à lui a reçu de la daltéparine 5000 unités par voie sous-cutanée une fois par jour; ce dernier a reçu neuf (9) jours de traitement sans évaluation de l'anti Xa.

Sept patients avaient un poids inférieur à 45 kg. Trois de ceux-ci avaient reçu une thromboprophylaxie constituée respectivement d'énoxaparine 40 mg par voie sous-cutanée une fois par jour, d'héparine 5000 unités par voie sous-cutanée toutes les 12 heures et de la daltéparine 5000 unités par voie sous-cutanée une fois par jour. Aucune adaptation posologique n'avait été réalisée chez ces patients.

Tableau II : Détail de la prescription de thromboprophylaxie selon les critères de l'ordonnance de l'IUCPQ

	Traitement prescrit N = 114	Traitement non prescrit N = 44
<i>Thromboprophylaxie indiquée selon ordonnance n (%)</i>	111 (70,25 %)	44 (27,85 %)
<i>Thromboprophylaxie non indiquée selon l'ordonnance n (%)</i>	3 (1,9 %)	0 (0 %)

N total de 158 incluant la thromboprophylaxie pharmacologique et mécanique
IUCPQ : Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

Tableau III : Détail de la prescription de thromboprophylaxie pharmacologique selon les secteurs d'admission

	Pneumologie	Cardiologie	Médecine interne	Gériatrie
Nombre d'hospitalisations (n)	77	24	43	11
Durée moyenne de l'hospitalisation (jours)*	8,1+/-4,7	7+/-4,2	8,2+/-5,7	8,5+/-5,3
Pourcentage total de thromboprophylaxies pharmacologiques	78 %	54 %	72 %	45 %
Durée moyenne de la thromboprophylaxie (jours)*	7+/-4,1	3,9+/-2,8	7,1+/-4,5	4,5+/-2,7
Hospitalisation de plus de 10 jours				
Nombre d'hospitalisations de plus de 10 jours (n)	25	4	10	2
Pourcentage de thromboprophylaxies pharmacologiques chez les patients hospitalisés plus de 10 jours	80 %	50 %	90 %	0 %
Plus de 3 facteurs de risque thromboembolique				
Nombre de patients ayant plus de 3 facteurs de risque thromboembolique	53	20	26	10
Pourcentage de thromboprophylaxie pharmacologique chez les patients ayant plus de 3 facteurs de risque thromboembolique	79 %	55 %	69 %	50 %

* Moyenne $\pm$ écart-type

Lors de l'évaluation du taux de thromboprophylaxie selon les critères de l'ordonnance médicale, deux patients avaient reçu une thromboprophylaxie pharmacologique malgré la présence de plaquettes < 100 (respectivement 94 et 96). Un sujet, présentant une thrombocytopénie à l'admission (plaquettes à 58), avait reçu une thromboprophylaxie mécanique (bas de contention).

Selon l'ordonnance, un suivi de la formule sanguine complète (FSC) est demandé au jour 0 puis tous les trois (3) jours jusqu'au jour 14 ou avant cela si la thromboprophylaxie est interrompue. Une FSC était présente au dossier des patients ayant reçu une thromboprophylaxie pharmacologique dans 96,2 % des cas au jour 0; 51,3 % au jour 3; 21,5 % au jour 6; 14,6 % au jour 9. Aucune thrombopénie n'a été enregistrée pendant la période de thromboprophylaxie.

Le tableau III présente divers paramètres de la prescription de thromboprophylaxie pharmacologique par secteur d'admission. Le taux de thromboprophylaxie par secteur est d'environ 75 % en pneumologie et en médecine interne alors qu'il est d'environ 50 % en cardiologie et en gériatrie. Nous notons que la durée de traitement a tendance à être moindre pour les patients admis en cardiologie et en gériatrie. Pour les patients ayant une durée d'hospitalisation supérieure à 10 jours, le taux de thromboprophylaxie en pneumologie et cardiologie est semblable à celui de l'ensemble des patients de ces secteurs alors qu'en médecine interne, ce taux de prescription est plus important parmi les patients hospitalisés pendant

plus de 10 jours. La présence de plus de trois facteurs de risque thromboembolique ne semble pas influencer le taux de prescription de thromboprophylaxie.

Discussion

Notre expérience pourrait être profitable à d'autres centres souhaitant eux aussi évaluer ou améliorer la thromboprophylaxie des usagers médicaux admis dans leur établissement. Notre étude s'inscrit dans une démarche d'amélioration de l'évaluation de la thromboprophylaxie des usagers hospitalisés^{1,6}. Dans l'ensemble, le taux de prescription de thromboprophylaxie de 72,2 % est supérieur à ce qui est rapporté dans la littérature médicale (15 à 45 %)^{7,8}. Une amélioration du taux de prescription de thromboprophylaxie après la mise en place de l'ordonnance préimprimée a été notée dans notre centre. En effet, notre collègue, qui avait effectué l'analyse en 2008, avait obtenu un taux de prescription de près de 40 % après la mise en place de l'aide-mémoire sur la thromboprophylaxie. Ce taux était similaire à celui avant la mise en place de l'outil.

Mismetti et coll. rapportent que presque tous les patients médicaux hospitalisés ont au moins un facteur de risque de thrombose veineuse, et environ 20 % en ont trois ou plus⁹. Dans notre étude, près de 70 % des patients médicaux admis présentaient plus de trois (3) facteurs de risque thromboembolique; ils en présentaient en moyenne près de cinq (5). Notre institut étant spécialisé en cardiologie et en pneumologie, il n'est pas surprenant

de constater que l'insuffisance cardiaque et une pathologie pulmonaire figurent fréquemment parmi les facteurs de risque.

Notre ordonnance préimprimée de thromboprophylaxie répond aux recommandations émises par le *Guide de pratique clinique* publié par l'ACCP¹. En effet, ce groupe recommande que chaque établissement de santé se dote d'une stratégie active dans la prévention des maladies thromboemboliques veineuses (grade 1A)¹. Bien qu'elle s'inspire de ces mêmes recommandations, notre ordonnance est plus large quant à l'indication de la thromboprophylaxie. Notre ordonnance inclut davantage de facteurs de risque pour l'indication « confiné au lit » ET « avec au moins un facteur de risque ». Ainsi, il en résulte que la quasi-totalité des patients admis pendant plus de 72 heures dans notre milieu devrait recevoir une thromboprophylaxie. Un seul usager dans notre cohorte ne présentait qu'un unique facteur de risque.

Parmi les problèmes recensés figurent l'absence de la feuille d'ordonnance dans plus de 75 % des dossiers étudiés et le fait que l'ordonnance n'était pas remplie dans 25 % des dossiers lorsqu'elle était présente. Dans un hôpital universitaire, le roulement des étudiants et du personnel ne facilite pas l'implantation de tout nouvel outil ou de toute nouvelle façon de faire. La formation portant sur l'utilisation de nouveaux outils se fait ponctuellement alors que les rotations des stages s'effectuent plusieurs fois dans l'année pour les étudiants en formation. La présence d'un des coauteurs (KL) au Service des urgences, à l'été 2010 (juin/juillet) a permis de constater que la feuille d'ordonnance semble davantage présente dans les dossiers. Comme son travail exigeait qu'elle effectue une revue des dossiers, elle a observé de façon non structurée que la feuille d'ordonnance préimprimée était présente dans plus de 23 % des dossiers (56/241), ce qui correspond au pourcentage objectif dans la présente étude. La pharmacienne n'a pas participé à l'adjonction des feuilles aux dossiers des ordonnances préimprimées durant sa présence estivale. Toutefois, il faudra effectuer une évaluation objective pour valider l'impression de la pharmacienne et il faudrait également répéter cette vérification plus tard pour s'assurer que cette impression continue d'être conforme à la réalité. De plus, une formation sur l'existence et l'utilisation de l'ordonnance de thromboprophylaxie est nouvellement donnée lors de l'accueil des nouveaux externes et résidents en médecine dans notre milieu.

Un autre problème recensé est le non-respect du suivi de la FSC pour l'évaluation de la surveillance de l'apparition de thrombopénie induite par l'héparine. En effet, nous avons constaté que dès le jour 3, moins de la moitié des patients ayant une thromboprophylaxie pharmacologique à base d'héparine ne présentait pas de mesure de FSC au dossier. Ce taux diminue avec la durée du traitement. Nous croyons qu'une formation du personnel

infirmier à ce sujet serait souhaitable compte tenu qu'il effectue habituellement les prises de sang prescrites.

Nos résultats portant sur le secteur de pneumologie sont comparables à ceux obtenus par un résident en médecine ayant évalué la thromboprophylaxie pour des usagers admis en pneumologie à notre centre. Ce dernier avait noté un taux de thromboprophylaxie de 84 % dans les 50 dossiers revus; un taux de 78 % a été obtenu dans notre étude pour 77 patients admis en pneumologie. Les deux agents les plus utilisés selon le résident étaient l'énoxaparine (50 %) et l'héparine non fractionnée (43 %)¹⁰. Dans notre étude, l'héparine prenait une place centrale au sein des choix de prescription de thérapeutique, suivie de la daltéparine. Cette tendance a été confirmée lors de l'analyse des patients admis uniquement en pneumologie.

Selon notre ordonnance décrite au tableau I, une thrombopénie définie par des plaquettes inférieures $100 \times 10^9/L$ figure parmi les contre-indications. Dans la présente cohorte, deux patients présentaient des plaquettes inférieures à ce taux à leur admission. L'équipe multidisciplinaire, qui a rédigé l'ordonnance de thromboprophylaxie, considère que le niveau de plaquettes, représentant une contre-indication, pourrait être revu à la baisse (moins de $50 \times 10^9/L$ par exemple) dans une prochaine version de l'ordonnance. La définition d'une thrombopénie varie d'une référence à l'autre. Une numération plaquettaire inférieure à $100 \times 10^9/L$ est considérée par certains auteurs comme le seuil critique pour l'établissement d'un diagnostic de thrombocytopénie¹¹. Le guide de pratique de l'ACCP publié en 2008 énonce qu'on devrait entreprendre une investigation pour une thrombocytopénie induite à l'héparine lorsqu'on observe une diminution minimale de 50 % de la numération des plaquettes¹.

Limites

La nature rétrospective de la collecte de données constitue une limite de l'étude. Toutefois, la collecte de données a été réalisée par une seule personne, et la validation de la collecte des données a été faite par une pharmacienne sur la base d'au moins 50 dossiers.

Conclusion

Le présent article a permis de décrire la mise en place de l'ordonnance de thromboprophylaxie à l'IUCPQ. Par ailleurs, nos données démontrent un taux de thromboprophylaxie d'environ 72 % parmi les patients médicaux admis après l'implantation de cette prescription. Ce taux est supérieur à celui obtenu lors d'une analyse antérieure, il y a deux ans, à notre centre. Les patients médicaux admis présentent de nombreux facteurs de risque thromboembolique. Cette étude s'inscrit parmi les actions stratégiques visant à promouvoir la prescription adéquate de thromboprophylaxie.

Remerciements

Nous remercions Mme Émilie Genieys, stagiaire en France, qui a réalisé le premier projet de thromboprophylaxie à l'été 2008, ainsi que les deux superviseuses de son stage, dont l'une d'elles, Mme Isabelle Coutier, pharmacienne, qui a accepté de nous transmettre leurs données pour notre analyse. Nous remercions également M. Samuel Béliveau, résident en médecine, de nous avoir permis d'obtenir les résultats de son analyse portant sur la thromboprophylaxie effectuée en pneumologie. Les auteurs souhaitent également remercier l'hématologue Mme Stéphanie Cloutier ainsi que l'interniste Mme Kathleen Raby pour leur participation à la réalisation de l'ordonnance de thromboprophylaxie et leurs commentaires sur le présent article.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Karine Lejeune

Département de pharmacie

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

2725, chemin Sainte-Foy

Québec (Québec) G1V 4G5

Téléphone : 418 656-4590

Télécopieur : 418 656-4656

Courriel : karine.lejeune@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et coll. Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians: evidence-based clinical practice guidelines (8^e édition). Chest 2008;133(suppl.):381-453.
2. Wood B, Fitzpatrick L. A review of the prevention and treatment of venous thromboembolism. Formulary 2010;45:91-100.
3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW et coll. Prevention of venous thromboembolism seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126(suppl.):338-400.
4. Genieys E. Rapport de stage : Étude rétrospective de l'utilisation de la thromboprophylaxie pharmacologique. Été 2008. 24 pages.
5. Cockcroft D, Gault MH. Nephron 1976;16:31-41.
6. Brophy DF, Dougherty JA, Garrelts JC, Parish RC, Rivey MP, Stumpf JL et coll. Venous thromboembolism prevention in acutely ill nonsurgical patients. Ann Pharmacother 2005;39:1318-24.
7. Deitelzweig S, Groce JB. Anticoagulant prophylaxis in medical patients an objective assessment. Pharmacotherapy 2004;24(suppl. 8 pt 2):120-6.
8. Kahn S, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Turpie AG et coll. CURVE study investigators. Multicenter of evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. Thromb Res 2007;119:145-55.
9. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D et coll. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a metaanalysis of randomised clinical trials. Thromb Haemost 2000;83:14-9.
10. Béliveau S. Thromboprophylaxie à l'IUCPQ. Où se situent les pneumologues? Présentée à la soirée académique. Université Laval, 17 juin 2010.
11. Maloney JP. Lessening the punch of heparin-induced thrombocytopenia. Chest 2002;122:5-6.

Abstract

Objective: To describe the process of implementing a thromboprophylaxis order at the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec for medical patients admitted for longer than 72 hours. To determine the rate of thromboprophylaxis and to describe various parameters of prescribed thromboprophylactic regimens.

Context: Strategic activities were implemented within the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec in order to promote and evaluate thromboprophylaxis in admitted medical patients.

Results: Implemented in February 2010, the pre-printed order was appended to hospital emergency room admission papers in order to promote its use. Of 241 charts that were consulted, 56 had the order sheet. Eighty-three (83) patients presented a contraindication to thromboprophylaxis, such as treatment with warfarin or another anticoagulant, or bleeding, or a stay in an intensive care unit. Of the remaining 156 charts, 114 (72%) had a prescription for thromboprophylaxis. Such prescriptions were justified in 97% of cases. The pharmacological agents used were heparin in 65.3% of cases, dalteparin in 23.4% of cases and enoxaparin in 11.3% of cases.

Discussion: Despite the fact that the order sheet was not found in the majority of charts, the rate of thromboprophylaxis was improved compared to a previous analysis done in 2008 in our centre.

Conclusion: Our data display a rate of thromboprophylaxis of about 72% in admitted medical patients following the implementation of this prescription. This study fulfills one of the strategic activities aiming to promote proper prescribing of thromboprophylaxis.

Key words: heparin, pre-printed order, thromboembolic risk, thromboprophylaxis

Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissements de santé 2009-2010

Jean-François Bussières, Cynthia Tanguay, Patricia Lefebvre

Résumé

Objectif : Cet article vise à présenter les faits saillants de la 18^e édition du *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière* et les différences observées entre la pratique québécoise et celle de l'ensemble du Canada. Outre les données présentées, cet article passe en revue les principaux  v nements pharmaceutiques ayant marqué l'actualité des deux dernières années.

Mise en contexte : L'enquête présente un portrait général de la situation en précisant le taux de participation, la méthode utilisée, la remise en question du système de santé et la panoplie de normes publiées, les retombées de la création des centres de santé et de services sociaux et la dotation en chefs de départements. Aux fins de comparaison de la situation québécoise à celle du Canada, les données sont présentées en indicateurs de structure, en indicateurs de tâches, en indicateurs de ressources humaines, en indicateurs de dépenses, en indicateurs de clinique et en indicateurs de sécurité dans la prestation des services. Un tableau synthèse présente chaque groupe d'indicateurs. Le thème spécial retenu pour cette édition de l'enquête est l'état de la situation par rapport aux objectifs de la vision 2015 de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux.

Conclusion : Il s'agit de la cinquième synthèse québécoise de la perspective de la pharmacie hospitalière au Canada. Elle a permis de présenter les faits saillants du rapport de 2009-2010 et les différences observées entre la pratique québécoise et celle de l'ensemble du Canada.

Mots clés : pratique pharmaceutique hospitalière, enquête, Canada, Québec

Introduction

Le rapport canadien sur la pharmacie hospitalière est réalisé grâce à des sondages menés auprès des chefs des départements de pharmacie des établissements de santé du Canada depuis 1985-86¹. Cet article présente les faits saillants de la 18^e édition du *Rapport 2009-2010* et les différences observées entre la pratique québécoise et celle de l'ensemble du Canada. De plus, ce profil vise à mettre en contexte ces résultats avec les éléments ayant marqué l'actualité dans le domaine de la santé au Québec.

Portrait général

Une participation québécoise réduite

En 2009-2010, 160 chefs de départements de pharmacie à travers le pays ont participé au sondage, dont 22 % (35/160) proviennent du Québec. C'est la première fois, depuis plus de 15 ans, que le Québec n'est pas surreprésenté par rapport à son poids démographique et à la proportion d'établissements de santé québécois invités à répondre à l'enquête (28 %, soit 63 établissements québécois sur un total de 222 établissements canadiens invités à le faire). Au Québec, le taux de réponse est de 56 % (35/63) en 2009-2010 contre 76 % (51/67) en 2007-2008. Cette perte absolue de 16 participants peut modifier significativement certains résultats, alors que la situation globale n'a pas forcément changé.   noter que ces 35 départements québécois sondés représentent un total de 58 sites [intervalle 1-8 sites] affiliés ou non   une université. Les établissements sont réputés à vocation universitaire s'ils sont membres de l'Association canadienne des institutions de santé universitaires du Canada². Au Québec, ces établissements devraient entretenir des liens avec l'un des réseaux universitaires intégrés de santé (RUIS), soit celui de l'Université de Sherbrooke, de l'Université McGill, de l'Université de Montréal et de l'Université Laval, dont le découpage démographique est décrit dans l'*Atlas de la santé et des services sociaux*³.

Quelques mots sur la méthode

L'enquête porte sur tous les établissements de santé canadiens comportant au moins 50 lits de courte durée. Les établissements à vocation psychiatrique sont exclus.  tant donné que la santé est de compétence provinciale, chaque province détermine l'organisation des soins de santé et les catégories d'établissements concernés. Au Québec, il existe 95 réseaux locaux de services comportant chacun au moins un centre de santé et de services

Jean-François Bussières, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, est chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine et professeur titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Cynthia Tanguay, B.Sc., M.Sc., est assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Patricia Lefebvre, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, est directrice de la qualité, sécurité des patients et performance au Centre universitaire de santé McGill

sociaux (CSSS) issu de la fusion de centres locaux de services communautaires (CLSC), de centres d'hébergement de soins de longue durée (CHSLD) et, dans la plupart des cas, de centres hospitaliers (CH). On peut consulter en ligne la liste des CSSS du Québec⁴. Dans cette perspective québécoise, nous avons regroupé les indicateurs par thème, en présentant les données canadiennes par région, le Québec compris, et en utilisant les données québécoises 2007-2008, lorsqu'elles étaient disponibles, afin d'établir des tendances par rapport au précédent sondage. Dans les tableaux thématiques, des pictogrammes situent le Québec par rapport à la moyenne canadienne (c.-à-d. ☹ – situation similaire, ☺ – situation défavorable, ☻ – situation favorable).

Un demi-siècle de pharmacie hospitalière

L'année 2011 est une année charnière pour les pharmaciens hospitaliers québécois. L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) célèbre son cinquantième anniversaire. Cette année de festivités a débuté par le congrès annuel en janvier 2011, où l'on a souligné la contribution de ses 21 présidents. Nancy Marando, historienne, et Jean-François Bussières, pharmacien, publieront l'ouvrage *De l'apothicaire au spécialiste* en octobre 2011. De plus, une nouvelle section du site Web de l'A.P.E.S. sera dédiée à l'histoire de la pharmacie hospitalière et présentera une version électronique du livre, les fiches historiques d'environ 75 établissements et des archives.

Un système sous tension

Depuis la publication de l'*Enquête canadienne 2007-2008*, le système de santé est plus que jamais sous tension dans le domaine pharmaceutique, notamment avec l'alourdissement du cadre normatif de différents organismes entourant la pratique pharmaceutique (p. ex. : Agrément Canada, associations professionnelles, Ordre des pharmaciens du Québec, les changements de programme dans les facultés de pharmacie, etc.), la pénurie de pharmaciens hospitaliers qui perdure, la reconnaissance de la spécialisation qui se fait attendre, les dépenses en médicaments qui continuent de croître à un rythme plus élevé que les autres dépenses, la charge de travail inhérente à la mise à niveau du circuit du médicament, qui demeure élevée, les ruptures de stocks de médicaments essentiels qui se multiplient, la continuité des soins pharmaceutiques entre l'hôpital et l'officine et la mise en place d'un bilan comparatif efficace qui stagne faute de dossier de santé électronique⁵⁻¹⁰.

Un nouvel institut national d'excellence

L'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) a remplacé le Conseil du médicament (CdM) et l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) depuis le 19 janvier 2011¹¹. L'Institut a pour « mission de promouvoir

l'excellence clinique et l'utilisation efficace des ressources dans le secteur de la santé et des services sociaux. Il exerce cette mission dans le respect des valeurs d'excellence, d'indépendance, d'ouverture, de rigueur scientifique, de transparence, de probité et d'équité envers ceux qui utilisent les services de santé et les services sociaux et en tenant compte de ses ressources. »

Les chefs de département de pharmacie des établissements de santé québécois font face à des difficultés financières sans précédent, avec l'émergence de nouveaux médicaments très coûteux, notamment en oncologie (p. ex. : bevacizumab, bortézomib, 5-azacitidine, etc.), en soins intensifs (p. ex. : dabigatran, dexmédétomidine, etc.), en maladies métaboliques héréditaires rares (MMHR) (p. ex. : imiglucérase, nitisinone, idursulfase, laronidase, galsufase, alfa-glucosidase, etc.). Il n'existe actuellement aucun lien formel entre l'ajout de médicaments à la liste de médicaments-établissement¹² par le ministre et le financement des établissements de santé découlant de ces additions. Les établissements de santé jouissent d'un rehaussement budgétaire annuel, le plus souvent paramétrique (c.-à-d. établi à partir d'un taux unique pour le Québec, dit coût de système), qui s'avère généralement insuffisant pour financer les retombées de ces additions. Ainsi, les établissements doivent négocier à la pièce, par le truchement de leur entente de gestion avec l'Agence, les ajustements budgétaires requis ou les déficits autorisés. Par exemple, l'utilisation du bevacizumab pour le traitement de la dégénérescence maculaire est passée des établissements de santé aux cabinets privés de médecins, faute d'un financement suffisant. Compte tenu des frais administratifs chargés par les médecins, le ministre de la Santé a annoncé en février 2011 la gratuité de ces traitements et leur retour en établissements de santé¹³.

Des réaménagements de pharmacie sans balises nationales

Depuis une décennie, nous exprimons notre étonnement du fait qu'il n'y a toujours pas de normes d'aménagement pour les départements de pharmacie en établissement de santé, malgré l'évolution du cadre normatif nord-américain, notamment en regard de l'ergonomie, des préparations stériles et non stériles, de la manipulation des médicaments dangereux, de la mise à niveau du circuit du médicament (Systèmes automatisés et robotisés de distribution des médicaments – SARDM) et des normes sur la gestion des médicaments. Dans la version 2010 du répertoire des normes et procédures, les directives pour l'aménagement d'un département de pharmacie (section 16) ne précisent que les éléments d'architecture (superficie, fenestration, ambiance et finis recommandés) de 12 zones dans un document d'une demi-page. Il existe pourtant des normes pour la radiologie (32 pages), la stérilisation (66 pages), les archives médicales (14 pages), etc.¹⁴. Les projets de normes pour

l'aménagement de certaines zones de pharmacies hospitalières, réalisés en collaboration avec le comité sur les médicaments dangereux de l'ASSTSAS en 2006-2007, n'apparaissent plus sur le site de la Corporation d'hébergement du Québec (CHQ). Pourtant, de nombreux départements de pharmacie continuent de réaménager leurs espaces en fonction de recommandations diverses (p. ex. : programme d'inspection de l'Ordre des pharmaciens du Québec, visites d'Agrément Canada, visites de la Direction de la lutte contre le cancer, planification régionale dans le cadre du dossier SARDM, etc.). Ainsi, depuis quelques années, des travaux d'importance ont été réalisés au CHUQ (2008-2009), au CHUM (2009), au CHUS (2009-10), au CSSS de Laval (2009-2010), au CSSS de Montmagny (2008-2009), à l'Hôpital général juif (2007-2008, 2010), etc. À nouveau, l'absence de cadre normatif nous apparaît coûteuse et risquée à une époque charnière où les départements de pharmacie seront réaménagés de façon importante. S'il a fallu trois décennies au Québec pour rattraper le retard de la distribution unitaire faute de locaux adéquats, nous souhaitons que la planification des aménagements en pharmacie repose sur une démarche structurée de réflexion et de consultation à court terme, et ce, à partir d'un cadre normatif. L'intégration annoncée des activités immobilières de la CHQ à la Société immobilière du Québec contribuera peut-être à ce déblocage.

De nouveaux standards de pratique

L'Ordre a publié en mars 2010 de nouveaux standards de pratique préparés par la Direction des services professionnels¹⁵. Le document comporte trois dimensions, soit le maintien de la compétence et le développement professionnel (15 standards), l'expertise en thérapie médicamenteuse et usage rationnel des médicaments (19 standards) et la qualité et la sécurité des soins et services pharmaceutiques (6 standards). L'appréciation de la pratique pharmaceutique devrait se faire selon ce nouveau cadre de référence.

Coup d'œil sur le Québec

Au Québec, « quelque 6 millions de personnes bénéficient chaque année de soins de santé, soit près de 80 % de la population. L'importance des services de santé dans la vie des Québécois se traduit ainsi : 292 établissements répartis sur l'ensemble du territoire québécois; plus de 46 millions de consultations médicales; 3,2 millions de visites à l'urgence; 5,1 millions de jours d'hospitalisation; 14,3 millions de jours d'hébergement en établissement de soins de longue durée; 6,5 millions d'interventions de soutien à domicile; environ 471 000 chirurgies, dont près de 297 000 chirurgies d'un jour »¹⁶.

L'enquête permet de capturer des données pour un total de 17 231 lits au Québec, soit 11 563 lits [56-1040 lits] de courte durée en 2009-2010 contre 14 549 en 2007-2008

et 5 668 lits de longue durée [0-916 lits] en 2009-2010 contre 8750 en 2007-2008, une réduction liée à la baisse du taux de réponse au sondage. Les données québécoises représentent 3 592 086 jours-présence (70 % des jours-présence du Québec en courte durée) et 457 778 admissions de courte durée et 1 814 413 jours-présence (13 % des jours-présence du Québec en longue durée) et 5 668 admissions de longue durée en 2009-2010 et des taux d'occupation moyens respectifs de 84,7 et de 97,6 %.

Un portrait en sept tableaux

Afin de présenter une perspective de la pratique pharmaceutique au Québec et de regrouper l'information de toute l'enquête pour le public cible, nous avons retenu sept tableaux, soit un profil des indicateurs de structures, des indicateurs de tâches liées à la pratique pharmaceutique, des indicateurs de ressources humaines, des indicateurs de dépenses en médicaments, des indicateurs de programmes de soins avec présence de pharmaciens, des indicateurs de profil, des indicateurs de modèles de pratique, de droit de prescrire et de soutien technique aux activités cliniques et des indicateurs de prestation sécuritaire (aussi appelée prestation sûre).

Indicateurs de structures

Le tableau I présente un profil des indicateurs de structure, soit les systèmes d'information de gestion, les systèmes de distribution, de préparation et d'administration de médicaments.

Agrément Canada et les normes sur la gestion des médicaments

« Depuis 1958, Agrément Canada s'est engagé à améliorer la qualité et la sécurité des services de santé au moyen de l'agrément. En 2008, dans le cadre de ce mandat, Agrément Canada a présenté un nouveau programme d'agrément nommé Qmentum »¹⁷. Au 1^{er} février 2011, le programme compte six normes pour l'ensemble de l'établissement (dont celle sur la gestion des médicaments), six normes propres à une population donnée (p. ex. : médecine, oncologie), 38 normes d'excellence des services et trois normes de distinction. Les normes sur la gestion des médicaments portent sur l'utilisation sécuritaire et la gestion efficace des médicaments. Elles sont appliquées par les organismes disposant ou non d'une pharmacie sur place. Elles mettent l'accent sur une approche collaborative visant à prévenir et à réduire les événements indésirables liés aux médicaments en abordant tous les aspects d'un processus d'utilisation des médicaments, de la sélection et de la préparation jusqu'à l'administration du médicament au patient et à la surveillance continue de ce dernier. Certains critères de ces normes ont été adoptés avec la permission de l'Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments (ISMP) et d'ISMP Canada, et sont basés sur l'autoévaluation sécuritaire des médicaments^{MD} (AÉUSM) de l'ISMP – version canadienne. » La norme 2011 portant

sur la gestion du médicament comporte 135 critères (au lieu de 143 dans la version 2008) et se divise en sept sous-sections, comme suit :

- a) travailler ensemble en faveur de la sécurité liée aux médicaments;
- b) sélectionner et se procurer des médicaments avec soin;
- c) étiqueter et entreposer les médicaments de façon appropriée;
- d) commander et transcrire les médicaments de façon appropriée;
- e) préparer et délivrer les médicaments avec exactitude;
- f) administrer les médicaments aux patients de façon sécuritaire;
- g) évaluer la qualité et obtenir des résultats positifs.

En outre, le programme QMentum comporte 35 pratiques organisationnelles requises (POR), dont neuf touchent directement le circuit du médicament soit :

- 1) bilan comparatif des médicaments à l'admission en services des urgences, des soins ambulatoires, et des soins et services à domicile;
- 2) bilan comparatif des médicaments au moment de l'acheminement ou du transfert;
- 3) l'organisme normalise et limite le nombre de concentrations de médicaments disponibles;
- 4) l'organisme évalue et limite la disponibilité des produits à l'héparine et retire les formats à dose élevée;
- 5) l'organisme évalue et limite la disponibilité de produits narcotiques (opioïdes) et retire les formats à dose élevée des unités de soins;
- 6) l'organisme retire les électrolytes concentrés (ce qui comprend, entre autres, le chlorure de potassium, le phosphate de potassium, le chlorure de sodium > 0,9 %) des unités de soins;
- 7) l'organisme a établi et mis en œuvre une liste d'abréviations, de symboles et de désignations de doses qui ne doivent pas être utilisés dans l'organisme;
- 8) l'équipe utilise au moins deux identificateurs de patient avant d'administrer les médicaments;
- 9) le personnel et les prestataires de services reçoivent une formation continue et efficace sur les types de pompes à perfusion.

Alemanni et coll. ont évalué la clarté et le caractère mesurable des 143 critères de la version 2008 de la norme

sur la gestion des médicaments d'Agrément Canada et comparé cette norme à celle de l'organisme américain The Joint Commission pour la même année. Les auteurs notent que 43 % des critères canadiens peuvent être appariés à au moins un critère américain. Quatre des 22 thèmes de la norme canadienne n'ont aucun équivalent dans la norme américaine. Quarante et un pour cent (41 %) des critères canadiens ont été considérés clairs et 14 % des critères canadiens ont été considérés évaluable par tous les membres d'un groupe d'évaluation (n = 12)¹⁸.

SARDM et des investissements importants dans le circuit du médicament

En octobre 2005, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a publié le rapport du groupe de travail sur l'introduction de SARDM en établissements de santé au Québec¹⁹. Ce projet repose sur les cinq objectifs ministériels suivants :

- a) éliminer le mode de distribution traditionnel dans le réseau des établissements de santé au Québec;
- b) avoir accès à un mode de distribution en conditionnement unitaire (unidose ou multidose) dans tous les établissements au Québec;
- c) avoir accès dans tous les établissements de courte durée à un service centralisé d'additions aux solutés (SCAS) pour la préparation des médicaments par voie parentérale;
- d) uniformiser et regrouper le mode de distribution en longue durée pour les installations d'un même CSSS;
- e) favoriser l'utilisation du code à barres dans la mise en place des différents processus des services pharmaceutiques.

Les agences de la santé et des services sociaux du Québec, représentant 138 établissements, ont déposé un plan quinquennal de mise à niveau du circuit du médicament en 2007, et les demandes se chiffraient à près de 200 M\$. La phase I de cette mise à niveau s'est achevée à l'automne 2010 avec un investissement de 17 M\$, ayant permis le remplacement de systèmes d'information de pharmacie, l'acquisition d'ensacheuses, de chariots pour la distribution unitaire, de cabinets décentralisés pour les unités de soins critiques et les salles d'urgence, de pompes de remplissage pour les préparations stériles à la pharmacie, de lecteurs de code à barres pour la gestion du circuit du médicament au sein du département de pharmacie, de hottes pour les préparations stériles et non stériles pour les médicaments dangereux²⁰.

À l'automne 2010, le MSSS a confirmé une enveloppe de 9 M\$ et les critères d'attribution de financement (c.-à-d. taille de la région, besoins régionaux, reddition de compte de la phase I, utilisation de l'enveloppe en phase I) pour

la phase II du projet SARDM²¹. Alors que la phase I reposait sur un financement tripartite (MSSS, agence, établissement), la phase II repose davantage sur un modèle bipartite (MSSS, agence). Rappelons que les établissements profitent d'un financement s'ils démontrent une conformité à certains préalables, comme la révision des processus et la délégation de tâches pharmaceutiques au personnel technique.

En ce qui concerne le circuit du médicament, l'enquête révèle un effet favorable du projet SARDM sur plusieurs indicateurs de structure au Québec pour les systèmes de distribution et de préparation des médicaments de 2007-2008 à 2009-2010, notamment la présence de systèmes de distribution unitaire centralisée (une hausse de 67 % à 86 %), la présence de systèmes automatisés décentralisés (aussi appelés cabinets) (une hausse de 18 % à 31 %) et la présence de services centralisés d'additions aux solutés pour les patients (une hausse de 58 % à 71 %). De plus, les données 2009-2010 du Québec se comparent à celles du Canada, à l'exception de l'utilisation de systèmes automatisés décentralisés dans les blocs opératoires (8 % au Québec c. 58 % au Canada). Parmi les 35 établissements québécois sondés, on note la présence de systèmes automatisés décentralisés à l'urgence (n = 17), aux soins intensifs adultes (n = 12) ou pédiatriques (n = 2), en médecine/chirurgie (n = 8), en psychiatrie (n = 2), en salle de réveil (n = 2), au bloc obstétrical (n = 2), au bloc opératoire (n = 1) et en obstétrique gynécologie (n = 1).

À noter que seulement trois départements de pharmacie parmi ceux sondés (un en Colombie-Britannique, un dans les Prairies et un en Ontario) sont ouverts 24 heures sur 24, sept jours par semaine.

Verra-t-on un jour un dossier de santé électronique?

En 2006, le ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec lançait le Plan d'informatisation du réseau de la santé et des services sociaux, incluant le Dossier de santé du Québec (DSQ)²². Après cinq années de travaux et près de 500 millions d'investissement fédéral et provincial, le DSQ n'est implanté que dans huit pharmacies d'officine de la région de Québec et trois cabinets de médecins²³. Aucune interface n'a encore été mise en place avec le dossier pharmacologique des établissements de santé. On parle maintenant d'un véritable déploiement d'ici 2015²⁴.

Quant aux établissements de santé, quelques projets structurants sont en cours afin de doter les organisations d'un véritable dossier de santé électronique. Par exemple, le projet OACIS soutenu par Telus Solutions en santé, vise la mise en place d'un dossier clinique informatisé dans l'ensemble des établissements de santé de Montréal (n = 56)²⁵. Ce projet jouit d'un financement public par la contribution de Telus, sans compter les dépenses propres

à chaque établissement. À noter que ces dépenses de chaque établissement doivent être financées à même la base budgétaire existante des établissements de santé.

Au 1^{er} février 2011, les modules implantés dans certains centres permettent la visualisation de données démographiques, du profil médicamenteux, de laboratoire et de radiologie. De plus, la numérisation du dossier papier permet une consultation à l'écran du dossier antérieur du patient. Il n'existe encore aucun partage de données ni aucune requête en ce qui concerne le médicament; ce module est en cours de développement et d'intégration et devrait être en place d'ici 2013.

D'autres initiatives sont en cours, notamment dans les régions de Québec, Trois-Rivières et des Laurentides-Lanaudière. De plus, au moins deux établissements (CHUS, CSSS Jardins Roussillon) utilisent un dossier clinique intégré provenant d'un seul fournisseur informatique (Quadramed^{MD}). Toutefois, le module de gestion du dossier pharmacologique informatisé n'est que partiellement implanté.

En ce qui concerne l'informatisation du circuit du médicament, l'enquête révèle peu de progrès depuis 2007-2008, notamment du fait qu'un seul établissement a implanté un système de saisie électronique des ordonnances pour les médecins. À noter que l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) propose une section de son site Web portant sur les technologies de l'information et une prise de position sur le rôle du pharmacien en technologies de l'information²⁶.

En pratique hospitalière, Brisseau et coll. constatent le manque d'uniformisation des règles de rédaction des renseignements contenus sur les feuilles d'administration de médicaments (FADM) en établissement de santé^{27,28}. Cette étude met en évidence l'urgence d'uniformiser les règles de rédaction applicables aux différents dossiers pharmacologiques informatisés dans les établissements de santé. Ainsi, il semble risqué de partager les données provenant des dossiers pharmacologiques informatisés en appariant des variables des bases de données; il faut plutôt partager les renseignements en bloc, tels qu'ils apparaissent sur la FADM sous forme de pdf ou d'autres formats partageables.

L'Ordre des pharmaciens du Québec participe à des projets pilotes

En réponse à cette effervescence technologique, l'Ordre participe à différents projets pilotes mettant à profit de nouvelles technologies. Afin d'étudier ces nouvelles possibilités, l'Ordre participe à trois projets-pilotes concernant la télépharmacie et la numérisation, quelques projets-pilotes de délégation contenant-contenu en milieu privé, un projet-pilote sur l'utilisation des codes à barres et un projet-pilote de centralisation des services. En décembre 2010, l'Ordre a publié les normes

2010.01 (délégation en pharmacie) et 2010.01.01 (délégation de la vérification contenant-contenu) qui remplacent la norme 90.01²⁹. De plus, l'A.P.E.S. a publié en septembre 2009 un guide sur la délégation en établissement de santé. À terme, l'Ordre prévoit aussi publier une norme sur la centralisation des services et une autre sur la télépharmacie et les nouvelles technologies³⁰.

Stériles ou pas... en attente de nouvelles normes!

L'évolution du cadre législatif entourant les préparations stériles se poursuit. Santé Canada a finalement publié en 2009 sa politique 0051 sur la fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada. Santé Canada précise que « le raisonnement de la préparation des médicaments vis-à-vis de la fabrication n'a pas changé dans la politique mise à jour. Cependant, des directives supplémentaires ont été fournies en ce qui a trait aux situations décrivant la préparation des médicaments en pharmacie ou les activités industrielles. Un organigramme décisionnel a été ajouté au document décrivant les activités qui devraient être prises en considération afin de décider si une situation relève de la préparation ou de la fabrication de médicaments »³¹.

En vertu des nouveaux standards de l'Ordre, le pharmacien s'assure que les préparations stériles et non stériles sont effectuées conformément aux normes établies. Le fruit des travaux d'un comité sur les préparations magistrales devrait mener à la publication d'une norme sur les préparations stériles (issue du chapitre USP-797) et d'une norme sur les préparations non stériles (issue du chapitre USP-795) en 2011-12. Toutefois, l'Ordre a publié en 2010 des conditions requises pour la préparation de produits stériles en pharmacie³². Ce document a servi de balises aux inspections réalisées dans les départements de pharmacie.

À noter que l'Ordre a exigé la fermeture partielle ou complète de certains services centralisés d'addition aux solutés (SCAS) d'établissements de santé du Québec à la suite des inspections. La réouverture de ces SCAS est conditionnelle à des travaux d'infrastructure et à des améliorations de pratique. L'Ordre ne publie malheureusement plus sur son site la liste des pharmacies d'officine certifiées.

En ce qui concerne les préparations stériles, les interrogés québécois se comparent favorablement à leurs homologues canadiens, notamment pour la réalisation des analyses d'écart par rapport à des normes (66 % au Québec c. 49 % au Canada), pour l'observation directe des techniciens au moins une fois par année pour valider les techniques de préparation (66 % c. 58 %), pour le recours à une salle ISO7 pour l'aménagement des hottes (57 % au Québec c. 46 % au Canada). Toutefois, il subsiste des écarts à corriger, notamment pour la vérification de

la stérilité des préparations par dilution en milieu liquide ou gélose (22 % au Québec c. 41 % au Canada), pour l'échantillonnage des surfaces dans les aires de préparation (26 % au Québec et au Canada) et pour la fixation des dates de péremption selon l'USP797 (46 % au Québec c. 62 % au Canada).

De l'alerte NIOSH au guide de l'ASSTSAS

Depuis la publication de l'alerte NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) en 2004, l'ASSTSAS a publié en 2008 un *Guide de prévention sur la manipulation des médicaments dangereux*^{33,34}. L'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) du CHU Sainte-Justine a publié les résultats de différents travaux sur le sujet, notamment une enquête avant la publication du guide de l'ASSTSAS, des documents portant sur la contamination de surface des fioles disponibles sur le marché, une comparaison entre des techniques de décontamination, une mise à jour relative à la surveillance environnementale, biologique et médicale et une étude pilote concernant la contamination en officine³⁵⁻³⁹. Les résultats d'une étude multicentrique québécoise seront publiés en 2011.

En ce qui concerne les médicaments dangereux, les sondés québécois se comparent à leurs homologues canadiens pour l'ensemble des politiques et des procédures requises. Ils se distinguent favorablement en matière de surveillance environnementale (44 % au Québec c. 33 % au Canada) mais défavorablement en matière de gestion du transport et des déchets (60 % au Québec c. 81 % au Canada). Le programme provincial de surveillance mis en place par l'URPP n'est pas étranger à la supériorité, au Québec, des résultats portant sur la surveillance environnementale. En ce qui concerne le recours aux systèmes fermés pour la préparation de certains médicaments dangereux ou de la plupart d'entre eux, leur utilisation est encore limitée à l'échelle du pays. L'enquête ne permet pas de préciser si cette pénétration limitée est due aux effets sur les coûts, à la charge de travail ou à d'autres facteurs (la proportion de non-utilisateurs est de 76 % au Canada c. 87 % au Québec). La mise à niveau des lieux physiques de préparations des médicaments dangereux fait en sorte que le recours aux hottes de classe IIB2 est en hausse à l'échelle du pays (75 % au Canada c. 79 % au Québec).

Des pompes intelligentes

Contrairement à la précédente enquête, la proportion d'interrogés ayant implanté des pompes intelligentes (c.-à-d. *smart pumps*) est passée de 75 % à 49 % (n = 17) au Québec contre 68 % au Canada. Cette donnée nous semble plus représentative de la réalité que celles rapportées dans l'enquête précédente pour le Québec, notamment à cause d'une définition plus explicite du terme. Certains utilisateurs de pompes intelligentes, 29 % au

Québec contre 30 % au Canada, utilisent un réseau sans fil pour télécharger ou téléverser les données des pompes. Cinquante-trois pour cent (53 %) des sujets québécois interrogés contre 62 % de leurs homologues canadiens procèdent à une mise à jour au moins annuelle de la bibliothèque de données cliniques utilisées par les pompes. Cinquante-neuf pour cent (59 %) des interrogés québécois contre 48 % des canadiens procèdent à des audits de qualité au moins annuellement. Quatre-vingt-dix pour cent (90 %) des enquêtés québécois contre 76 % des canadiens ont modifié des pratiques à la suite des audits de qualité qui ont été menés.

Êtes-vous prêts pour le GS1?

Il est étonnant de constater le décalage important de pénétration de l'identification des produits par codes à barres entre le secteur alimentaire et le réseau de la santé. On peut expliquer la lenteur de l'émergence de l'utilisation de codes à barres dans le réseau de la santé par l'absence de standards internationaux ou même nationaux. Depuis avril 2006, la Food and Drug Administration (FDA) oblige les fabricants de médicaments à identifier tous les types d'emballages de médicaments (c.-à-d. palette, caisse, format de vente, format destiné à l'administration au chevet du patient)⁴⁰. Toutefois, la réglementation américaine ne force l'adoption d'aucun standard (c.-à-d. uni ou bidimensionnel) et n'oblige pas l'intégration aux codes à barres du numéro de lot et de la date de péremption. Il faut comprendre que les fabricants impriment les étiquettes d'un médicament à produire non pas pour chaque lot de médicament mais pour une période de temps donnée (p. ex. : deux ans). Ainsi, selon les pratiques actuelles, l'inscription du lot et de la date de péremption n'est possible qu'au moment de la production, d'où la surimpression de ces caractères sur l'étiquette comportant déjà les codes à barres. L'entrée en vigueur de cette réglementation a stimulé l'implantation et l'évaluation de cette technologie en établissement de santé⁴¹⁻⁴⁵.

ISMP Canada et l'Institut canadien pour la sécurité des patients chapeautent le projet canadien de codage à barres des produits pharmaceutiques⁴⁶. Le projet comporte un comité national de mise en œuvre, auquel participe un pharmacien de Sigmasanté (J.-F. Bussières), et un groupe de travail technique auquel participe un pharmacien hospitalier du Québec (D. Lebel). Un *Joint Technical Statement* a été publié en janvier 2010, qui précise les spécifications techniques des différents codes à barres⁴⁷. L'équipe de l'URPP a été la première au Canada à adopter le standard GS1 pour l'identification locale des produits pharmaceutiques au CHU Sainte-Justine en 2010⁴⁸.

Brisseau et coll. ont évalué la présence de codes à barres sur 1784 produits en réserve stock au CHU Sainte-Justine en 2010⁴⁹. Seulement 2 % des articles évalués ne comportent aucun code à barres. Toutefois, 30 % des

types d'emballage (un article peut être conditionné dans un ou plusieurs types d'emballage)   valu  s n'ont pas de code à barres. Des 2384 codes à barres évalués, 98,7 % sont de type 1D contre 1,3 % de type 2D. Les auteurs ont aussi évalué la capacité de lire (81 %) et d'utiliser les codes à barres (70 %) des produits évalués aux fins de gestion des stocks et de dispensation des produits.

En ce qui concerne le recours aux codes à barres dans le cadre du circuit du médicament, le Québec a rattrapé son retard sur le reste du pays (63 % au Québec c. 49 % au Canada). Des 22 établissements québécois ayant intégré la technologie des codes à barres, on retrouve cette dernière principalement pour la gestion des stocks (41 %), la gestion des doses retournées à la pharmacie (38 %), la vérification des doses avant la dispensation par la pharmacie (32 %), la vérification du restockage d'ensacheuse (77 %), de cabinets décentralisés (67 %) ou de casiers pour doses unitaires (35 %) mais pas pour l'identification du personnel soignant, l'administration de doses de médicaments au chevet des patients ou l'utilisation de pompes intelligentes (0 %).

Pour davantage de recherche évaluative dans le domaine du circuit du médicament

Dans la foulée du projet SARDM, l'URPP du CHU Sainte-Justine a mené différents travaux de recherche évaluative sur le circuit du médicament. Alemanni et coll. ont publié une réflexion sur l'utilisation optimale des chariots de médicaments en établissement de sant  ⁵⁰. ISMP a publié des lignes directrices sur l'utilisation de cabinets automatisés décentralisés en établissement de sant  ⁵¹. Brisseau et coll. ont publié une analyse de la conformité de cette technologie aux lignes directrices d'ISMP lors d'une implantation au CHU Sainte-Justine en 2009-2010⁵². Nguyen C. et coll. ont publié une analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité dans le cadre du circuit du médicament à l'étage en centre hospitalier universitaire⁵³.

Indicateurs de tâches

L'évolution d'une profession passe par l'évolution des rôles. Dans une perspective de d  r  glementation professionnelle dans le domaine de la santé, plusieurs autorités ont réfléchi à la place optimale à accorder au pharmacien. Par exemple, l'ASHP a mis en place une initiative sur de nouveaux modèles de pratique (*Pharmacy Practice Models Initiative*)⁵⁴. De plus, cette société procède actuellement à la mise à jour de son initiative 2015, qui a permis la détermination de plusieurs dizaines d'indicateurs de résultats découlant de la pratique pharmaceutique⁵⁵. La Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH) se joint à cette réflexion; de plus, elle a publié en 2009-2010 des trousseaux pratiques d'évaluation de certains indicateurs⁵⁶. Au Canada, rappelons le *Plan directeur pour une vision de la pharmacie de*

Tableau I : Profil des indicateurs de structures – 2009-2010

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2007-2008	Profil Québec c. Canada
Démographie								
Participants au sondage – n (taux de réponse)	160 (72 %)	25 (83 %)	32 (91 %)	51 (74 %)	35 (56 %)	17 (71 %)	51 (77 %)	☹
Proportion des établissements à vocation universitaire (n = 160)	27 %	8 %	31 %	25 %	40 %	24 %	24 %	☺
Durée moyenne de séjour en courte durée (jours) (n = 151)	7,1	6,8	7,3	6,2	8,1	7,5	7,9	☹
Système de rédaction des ordonnances de médicaments								
Accès facile et sécuritaire du prescripteur au profil médicamenteux complet de tous les patients lors de la rédaction d'ordonnances (n = 158)	65 %	72 %	42 %	64 %	69 %	88 %	63 %	☺
Système de saisie électronique des ordonnances par les médecins (n = 160)								
Implanté	8 %	0 %	6 %	16 %	3 %	12 %	0 %	☹
Plan d'implantation approuvé	24 %	8 %	19 %	33 %	23 %	29 %	20 %	☹
Non implanté/aucun plan	68 %	92 %	75 %	51 %	74 %	59 %	80 %	☹
Système de saisie électronique des ordonnances interfacé avec le système de pharmacie (n = 13)								
Bidirectionnel	n = 6	n = 0	n = 1	n = 5	n = 0	n = 0	n = 0	☹
Unidirectionnel	n = 2	n = 0	n = 0	n = 1	n = 0	n = 1	n = 0	☹
Systèmes de validation des ordonnances de médicaments								
Accès facile et sécuritaire du pharmacien au profil médicamenteux complet de tous les patients lors de la validation d'ordonnances (n=159)	79 %	80 %	81 %	72 %	86 %	82 %	84 %	☺
Système d'information en pharmacie intégré à un système d'aide aux décisions cliniques (n = 156)	80 %	92 %	50 %	86 %	88 %	82 %	92 %	☺
Système d'aide à la décision dont les avertissements suivants sont disponibles et en exploitation								
Allergies médicamenteuses (n = 124)	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	96 %	☺
Interactions médicamenteuses (n = 125)	100 %	100 %	96 %	100 %	100 %	100 %	98 %	☺
Dose maximale (n = 105)	54 %	55 %	60 %	45 %	78 %	33 %	ND	☺
Modifications posologiques suggérées pour certains médicaments (n = 91)	64 %	57 %	57 %	63 %	89 %	42 %	ND	☺
Indication thérapeutique fondée sur des données probantes et protocoles (n = 37)	43 %	25 %	50 %	50 %	71 %	50 %	67 %	☺

Tableau I : Profil des indicateurs de structure – 2009-2010 (suite)

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2007-2008	Profil Québec c. Canada
Prise en compte de variables propres aux patients pour recommandations cliniques (n = 66)	73 %	50 %	78 %	84 %	88 %	33 %	83 %	☺
Système de laboratoire interfacé avec le système de saisie des ordonnances de médicaments (n = 160)	43 %	48 %	25 %	55 %	31 %	53 %	22 %	☹
Systèmes de distribution des ordonnances de médicaments – soins de courte durée								
Présence de systèmes automatisés décentralisés pour distribuer des doses unitaires (n = 158) et proportion de lits desservis (n = 57)	36 % 18 %	32 % 19 %	41 % 23 %	43 % 24 %	31 % 6 %	24 % 11 %	18 % 24 %	☺
Présence de systèmes de distribution unitaire centralisés (n = 158) et proportion de lits desservis (n = 105)	66 % 58 %	40 % 30 %	63 % 54 %	67 % 60 %	86 % 75 %	71 % 61 %	67 % 87 %	☺
Présence de systèmes traditionnels de distribution (pas de dose unitaire/pas de service quotidien) (n = 158) et proportion de lits desservis (n = 52)	33 % 19 %	64 % 45 %	31 % 15 %	27 % 12 %	20 % 14 %	35 % 20 %	47 % 58 %	☺
Présence de systèmes de distribution en réserve d'étage (n = 158) et proportion de lits desservis (n = 129)	18 % 3 %	16 % 5 %	28 % 5 %	10 % 3 %	17 % 2 %	29 % 2 %	10 % 5 %	☺
Code à barres utilisé dans le circuit du médicament (n = 160)	49 %	40 %	38 %	51 %	63 %	47 %	33 %	☺
Système de préparation des ordonnances médicaments								
Présence d'un service centralisé d'additions aux solutés pour plus de 90 % des patients (n = 147)	69 %	65 %	64 %	74 %	71 %	64 %	58 %	☺
Présence d'appareils automatisés de préparation (n = 144), remplissage automatique de seringues (n = 144)	35 % 35 %	61 % 22 %	35 % 46 %	28 % 40 %	29 % 32 %	36 % 21 %	44 % ND	☺
Proportion de toutes les doses de produits destinés à la voie parentérale, préparées par la pharmacie (n = 145)	50 %	31 %	50 %	60 %	50 %	43 %	41 %	☺
Présence d'un programme de surveillance médicale du personnel préparant des médicaments cytotoxiques (n = 146) et présence de procédures écrites pour la santé/sécurité des employés (n = 147)	14 % 93 %	21 % 100 %	22 % 100 %	4 % 100 %	13 % 78 %	25 % 81 %	32 % ND	☹
Présence d'une liste de médicaments dangereux (n = 159)	70 %	92 %	72 %	64 %	57 %	76 %	ND	☹

Tableau I : Profil des indicateurs de structure – 2009-2010 (suite)

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2007-2008	Profil Québec c. Canada
Système d'administration des ordonnances de médicaments								
Feuilles d'administration de médicaments produites manuellement (n = 157)	39 %	56 %	44 %	47 %	9 %	44 %	10 %	☺
Feuilles d'administration de médicaments imprimées à partir du système d'information pharmacie (n = 157)	71 %	88 %	59 %	55 %	91 %	69 %	90 %	☺
Feuilles d'administration de médicaments en ligne (n = 157)	10 %	12 %	9 %	12 %	6 %	13 %	4 %	☹
Présence de pompes intelligentes (n = 160)	68 %	80 %	72 %	76 %	49 %	53 %	75 %	☹
Autres éléments								
Accès aux informations des patients à partir d'un ordinateur (n = 160) / Présence d'un réseau sans fil (n = 139)	89 %	100 %	75 %	100 %	74 %	100 %	ND	☹
	47 %	32 %	29 %	67 %	24 %	75 %	16 %	
Présence d'une politique et procédure pour la manipulation des déchets pharmaceutiques (n = 157)	85 %	92 %	81 %	92 %	69 %	94 %	ND	☹

C.-B. : Colombie-Britannique; Prairies (y compris l'Alberta, la Saskatchewan et le Manitoba); ND : non disponible; ☹ : situation similaire; ☺ : situation défavorable; ☺ : situation favorable

l'Association des pharmaciens du Canada (APhC) publié en 2008 et les rapports de l'initiative « Aller de l'avant » publiés sous l'égide du gouvernement canadien en 2008^{57,58}.

Pour une reconnaissance du pharmacien spécialiste

L'évolution des rôles est intimement liée à la reconnaissance accordée à chacun. Dans le domaine de la santé, la reconnaissance des ordres professionnels est incontournable et nécessaire, compte tenu du cadre réglementaire strict qui encadre chaque profession. En ce qui concerne les pharmaciens, un seul titre professionnel est actuellement reconnu à l'échelle du pays par les ordres professionnels, soit le titre réservé de pharmacien, mais plusieurs initiatives visent à reconnaître la pratique spécialisée enseignée depuis les années soixante et largement reconnue dans la documentation scientifique.

Dans le cadre de l'enquête périodique menée par l'European Association of Hospital Pharmacists en 2010, les données préliminaires font ressortir les éléments suivants⁵⁹ :

- la pratique pharmaceutique hospitalière est spécialisée au sein d'au moins 12 pays de la Communauté européenne;
- la proportion de pharmaciens exerçant en établissement de santé et détenant une formation spécialisée parmi les sondés est de 100 % en Belgique, 95 % en Espagne, 93 % en France, 90 % aux Pays-Bas, 60 % en République tchèque, 60 % en Italie, 50 % en Suisse, 50 % en Hongrie et 49 % en Autriche;
- la formation de spécialiste en pharmacie hospitalière varie selon les pays et dure notamment une année (Belgique – un nouveau programme est toutefois mis en place actuellement qui s'étendra sur trois ans), deux ans (Turquie), trois ans (Autriche, Croatie, Hongrie, Irlande, Suisse), quatre ans (République tchèque, France, Espagne, Pays-Bas) ou cinq ans (Italie, Portugal).

Aux États-Unis, le Board of Pharmaceutical Specialties (BPS) a été créé en 1976 afin de certifier les pharmaciens œuvrant dans un domaine spécialisé et détenant une expertise (pharmacie nucléaire, pharmacothérapie, pharmacie nutritionnelle, oncologie, psychiatrie).

L'American College of Clinical Pharmacy (ACCP) et l'ASHP ont conjointement publié en août 2009 une lettre à l'attention du BPS, soutenant la nécessité d'actions communes et stratégiques pour accroître la reconnaissance des certificats de spécialistes décernés (n = 8777 certificats actifs en 2009), dans certains cas, depuis 1976⁶⁰. On peut aussi lire la réponse du BPS⁶¹. Depuis 2010, le BPS procède à la mise en place d'une nouvelle spécialité en pratique ambulatoire. Les premiers détenteurs de ce certificat seront reconnus en 2011. Au 1^{er} février 2011, on dénombre 32 pharmaciens québécois (contre 31 en 2008) ayant obtenu cette certification, soit deux en psychiatrie, 15 en pharmacothérapie et 15 en oncologie⁶².

Au Canada, le Bureau des examinateurs en pharmacie du Canada (BEPC) administre un examen de certification destiné aux pharmaciens généralistes. Il s'agit d'un examen de début de pratique que la plupart des ordres professionnels canadiens exigent des diplômés canadiens, américains et étrangers afin de vérifier leurs connaissances, leurs aptitudes et leurs compétences. La plupart des ordres professionnels canadiens exigent la réussite de cet examen avant d'émettre le permis de pratique. Au Québec, cet examen de certification n'est pas exigé lorsqu'on est diplômé québécois. Le BEPC a évalué, à la fin des années quatre-vingt, les avantages de créer un examen de certification pour pharmaciens spécialiste, dans le sillon de la démarche américaine. Le BEPC concluait à l'époque qu'il était trop tôt!

En dépit de l'absence de certification canadienne des pharmaciens spécialistes, plusieurs provinces ont apporté des modifications réglementaires afin d'autoriser la prescription en collaboration avec les médecins (Alberta, Manitoba, Ontario, Québec, Nouveau-Brunswick) et même la prescription indépendante dans certaines situations (p. ex. : Alberta, Québec [contraception orale d'urgence]). Par exemple, en vertu de la section n° 6 du *Pharmacists Profession Regulation*, du standard 11 des *Standards for pharmacist practice* et de la section 9.1 de l'*Orientation to your new practice framework*, tous les pharmaciens inscrits au tableau du Collège des pharmaciens de l'Alberta sont autorisés à prescrire des médicaments selon les catégories n° 1 (*adapting a prescription*), n° 2 (*prescribing in an emergency*). De plus, les pharmaciens détenant une autorisation additionnelle de prescription de l'Ordre des pharmaciens de l'Alberta (*Additional authorization to prescribe*) peuvent prescrire des médicaments (*initial access prescribing or managing ongoing therapy by prescribing based on the pharmacist's own assessment of the patient, etc.*)⁶³. Cette catégorie n° 3 témoigne d'une reconnaissance spécifique octroyée à certains pharmaciens, compte tenu de leur spécialisation.

Dans sa vision 2015, la SCPH reconnaît la nécessité de n'embaucher, en établissement de santé, que des

pharmaciens détenant le programme accrédité de résidence en pharmacie d'hôpital ou l'équivalent (p. ex. : le programme de maîtrise professionnelle en place au Québec depuis 50 ans). Toutefois, force est de constater que le nombre de places de formation en résidence hospitalière à l'extérieur du Québec est encore insuffisant pour l'atteinte de cet objectif.

Sur le marché américain, Knapp et coll. ont évalué la capacité de formation de résidents en pharmacie (*post-graduate year 1*) et ils ont conclu que la croissance annuelle du nombre de places devrait être d'au moins 17 % (elle est actuellement de 8 %) pour atteindre cet objectif en 2020^{64,65}. En outre, Sasen et coll. soutiennent que les pharmaciens engagés dans la prestation de soins pharmaceutiques spécialisés devraient détenir une formation de 2^e cycle appropriée⁶⁶.

Depuis l'adoption de résolutions du Conseil d'administration de l'Ordre des pharmaciens du Québec (auparavant Bureau) (BU021210-13 en décembre 2002, BU060322-21 mars 2006), le Conseil a recommandé de façon unanime la reconnaissance de la pharmacothérapie avancée comme première spécialité en pharmacie. L'Ordre a déposé un mémoire à cet effet à l'Office des professions du Québec en décembre 2007 et poursuivi ses démarches auprès du MSSS⁶⁷.

Dans le bulletin *l'Interaction* de mars 2009, l'Ordre rappelle qu'il a présenté à l'Office des professions, en novembre 2007, des projets de modifications réglementaires visant le développement de spécialités en pharmacie⁶⁸⁻⁷⁰. Le dossier est depuis à l'étude par l'Office, qui consulte les ministères concernés par les modifications proposées par l'Ordre, à savoir le ministère de la Justice, le ministère de l'Éducation et le ministère de la Santé. Dans la correspondance que l'Office a transmise à l'Ordre en avril 2008, il soulignait les réserves du MSSS dans le dossier des spécialités. « Le MSSS nous indique que dans le cadre de ses travaux, il vous aurait signifié que la création d'une spécialité en pharmacothérapie avancée devrait être analysée à la lumière des résultats obtenus dans la définition du rôle et des responsabilités des assistants techniques ainsi que des diplômés détenteurs d'un baccalauréat et d'une maîtrise dans un département. Le MSSS conclut qu'il lui apparaît prématuré à ce moment-ci de poursuivre plus avant l'analyse de la demande de l'Ordre des pharmaciens. (...) À la suite de la réponse de l'Office, l'Ordre a évidemment poursuivi ses démarches afin de faire reconnaître la pertinence du projet. En novembre 2008, des représentants de l'Ordre rencontraient plusieurs représentants du MSSS, et le dossier a fait l'objet de discussions. Claude Gagnon (président de l'Ordre) et Manon Lambert (directrice générale de l'Ordre) ont également abordé le sujet lors de leur rencontre avec le ministre Yves Bolduc. À l'occasion de cette rencontre, un complément de mémoire visant à soutenir le besoin de créer une première spécialité a été

déposé auprès du Ministère^{71,72}. Les représentants du MSSS ont souligné à cette occasion que la spécialisation ne pouvait être envisagée, de leur point de vue, qu'au regard d'une hiérarchisation des services pharmaceutiques. Des travaux bipartites, dont le but est de mieux définir l'organisation des soins et services pharmaceutiques au Québec, ont d'ailleurs été amorcés en janvier 2009. L'Ordre est d'avis que la spécialisation assurera une meilleure protection du public. Le développement de spécialités contribuera également à l'attraction et à la rétention des pharmaciens au sein des établissements de santé. Pour l'Ordre, le développement de spécialités apparaît comme la suite logique du développement et de l'évolution de la pratique de la pharmacie au Québec. »

Les représentants de l'Ordre ont indiqué avoir poursuivi les démarches de reconnaissance de la spécialisation auprès du MSSS et du ministre de la Santé depuis la publication de leur dernier communiqué. Dans un éditorial de la présidente de l'Ordre, Diane Lamarre, publié en décembre 2010 dans *l'Interaction*, elle salue la spécialisation de la pratique des pharmaciens hospitaliers en notant différents faits marquants du 50^e anniversaire de l'A.P.E.S.⁷³.

Au Québec, l'A.P.E.S. a fait de la reconnaissance de la spécialisation une de ses priorités et retenu ce thème pivot pour son congrès annuel tenu en janvier 2011 à Québec, dans le cadre des fêtes du 50^e anniversaire de l'A.P.E.S. Dans le cadre de ce congrès, des panélistes invités (M. Jean-François Bussièrès, ancien président du comité sur les spécialités à l'Ordre des pharmaciens du Québec et chef du Département de pharmacie au CHU Sainte-Justine/professeur titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, M. Marc Parent, pharmacien au Centre hospitalier universitaire de Québec et professeur de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval, M. Gaétan Barrette, médecin à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et président de la Fédération des médecins spécialistes du Québec, M. Louis Godin, médecin et président de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec et M. Stéphane Roux, pharmacien au Centre hospitalier de l'Université de Montréal, assurant l'animation) ont débattu de la pertinence de cette reconnaissance. Il faut souligner l'appui médical sans réserve des médecins participants et leur étonnement du fait que cette reconnaissance ne nous ait pas encore été accordée après 50 ans de véritable spécialisation et de collaboration avec les médecins⁷⁴.

En ce qui a trait aux autres professions, il faut souligner depuis novembre 2010 la reconnaissance de 18 nouvelles spécialités médicales par le Collège des médecins du Québec⁷⁵. En soins infirmiers, quatre spécialités sont reconnues (c.-à-d. cardiologie, néonatalogie, néphrologie, première ligne), et des travaux se poursuivent pour une reconnaissance ultérieure de la spécialisation en prévention des infections et en psychiatrie⁷⁶. La présidente de l'Ordre des infirmières du Québec se dit déçue

et préoccupée, notamment parce que « près de 40 % des 33 étudiantes finissantes du Québec ont échoué au dernier examen qui leur permet d'obtenir un diplôme »⁷⁷. Bien que le MSSS ait confirmé la création de 500 postes d'infirmières praticiennes spécialisées (IPS) en juillet 2010, leur nombre demeure encore limité au Québec, contrairement à l'Ontario qui en compte plus de 800 et aux États-Unis, plus de 100 000^{78,79}. Manifestement, la spécialisation de l'infirmière apparaît comme un besoin populationnel en Amérique du Nord, même si le Québec tarde à en former suffisamment. En outre, il est intéressant de connaître les préoccupations d'ordre médical à l'égard de l'intégration des IPS^{80,81}.

Pour une reconnaissance de l'assistant technique en pharmacie

Aux États-Unis, le Pharmacy Technician Certification Board offre un examen de certification au personnel technique⁸². Au Canada, le BEPC a mis en place depuis 2009 un examen de certification pour le personnel technique⁸³. L'Ontario, par le truchement de l'Ontario College of Pharmacists, a été la première province à réglementer un titre de *Pharmacy technicians* en décembre 2010 en exigeant un processus de certification externe⁸⁴. Au Québec, il n'y a actuellement pas de projets de réglementation du titre d'assistant technique. Une quinzaine de centres de formation professionnelle accrédités par le ministère de l'Éducation, du Loisir et du Sport (MELS) offrent une formation sanctionnée par un diplôme d'études professionnelles en assistance technique en pharmacie⁸⁵. Cette formation est exigée pour travailler en établissement de santé.

Des plus et des moins

En ce qui concerne les indicateurs de tâches liés à la pratique pharmaceutique, le Québec se distingue à différents niveaux. Partant du principe de la double-vérification afin d'assurer une prestation sécuritaire de soins, la saisie des ordonnances, sans prévalidation par le pharmacien, est davantage effectuée par le personnel technique au Québec qu'au Canada (100 % au Québec c. 73 % au Canada). Dans le cadre actif des indicateurs de tâche, ceci semble présenter un atout pour assurer un rôle proactif de l'assistant technique qui saisit lui-même l'ordonnance.

En ce qui concerne la participation du personnel technique à différentes tâches pharmaceutiques, elle est généralement moins répandue au Québec qu'au Canada, tant en première intention (c.-à-d. le fait de permettre à un technicien de faire une activité) qu'en délégation (c.-à-d. le fait de permettre à un technicien de vérifier l'activité d'un autre). Il faut souligner, comme exception, la saisie des ordonnances par le personnel technique, laquelle est répandue et consensuelle au Québec alors qu'elle est moins pratiquée dans le reste du pays (71 % au Canada, 51 % en Ontario).

Par ailleurs, l'enquête 2009-2010 nous renseigne plus précisément sur la validation interne (c.-à-d. vérification de la capacité d'un technicien d'effectuer une tâche) en première et deuxième intention. De façon générale, la validation interne est moins répandue au Québec que dans le reste du pays. Nul doute que la mise en place d'un programme de formation interne s'impose afin de mieux soutenir le travail technique. La pénurie de pharmaciens rend difficile ce déploiement. Si le recours à des ressources externes peut apparemment aider, il ne donne généralement pas de pérennité à ce type de programmes et aucun transfert de connaissances. Sans appropriation des outils et sans changement de culture, la validation interne demeure un vœu pieux.

En ce qui concerne la certification externe du personnel technique, 68 sujets canadiens interrogés rapportent le recours à une certification externe, dont 46 auprès de l'Ontario College of Pharmacists, 22 auprès du Pharmacy Technician Certification Board of Alberta, 18 auprès du Pharmacy Examining Board of Canada et 3 auprès du Pharmacy Technician Certification Board (PTCB) aux États-Unis. Aucun homologue québécois interrogé n'a déclaré avoir eu recours à un processus de certification externe.

Le tableau II présente un profil des indicateurs de tâches liées à la pratique pharmaceutique.

Tableau II : Profil des indicateurs de tâches liées à la pratique pharmaceutique – 2009-2010

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2007-2008
Saisie des ordonnances effectuée par (n = 160)							
- pharmacien	78 %	100 %	78 %	88 %	49 %	76 %	29 %
- assistant technique	73 %	92 %	53 %	57 %	100 %	71 %	100 %
- prescripteurs	7 %	0 %	6 %	16 %	0 %	6 %	0 %
Présence d'un processus de certification externe des assistants techniques (n = 159)	43 %	16 %	56 % (AB, SASK)	92 %	0 %	0 %	8 %
Personnel technique tenu de réussir une certification du BEPC ou l'équivalent	55 %	58 %	55 %	92 %	6 %	47 %	ND
Délégation au personnel technique ventilée selon quatre pourcentages, soit - % de sondés permettant au personnel technique de faire la tâche - % de sondés procédant à une validation du personnel technique pour cette tâche - % de sondés permettant à un autre technicien de valider la tâche effectuée par le premier - % de sondés procédant à une validation du personnel technique pour cette double-vérification							
Saisie des ordonnances (n = 160)	71 %	92 %	53 %	51 %	100 %	76 %	ND
(n = 114)	5 %	22 %	29 %	96 %	60 %	31 %	
(n = 114)	18 %	13 %	12 %	42 %	9 %	8 %	
(n = 20)	90 %	100 %	100 %	91 %	67 %	100 %	
Préparation d'ordonnances ordinaires – nouvelles (n = 160)	82 %	84 %	75 %	84 %	74 %	100 %	ND
(n = 131)	46 %	19 %	29 %	65 %	65 %	24 %	
(n = 131)	51 %	57 %	25 %	63 %	50 %	53 %	
(n = 67)	90 %	100 %	50 %	89 %	92 %	100 %	
Préparation d'ordonnances ordinaires – renouvellement (n = 160)	84 %	92 %	88 %	80 %	74 %	100 %	ND
(n = 135)	47 %	30 %	36 %	61 %	65 %	24 %	
(n = 135)	69 %	87 %	46 %	71 %	62 %	88 %	
(n = 93)	92 %	100 %	77 %	90 %	94 %	100 %	
Conditionnement en doses unitaires (n = 160)	90 %	92 %	88 %	86 %	94 %	94 %	ND
(n = 144)	51 %	39 %	39 %	64 %	64 %	31 %	
(n = 144)	81 %	91 %	64 %	77 %	82 %	100 %	
(n = 116)	81 %	100 %	72 %	79 %	74 %	81 %	

Tableau II : Profil des indicateurs de tâches liées à la pratique pharmaceutique – 2009-2010 (suite)

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2007-2008
Approvisionnement de plateaux de doses unitaires (n = 160) (n = 115) (n = 115) (n = 101)	72 % 58 % 88 % 82 %	48 % 67 % 83 % 100 %	69 % 41 % 77 % 82 %	80 % 68 % 93 % 82 %	83 % 66 % 90 % 73 %	65 % 27 % 91 % 90 %	ND
Préparation de doses intermédiaires (c.-à-d. « resservice » de médicaments) (n = 160) (n = 138) (n = 138) (n = 89)	86 % 51 % 64 % 89 %	92 % 26 % 70 % 100 %	81 % 46 % 35 % 78 %	84 % 63 % 77 % 85 %	94 % 64 % 61 % 85 %	76 % 31 % 85 % 100 %	ND
Mélange de solutions intraveineuses pour patients (n = 160) (n = 151) (n = 151) (n = 78)	94 % 77 % 52 % 88 %	100 % 72 % 68 % 100 %	84 % 63 % 44 % 92 %	94 % 85 % 58 % 89 %	100 % 80 % 31 % 55 %	94 % 81 % 63 % 100 %	ND
Mélange de solutions intraveineuses en lot (n = 160) (n = 149) (n = 149) (n = 92)	93 % 79 % 62 % 89 %	88 % 73 % 82 % 100 %	91 % 66 % 55 % 94 %	94 % 88 % 73 % 89 %	97 % 79 % 35 % 58 %	94 % 81 % 69 % 100 %	ND
Préparations APT (n = 160) (n = 143) (n = 143) (n = 57)	89 % 78 % 40 % 88 %	84 % 71 % 48 % 100 %	72 % 57 % 9 % 80 %	94 % 88 % 54 % 88 %	97 % 79 % 24 % 63 %	100 % 82 % 47 % 100 %	ND
Préparations pour chimiothérapies (n = 160) (n = 137) (n = 137) (n = 27)	86 % 81 % 12 % 85 %	84 % 81 % 5 % 100 %	78 % 64 % 4 % 100 %	88 % 89 % 31 % 86 %	89 % 84 % 13 % 50 %	88 % 80 % 47 % 100 %	ND
Préparations extemporanées (n = 160) (n = 156) (n = 156) (n = 84)	98 % 47 % 54 % 85 %	100 % 28 % 60 % 100 %	91 % 31 % 38 % 91 %	98 % 68 % 68 % 74 %	100 % 54 % 31 % 82 %	100 % 29 % 76 % 92 %	ND
Préparations de plateaux pour arrêts cardiaques (n = 160) (n = 133) (n = 133) (n = 67)	83 % 43 % 68 % 74 %	88 % 27 % 73 % 100 %	66 % 14 % 71 % 47 %	84 % 56 % 65 % 71 %	97 % 59 % 59 % 75 %	76 % 31 % 85 % 82 %	ND
Remplissage de cabinets décentralisés (n = 160) (n = 93) (n = 93) (n = 57)	58 % 54 % 61 % 72 %	44 % 55 % 55 % 83 %	50 % 25 % 63 % 50 %	69 % 57 % 57 % 80 %	60 % 81 % 81 % 71 %	59 % 30 % 40 % 75 %	ND
Proportion des médicaments obtenus pour des ordonnances traitées DURANT les heures d'ouverture de la pharmacie et vérifiées par un pharmacien							
Médicaments provenant de la pharmacie centrale ou satellite (n = 158)	94 %	100 %	91 %	92 %	97 %	94 %	98 %

Tableau II : Profil des indicateurs de tâches liées à la pratique pharmaceutique – 2009-2010 (suite)

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2007-2008
Médicaments provenant d'un cabinet décentralisé (n = 84)	62 %	50 %	75 %	53 %	83 %	38 %	26 %
Médicament provenant d'une réserve d'étagé (n = 155)	48 %	54 %	47 %	51 %	37 %	53 %	35 %
Médication apparaissant sur la FADM (n = 156)	65 %	92 %	66 %	63 %	60 %	44 %	ND
Proportion des médicaments obtenus pour des ordonnances traitées EN DEHORS des heures d'ouverture de la pharmacie et vérifiées par un pharmacien (p. ex. : par l'intermédiaire de la garde pharmaceutique)							
Médicaments provenant d'une armoire de nuit (n = 153)	8 %	0 %	13 %	13 %	3 %	12 %	14 %
Médicaments provenant d'un cabinet décentralisé (n = 80)	8 %	0 %	13 %	3 %	11 %	11 %	2 %
Médicament provenant d'une réserve d'étagé (n = 151)	7 %	0 %	13 %	4 %	6 %	12 %	8 %
Médication apparaissant sur la FADM (n = 150)	14 %	4 %	40 %	13 %	6 %	0 %	ND

APT : alimentation parentérale totale; C.-B. : Colombie-Britannique; Prairies : (y compris Alberta, Saskatchewan et Manitoba);
ND : non disponible

Indicateurs de ressources humaines

Une pénurie québécoise de pharmaciens

L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) a publié en novembre 2010 le rapport *Pharmacists in Canada, 2009*⁸⁶. Ce rapport exclut les données du Québec et du Nunavut. Dans son rapport, l'ICIS dénombre 30 553 pharmaciens en 2009, en hausse de 14 % depuis 2006. À noter que le National Association of Pharmacy Regulatory Authorities en dénombre 31 385 quant à elle (probablement parce que ces données incluent celles du Québec). En ce qui concerne les diplômés, 94 % d'entre eux détiennent un baccalauréat, 2,3 % un Pharm.D. de 2^e cycle, 2 % un diplôme de 2^e cycle, 1,3 % une maîtrise et 0,2 % un doctorat. À noter que cette classification exclut les programmes de résidence en pharmacie hospitalière accrédités. De tous les pharmaciens recensés, 19 % exercent en hôpital et dans d'autres types d'établissements. Dans le rapport sur *Les soins de santé au Canada*⁸⁷, on note que les pharmaciens constituaient en 2006 le quatrième groupe professionnel en importance au Canada, avec une proportion de 83 pharmaciens pour 100 000 habitants au Canada contre 92 au Québec.

Dans un sondage mené par Ipsos Reid entre le 5 et le 10 janvier 2011 auprès de 1033 sujets canadiens, on a vérifié leur confiance à l'égard de différentes professions. L'enquête révèle que les pharmaciens sont en tête avec 79 % des personnes interrogées qui ont accordé une cote de 5, 6 ou 7 aux pharmaciens (sur une échelle de 1 à 7), contre 75 % aux médecins et aux pilotes d'avion, 72 % aux soldats canadiens, 65 % aux enseignants et 57 % aux

policiers; les journalistes récoltent 29 % et les politiciens fédéraux seulement 9 %⁸⁸.

L'A.P.E.S. sonde périodiquement les établissements de santé afin de suivre l'évolution de la main-d'œuvre. Dans un communiqué de presse publié en août 2010, on note qu'il « manque environ un pharmacien sur cinq dans les établissements hospitaliers du Québec, soit une pénurie de l'ordre de 20 %. La pénurie de pharmaciens est considérée de 4 à 5 fois plus grave, toutes proportions gardées, que la pénurie d'infirmières. La pénurie de pharmaciens hospitaliers se vit en région comme dans les grands centres urbains. Par conséquent, le pourcentage d'heures supplémentaires effectuées par les pharmaciens d'hôpitaux est en croissance. De 5,35 % de la masse salariale des pharmaciens hospitaliers en 2006-2007, ce pourcentage est passé à 6,46 % en 2007-2008 selon les données du MSSS. (...) L'enquête annuelle de l'A.P.E.S. auprès des départements de pharmacie des hôpitaux révélait au printemps dernier qu'entre le 1^{er} avril 2009 et le 31 mars 2010, 55 % des départements de pharmacie [interrogés ont eu recours à des pharmaciens dépanneurs pour assurer des soins et services pharmaceutiques, pour un total de 9887 jours de dépannage durant cette période, en hausse de 24 % par rapport à l'année précédente (7986 jours de dépannage) »⁸⁹.

En ce qui concerne les effectifs en ressources humaines, l'enquête canadienne confirme que la pénurie touche principalement le titre d'emploi de pharmacien. Le Québec affiche encore la pénurie de pharmaciens la plus grave à l'échelle du pays (16,4 % c. 9,2 % au Canada). Des 311 postes vacants au Canada, tous titres d'emploi

confondus, 128 sont au Québec (41 % de la pénurie canadienne). C'est dire que la situation québécoise est deux fois plus grave que la situation dans le reste du pays, et ce, depuis plusieurs années. En outre, il est raisonnable d'affirmer que les départements de pharmacie québécois qui n'ont pas répondu à notre enquête (en hausse depuis 2007-2008) connaissent sans aucun doute une pénurie, un motif que certains ont évoqué lors des relances téléphoniques pour justifier leur abstention. Leurs résultats ne feraient qu'augmenter la proportion de postes vacants.

Il faut souligner que la pénurie actuelle de pharmaciens est et sera influencée par le départ à la retraite de membres du département de pharmacie. En outre, l'enquête ne permet pas de décrire le roulement de détenteurs de postes liés à la pénurie. On rapporte un roulement élevé en milieu urbain (particulièrement à Montréal) et dans les établissements de grande taille. Certains postes ne sont dotés que de diplômés récents sans possibilité pour eux d'acquérir une expertise au fil du temps, compte tenu du taux de roulement.

Alors quels sont les facteurs explicatifs de cette pénurie de pharmaciens d'établissements de santé au Québec? Bien que l'enquête menée ne comporte aucune question liée à la perception des sujets interrogés, nous pensons que la rémunération non compétitive au Québec est à l'origine de la crise de la relève, situation qui mène à la pénurie critique qui sévit particulièrement au Québec.

Une rémunération non compétitive des pharmaciens hospitaliers au Québec

En ce qui concerne la rémunération, on continue d'observer un écart très important entre le Québec et la moyenne canadienne ou la plupart des régions. Cet écart persiste depuis les trois derniers sondages, puisque les autres provinces ont augmenté le salaire des pharmaciens au cours des dernières années. De façon globale, la dépense moyenne (\$CAN) en salaires/jour-patient soins de courte durée est 23 % plus élevée au Canada qu'au Québec.

Dans un communiqué de presse, l'A.P.E.S. indique que l'écart salarial, évalué à quelque 30 % pendant plusieurs années, atteindrait maintenant environ 45 % en faveur des pharmacies privées.

Notamment, les résultats d'une enquête de *L'actualité pharmaceutique* et de *Drugstore Canada* donnent un taux moyen de 49,90 \$ de l'heure en pharmacie privée, comparativement à 33,88 \$ de l'heure pour un pharmacien débutant en milieu hospitalier.

Force est de constater à nouveau, qu'en dépit de plusieurs mesures administratives visant à contrer la pénurie de pharmaciens au Québec (p. ex. : nouvelles dispositions

de l'entente 2006-2010, circulaires 2006-018 et 2007-017, programme d'intéressement à l'intention des étudiants en pharmacie, mesures administratives temporaires et conditions de travail particulières offertes aux pharmaciens en établissements de santé membres de l'A.P.E.S.), la pénurie ne se résorbe pas⁹⁰. En vertu de la *Loi sur l'équité salariale* adoptée en 1996, les derniers affichages s'appliquant aux pharmaciens et chefs de départements de pharmacie sont en cours et proposent des hausses salariales de 12,39 % pour les pharmaciens, de 7,71 % pour les pharmaciens-chefs 1, de 11,36 % pour les pharmaciens-chefs 2, de 14,31 % pour les pharmaciens-chefs 3 et de 15,61 % pour les pharmaciens-chefs 4⁹¹. L'A.P.E.S. poursuit ses négociations sachant que l'entente MSSS-A.P.E.S. est échue depuis le 1er avril 2010. Il est important de souligner que les réponses des sondés québécois incluent les mesures administratives (c.-à-d. 15 à 20 %) accordées à la majorité des pharmaciens d'établissements québécois et en vigueur au moment de l'enquête. Malgré ces mesures, le salaire maximal des pharmaciens d'établissements québécois est inférieur de 8900 \$ à la moyenne canadienne. Ainsi, malgré les mesures administratives en place, le salaire à l'échelon 9 des pharmaciens hospitaliers québécois demeure significativement moins élevé que celui des pharmaciens hospitaliers canadiens.

Analyses comparatives par programme de soins

Depuis quelques enquêtes, nous présentons des ratios d'équivalent temps-plein pharmacien (distribution, services cliniques) et technicien (distribution) par jour-présence par programme de soins. Compte tenu du nombre plus limité des réponses au sondage [10-63], seules les données consolidées par programme sont publiées dans le rapport canadien en ligne.

Le tableau III présente un profil des indicateurs de ressources humaines.

Indicateurs de dépenses

Hausses des dépenses en médicaments

L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) rapporte que les dépenses en santé par habitant en 2007, converties en dollars américains au moyen des parités de pouvoir d'achat, sont de 7290 \$ aux États-Unis d'Amérique (ÉUA) (valeur maximale) contre 3895 \$ au Canada et 3323 \$ en Suède (valeur minimale). En 2007, les médicaments (c.-à-d. en officine seulement, car les dépenses en médicaments dans les hôpitaux sont incluses dans les données de dépenses d'hôpitaux) représentent 12 % des dépenses de santé aux ÉUA (valeur minimale), 17,7 % au Canada et 31,2 % en Hongrie (valeur maximale). De 1997 à 2007, le pourcentage annuel moyen d'augmentation des dépenses totales de médicaments a été de 5,9 % en France (valeur minimale), de 7,6 % au Canada et de 8,8 % au Québec (valeur maximale). La part des médicaments

Tableau III : Profil des indicateurs de ressources humaines – 2009-2010

Indicateurs	Canada	C.-B.	Manitoba	Ontario	Québec	NB/PEI	Québec 2007-2008
Salaire (\$CAN) – chef de département de pharmacie							
- 70 000-100 000 \$	24	2	0	1	10	6	ND
- 100 000-129 000 \$	93	10	9	30	23	3	
- Plus de 130 000 \$	38	13	2	17	2	0	
Échelle salariale (\$CAN) – pharmacien-chef adjoint	90 843	100 223	105 192	88 905	83 207	86 062	79 122
Salaire moyen annuel de départ	108 293	108 940	117 168	107 287	100 569	93 616	90 308
Salaire moyen annuel maximal (n = 110/115)							
Échelle salariale (\$CAN) – pharmacien coordonnateur	84 897	87 546	92 196	83 502	73 545	86 414	72 147
Salaire moyen annuel de départ	104 150	110 064	105 531	103 705	87 599	92 915	84 456
Salaire moyen annuel maximal (n = 55/59)							
Échelle salariale (\$CAN) – pharmacien sans fonction de gestion	76 784	72 361	86 989	78 129	68 530	83 643	63 981
Salaire moyen annuel de départ	92 724	91 487	95 771	94 914	83 697	87 712	74 655
Salaire moyen annuel maximal (n = 138/142)							
Échelle salariale (\$CAN) – pharmacien sans fonction de gestion mais avec diplôme de 2 ^e cycle	81 099	82 569	99 103	85 019	78 878	80 594	65 807
Salaire moyen annuel de départ	98 223	103 240	109 874	99 635	89 323	88 048	78 056
Salaire moyen annuel maximal (n = 46/50)							
Échelle salariale (\$CAN) – assistant technique senior –gestionnaire	53 464	48 557	37 619	64 554	41 814	41 952	34 353
Salaire moyen annuel de départ	64 440	50 136	48 824	77 048	44 157	45 094	40 893
Salaire moyen annuel maximal (n = 55/61)							
Échelle salariale (\$CAN) – assistant technique senior	43 557	44 742	ND	48 761	33 272	38 147	30 573
Salaire moyen annuel de départ	47 898	45 846	ND	57 560	39 095	38 862	36 302
Salaire moyen annuel maximal (n = 64/68)							
Échelle salariale (\$CAN) – assistant technique	41 435	41 896	34 016	44 890	31 321	36 473	31 092
Salaire moyen annuel de départ	48 261	43 124	39 690	52 774	37 308	38 045	33 277
Salaire moyen annuel maximal (n = 107/112)							
Échelle salariale (\$CAN) – résident en pharmacie - Salaire moyen annuel (n = 55)	38 783	51 941	ND	34 757	29 143	24 577	30 677
Heures rémunérées budgétées excluant résidents/jours patients soins de courte durée (n = 154)	0,87	0,69	0,85	0,97	0,88	0,91	0,77
Heures rémunérées budgétées excluant résidents/jours patients soins de courte et longue durée (n = 154)	0,68	0,48	0,64	0,79	0,61	0,73	ND

Tableau III : Profil des indicateurs de ressources humaines – 2009-2010 (suite)

Indicateurs	Canada	C.-B.	Manitoba	Ontario	Québec	NB/PEI	Québec 2007-2008
Proportion de postes vacants en pharmacie							
Gestion (n = 151)	7,2 %	3,0 %	6,7 %	11,6 %	3,2 %	6,9 %	7,0 %
Pharmaciens (n = 159)	8,2 %	7,1 %	5,4 %	6,0 %	16,4 % c.-à-d. 105 postes	8,8 %	17,2 %
Assistants techniques (n = 157)	1,5 %	0,9 %	4,7 %	1,0 %	2,8 %	0,5 %	0,3 %
Nombre moyen ETP/titre d'emploi (n = 159)							
Pharmacien gestionnaire	1,8	1,3	1,4	2,0	1,8	1,6	1,3
Pharmacien non gestionnaire	18,0	13,1	15,3	20,8	18,3	13,4	15,7
Assistant technique gestionnaire	0,5	0,6	0,8	0,4	0,3	0,6	ND
Assistant technique non gestionnaire	23,2	17,5	16,4	27,8	21,3	20,4	16,5
Personnel de soutien	1,5	0,9	0,8	1,9	1,8	1,5	1,7
Résident	0,7	0,9	0,0	0,7	1,1	0,2	1,1
Au total (sauf résidents)	45,2	33,5	34,6	53,1	43,6	38,0	35,2
Proportion du temps pharmacien consacré aux 5 axes de la pratique pharmaceutique (n = 159)							
Distribution	40 %	46 %	40 %	35 %	39 %	55 %	43 %
Clinique	47 %	46 %	48 %	49 %	47 %	31 %	44 %
Enseignement	6 %	5 %	4 %	7 %	7 %	3 %	6 %
Recherche	1 %	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Autre	6 %	2 %	8 %	8 %	6 %	9 %	5 %

NB : Nouveau Brunswick; ND : non disponible; C.-B. : Colombie-Britannique; ETP : équivalent temps plein; PEI : Île du Prince-Edouard

dans les dépenses totales de santé a augmenté partout au Canada entre 1985 et 2009, soit de 9,5 % à 16,4 % au Canada et de 8,3 % à 20,5 % au Québec⁹². Malheureusement, le rapport ne présente aucune donnée sur les dépenses en médicaments en établissement de santé. En clair, les dépenses en médicaments sont en croissance, et le gouvernement cherche des solutions afin d'assurer une utilisation optimale de ces ressources.

Dans sa consultation prébudgétaire de 2011-2012, le gouvernement du Québec rappelle qu'il a « alloué 28 milliards de dollars pour les dépenses en santé et en services sociaux, ce qui représente 45 % des dépenses de programmes. Ce pourcentage s'établissait à 40 % en 2000-2001 et à 30 % en 1980-1981¹⁶. » Bien que le gouvernement du Québec se soit engagé à retrouver l'équilibre budgétaire en 2013-2014, le vérificateur général s'inquiète de la possibilité d'atteindre cet objectif, compte tenu de la création de fonds spéciaux qui sont soustraits du total des dépenses de programmes^{16,93}. Il faut rappeler que les établissements de santé québécois traînent une dette importante (le service de la dette des hôpitaux est estimé à 811 millions en 2009-2010⁹⁴) qui n'est pas consolidée

dans la dette brute de plus de 150 milliards de dollars au 31 mars 2009⁹⁵. Un projet de loi modifiant la *Loi sur les services de santé et les services sociaux* sera déposé en 2011 pour revoir la gouvernance des établissements, la rationalisation des structures de gouvernance locale et régionale (agences) et l'implantation de l'approche de performance Lean Healthcare.

Relativement à la politique du médicament, le CdM a mis en place en 2008 un groupe de travail affecté aux maladies métaboliques héréditaires rares (MMHR). Ce groupe a pour mandat de proposer au Conseil un cadre d'évaluation des médicaments commercialisés et utilisés pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires rares, en tenant compte de l'ensemble des critères d'évaluation prévus dans la *Loi sur l'assurance médicaments*. Le groupe a aussi pour mandat de proposer au Conseil un cadre de suivi en vue d'une utilisation optimale de ces médicaments et d'une amélioration de l'état des connaissances de ces pathologies en précisant les modalités de suivi, de contrôle et de réévaluations ultérieures des dossiers. Le rapport a été déposé en 2009, et on attend un suivi du MSSS.

Une consolidation des groupes d'achats

On assiste à une consolidation sans précédent des activités des groupes d'achat au Canada. HealthPro, une organisation à but lucratif, a obtenu le mandat provincial de la gestion des achats groupés du secteur de la santé (incluant les médicaments) en Colombie-Britannique, en Alberta, en Saskatchewan, au Manitoba et en Nouvelle-Écosse. De plus, elle détient une part significative en Ontario. Suit MedBuy, fondé en 1989, demeure active en Ontario et au Nouveau-Brunswick^{96,97}.

Dans un communiqué de presse du ministre de la Santé en décembre 2010, on confirme la volonté de réduire le nombre de corporations d'achat, en rendant obligatoire la participation au processus d'achat tout en optimisant et standardisant la chaîne d'approvisionnement dans les établissements⁹⁸. Des 18 régions administratives du Québec, trois corporations d'achat émergeront, soit SigmaSanté (auparavant Approvisionnements Montréal), une corporation regroupant l'Estrie, la Montérégie, le Bas-St-Laurent, la Gaspésie, les Îles-de-la-Madeleine, le Saguenay et une autre corporation regroupant la région de Québec, le Cœur-du-Québec, Laurentides-Lanaudière, l'Abitibi et l'Outaouais. En ce qui concerne les médicaments, cette consolidation fera passer de six à trois le nombre d'ententes d'achats groupés portant sur les médicaments au cours des prochaines années⁹⁹.

Un nouveau Règlement sur les contrats d'approvisionnement des organismes publics a été adopté en 2008. Ce nouveau cadre réglementaire, qui découle de la *Loi sur les contrats des organismes publics*, consacre certains principes fondamentaux, comme la transparence dans les processus contractuels, le traitement intègre et équitable des concurrents et la reddition de comptes fondée sur l'imputabilité des dirigeants d'organismes publics et sur la bonne utilisation des fonds publics¹⁰⁰. Le projet établit des seuils d'appels d'offres publics harmonisés avec les accords de libéralisation des marchés publics conclus par le Québec et précise les conditions relatives à la sélection des contractants, à l'adjudication ou à l'attribution des contrats ainsi qu'à leur gestion. Il détermine les cas où il est possible de conclure un contrat de gré à gré malgré les seuils d'appels d'offres publics. Il établit des principes applicables à l'adjudication et à l'attribution par un organisme assujéti d'un contrat comportant une dépense inférieure aux seuils d'appels d'offres. Il énonce de plus les règles suivant lesquelles plusieurs organismes publics peuvent se regrouper dans un même appel d'offres. Les chefs de départements doivent suivre l'effet de ces changements législatifs dans le cadre de leurs activités d'approvisionnement local ou au sein des comités d'usagers. Notons le site du Conseil du Trésor, la section Info-marché et le site de l'Association québécoise en logistique et en approvisionnement du secteur de la santé^{101,102}.

En ce qui concerne les dépenses en médicaments dans les établissements de santé pour 2009-2010, les sujets interrogés rapportent des dépenses en médicaments par unité de mesure plus élevées au Québec que dans certaines autres régions du pays, par exemple le Québec dépense en moyenne 365 \$CAN en médicaments par admission aux soins de courte durée tandis que la moyenne canadienne est de 313 \$CAN et la moyenne ontarienne est de 294 \$CAN. Ces écarts s'expliquent notamment par des différences de nature comptable. Par exemple, les coûts liés aux antinéoplasiques se trouvent exclus des coûts rapportés par les participants au sondage de certaines provinces, parce qu'ils sont pris en charge en partie ou en totalité par un organisme centralisé (p. ex. : Ontario Cancer Care Agency). Ainsi, il faut interpréter avec grande prudence ces différences de coûts par région, sachant qu'il n'existe pas de consensus sur la méthode permettant de les rapporter.

Normes et pratiques de gestion

Le rapport financier de chaque établissement repose sur des normes et des pratiques de gestion. L'ensemble des dépenses en médicaments de l'établissement, sous la responsabilité du chef du département de pharmacie, sont regroupées en centres d'activités : 6800 – pharmacie, 6801 – réadaptation, 6803 – usagers ambulatoires, 6804 – usagers hospitalisés, 6805 – usagers en hébergement, 6806 – usagers en CLSC. Les données financières sont publiées dans le *Rapport financier AS-471* de l'établissement. Six circulaires administratives ont un effet sur les activités pharmaceutiques, soit 2000-028 (médicaments externes), 2000-033 (médicaments d'oncologie), 2006-028 (surveillance des opiacés concentrés), 2007-017 (embauche d'étudiants en pharmacie), 2007-026 (suivi financier du bévacizumab), 2009-013 (mesures administratives pour pharmaciens).

Ruptures d'approvisionnement

Bien que la problématique des ruptures d'approvisionnement de médicaments offre matière à réflexion depuis au moins une décennie, elle est perçue et vécue comme étant très préoccupante depuis notre dernière enquête.

Aux ÉUA, deux sénateurs américains (Casey et Klobuchar) ont présenté en février 2011 un projet de loi afin de garantir les stocks de médicaments critiques sur le marché américain¹⁰³. L'ASHP propose un site Web complet sur les ruptures de stocks de médicaments en établissement de santé¹⁰⁴. On y trouve notamment la liste active des médicaments en rupture de stock (incluant les motifs de ces ruptures, les différentes possibilités thérapeutiques), la liste des médicaments réapprovisionnés après une rupture de stock, la démarche pour rapporter une rupture de stock et une foire aux questions. L'APhC a publié en 2010 un guide portant sur la gestion des ruptures d'approvisionnement¹⁰⁵. Ce guide s'adresse aux

pharmaciens confrontés aux ruptures d'approvisionnement et leur fournit un algorithme, des questions/réflexions et quatre étapes de résolution du problème de rupture de stocks (c.-à-d. vérifier toutes les possibilités d'approvisionnement disponibles, déterminer le degré de criticité de la rupture d'approvisionnement du médicament pour le patient, choisir une solution, entreprendre/ajuster la nouvelle thérapie médicamenteuse). De plus, ce guide classe les ruptures de stocks selon trois degrés de gravité (I – critique/pas d'interruption de traitement possible, II – critique – interruption possible de courte durée, III – interruption possible).

Au Canada, la problématique des ruptures d'approvisionnement a fait l'objet d'une couverture médiatique sans précédent¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Chiveri et coll. ont mené une évaluation des ruptures d'approvisionnement de médicaments en établissement de santé dans la région de Montréal de 2006-2010⁹. Les auteurs notent 2400 interruptions d'approvisionnement de médicaments provenant de 70 fabricants pour un total de 258 105 jours d'interruption (108 ± 130 [5-1623 jours]). Cinquante pour cent (50 %) des ruptures d'approvisionnement proviennent de quatre fabricants; par ordre décroissant, on note les interruptions d'Apotex (n = 453), de Pharmascience (n = 330), de Novopharm (n = 292), de Sandoz (n = 238), d'Hospira (n = 137), de Teva (n = 97), de Baxter (n = 77), de RatioPharm (n = 76) et d'Omega (n = 56). Étonnamment, le nombre d'interruptions de livraisons est stable depuis 2006, soit 493 (32693 jours d'interruption) en 2006, 400 (26 757 jours d'interruption) en 2007, 442 (31 777 jours d'interruption) en 2008, 680 (948 276 jours d'interruption) en 2009 et 385 (36 247 jours d'interruption) en 2010 (8 premiers mois). Toutefois, le nombre de jours de rupture d'approvisionnement est en hausse. Enfin, notons que ces ruptures d'approvisionnement touchent toutes les classes thérapeutiques.

Nul doute que les pharmaciens hospitaliers doivent réfléchir aux actions pouvant contribuer à réduire les

retombées de ces interruptions, notamment la transparence accrue (on peut consulter le site VendrediPM, une initiative de l'URPP), l'amélioration des clauses d'achats groupés, l'identification des produits critiques, l'amélioration des méthodes de communication entre l'industrie, les grossistes et les pharmaciens d'hôpitaux, l'ajustement à la hausse des stocks, etc.¹¹⁰. La consolidation de l'approvisionnement par la réduction du nombre de groupes d'achats pourrait aussi aggraver la situation du fait de la réduction du nombre d'opportunités d'achats et de fabricants à contrat. En outre, il est nécessaire de réfléchir à la prolongation de la date de péremption de produits critiques périmés et en rupture de stocks.

Analyse comparative

De plus, l'Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux (AQESSS) continue d'offrir aux établissements des produits d'analyse et de soutien à la performance des activités cliniques et administratives (p. ex. : système de données opérationnelles et financières informatisé [SOFI])¹¹¹. Plusieurs établissements de santé ont recours au Module d'aide à la gestion de l'information clinique (MAGIC) de Mediamed technologies. Le chef du département de pharmacie doit s'assurer de comprendre les étapes de ventilation et d'imputation des données exportées vers cette application pour établir des coûts par patient¹¹².

Émergence de la sous-traitance

Des 160 sondés, 76 à l'échelle du pays, dont 18 au Québec (contre 10 en 2007-2008), nous ont fourni des renseignements quant au recours à un tiers externe pour certaines activités de préparation et de réemballage. Par rapport à 2007-2008, on note une légère hausse du recours à la sous-traitance. Ainsi, on recourt à un tiers externe pour l'emballage de formes orales solides (n = 4 au Canada c. n = 2 au Québec), de formes orales liquides (25 au Canada c. 10 au Québec), de préparations de

Tableau IV : Profil des indicateurs de dépenses en médicaments – 2009-2010

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2007-2008
Rotation des stocks en nombre de roulement des lots 2009-2010 (n = 138)	10,2	10,4	8,7	11,5	10,8	8,1	11,0
Dépenses moyennes en médicaments (\$CAN)/ jour-patient en soins de courte durée (n = 129)	43,4	43,1	40,8	45,4	46,0	36,0	38,4
Dépenses moyennes en médicaments (\$CAN)/ admission en soins de courte durée (n = 129)	313	330	289	294	365	259	306
Dépenses moyennes en médicaments (\$CAN)/ jour-patient en soins de longue durée (n = 69)	8,1	6,0	6,6	10,8	7,4	7,6	10,9

C.-B. : Colombie-Britannique

seringues pour administration par voie intraveineuse (20 au Canada c. 5 au Québec), de préparations de solutés de volumes inférieurs à 100 mL (47 au Canada c. 5 au Québec), de solutés de volumes supérieurs à 100 mL (36 au Canada c. 5 au Québec), de préparations de médicaments cytotoxiques (10 au Canada c. 2 au Québec) et de solutions de nutrition parentérale (8 au Canada c. 1 au Québec). De façon générale, les sujets interrogés évoquent autant des raisons de pénurie de ressources humaines que d'espaces limités pour réaliser ces activités ou que de contrôle de qualité pour justifier leur recours à la sous-traitance.

Indicateurs de clinique

Depuis notre dernière enquête, plusieurs organisations ont continué de réfléchir à l'évolution de la pratique pharmaceutique. L'ACCP a publié un nouveau plan stratégique, un cadre de réflexion sur la spécialisation et des documents sur les programmes de résidences spécialisées, un énoncé sur l'interprofessionnalisme, un énoncé sur le professionnalisme chez les étudiants et une prise de position sur les soins en résidences privées¹¹³⁻¹¹⁹. L'American Medical Association publie une série « *scope of practice* » par groupe professionnel. Au début de 2010, une série a été publiée sur la pratique pharmaceutique. Devant les vives critiques de l'APhA, de l'ACCP et de l'ASHP, le document a été retiré de la circulation^{120,121}. L'ASHP a publié en 2010 sa nouvelle édition du volet « *monitoring and patient education* » en complément au volet « *prescribing and transcribing* » publié en 2008^{122,123}.

La CSHP a publié à l'échelle canadienne des lignes directrices portant sur l'information concernant les médicaments, les clubs de lecture, les soins directs aux patients¹²⁴⁻¹²⁶. Au Québec, Bussièrès et coll. ont publié une hiérarchisation des programmes de soins ambulatoires et en hôpital avec un pharmacien décentralisé, en tenant compte des conséquences cliniques, économiques et de sécurité. À notre connaissance, il s'agit du premier exercice de ce type publié dans la littérature indexée¹²⁷.

La description des répercussions des soins pharmaceutiques a continué de faire l'objet de nombreux articles. Depuis la publication de notre dernière synthèse, nous retenons une évaluation des retombées de la présence pharmaceutique en gériatrie, en néonatalogie, en médecine générale, en médecine d'urgence et en soins cardiovasculaires¹²⁸⁻¹³³.

En ce qui concerne les activités cliniques, nous avons demandé cette année aux personnes interrogées de ne déclarer la présence de pharmaciens qu'au sein de programmes officiels de soins aux patients. Ainsi, le dénominateur commun utilisé (base) pour calculer la proportion d'établissements sondés ayant un pharmacien assigné à un programme ne peut être comparé à la précédente enquête qu'en considérant les valeurs absolues.

La base peut varier entre les patients ambulatoires et hospitalisés, selon les réponses fournies par les sujets interrogés. En 2007-2008, ces derniers rapportent la présence d'au moins un pharmacien dans un secteur ambulatoire dans une proportion de 78 % au Canada c. 91 % au Québec et avec une moyenne de $3,0 \pm 2,6$ programmes officiels avec pharmaciens assignés au Canada c. $3,4 \pm 2,2$ au Québec. Ils rapportent la présence d'au moins un pharmacien dans un secteur d'hospitalisation dans une proportion de 83 % au Canada c. 83 % au Québec et avec une moyenne de $6,7 \pm 4,4$ programmes officiels avec pharmaciens assignés au Canada c. $4,9 \pm 3,3$ au Québec.

De façon presque systématique, on retrouve une présence plus limitée de pharmaciens dans un contexte clinique au Québec qu'au Canada, un phénomène qui n'est certainement pas étranger à la grave pénurie de pharmaciens. Des 17 programmes officiels de soins ambulatoires, la proportion de pharmaciens québécois assignés à un programme est inférieure à la moyenne canadienne dans tous les cas sauf en hématologie-oncologie, en diabète, en maladies rénales, en obstétrique-gynécologie, en réadaptation et à l'urgence. Des 18 programmes officiels de soins hospitalisés, la proportion de pharmaciens québécois assignés à un programme est inférieure à la moyenne canadienne dans tous les cas sauf en oncologie.

Le tableau V présente un profil des programmes officiels de soins aux patients avec présence de pharmaciens en clinique.

La pratique spécialisée inclut le droit de prescrire, en dépendance (p. ex. : comme le permettent les ordonnances collectives au Québec) ou en indépendance (p. ex. : comme la contraception orale d'urgence au Québec). L'APhC a publié en octobre 2009 un état des lieux en ce qui concerne le droit de prescrire des pharmaciens à travers le pays¹³⁴. Paradoxalement, le Québec, qui a longtemps fait l'envie de plusieurs provinces avec la reconnaissance donnée à « l'opinion pharmaceutique » et à la formation de 2^e cycle offerte en pratique pharmaceutique, se voit maintenant dépassé par plusieurs provinces qui reconnaissent des activités ou de nouvelles catégories de pharmaciens et qui reconnaissent aussi les techniciens en pharmacie en soutien à la pratique spécialisée.

En ce qui concerne le droit de prescrire, notre enquête vise à fournir des informations sur l'approbation locale du droit de prescrire à des pharmaciens. Au Québec, ce droit découle principalement de la mise en place d'ordonnances collectives, ce qui constitue un droit de prescrire en dépendance selon la définition proposée dans notre enquête. De façon générale, on note au Québec et au Canada des proportions similaires de sujets interrogés ayant un droit de prescrire indépendant ou dépendant, à l'exception au Québec du droit indépendant d'ajustement de doses plus élevées.

Tableau V : Profil des programmes de soins et de la présence de pharmaciens en soins aux patients en consultation externe/ambulatoire et aux patients hospitalisés – 2009-2010

Programmes officiels de soins	Proportion de sondés ayant un programme officiel de soins (n = 156)	Proportion de pharmaciens assignés aux programmes officiels de soins ambulatoires (base)				Proportion de pharmaciens assignés aux programmes officiels de soins des hospitalisés (base)			
		Tous au Canada	Qc 2009-2010 (base)	Qc 2007-2008 (base)	Profil	Tous	Qc 2009-2010 (base)	Qc 2007-2008 (base)	Profil
Soins palliatifs/cliniques de la douleur	72 %	14 %	4 % (25)	18 % (33)	☹	60 %	56 % (27)	43 % (35)	☺
Clinique de soins cardiovasculaires/de dyslipidémie	55 %	40 %	39 % (18)	57 % (23)	☹	81 %	50 % (18)	38 % (24)	☺
Unité de santé mentale	85 %	11 %	3 % (30)	13 % (39)	☹	57 %	36 % (31)	39 % (39)	☹
Unité de transplantation	19 %	59 %	57 % (7)	38 % (8)	☺	83 %	75 % (8)	27 % (8)	☺
Unité d'hématologie-oncologie	70 %	79 %	97 % (29)	95 % (43)	☺	72 %	76 % (29)	67 % (43)	☺
Unité d'hémo-anticoagulothérapie	48 %	63 %	50 % (20)	65 % (34)	☹	43 %	35 % (20)	38 % (32)	☹
Clinique du diabète	58 %	29 %	50 % (24)	56 % (41)	☹	20 %	12 % (25)	17 % (41)	☹
Unité d'inféctiologie/sida	37 %	57 %	50 % (12)	82 % (11)	☹	68 %	17 % (12)	73 % (11)	☹
Clinique de l'asthme/allergies	36 %	20 %	11 % (19)	18 % (22)	☹	27 %	11 % (19)	9 % (23)	☺
Unité de neurologie	32 %	9 %	0 % (13)	7 % (15)	☹	58 %	23 % (13)	21 % (14)	☺
Unité de gériatrie	69 %	22 %	7 % (27)	14 % (44)	☹	83 %	82 % (28)	82 % (45)	☺
Clinique de maladies rénales/unité de dialyse	60 %	71 %	73 % (22)	71 % (28)	☺	63 %	41 % (22)	39 % (28)	☺
Médecine générale	93 %	9 %	0 % (28)	0 % (39)	☺	76 %	52 % (29)	49 % (39)	☺
Chirurgie générale	91 %	15 %	7 % (29)	3 % (38)	☺	62 %	27 % (30)	26 % (38)	☺
Gynécologie/obstétrique	76 %	4 %	5 % (22)	0 % (36)	☺	49 %	13 % (23)	14 % (37)	☹
Services de réadaptation	54 %	4 %	17 % (12)	0 % (18)	☺	63 %	46 % (13)	33 % (18)	☺
Unité de soins intensifs pour adultes	88 %	NA	NA	NA	☺	82 %	73 % (30)	57 % (42)	☺
Unité de soins intensifs en pédiatrie / néonatalogie	51 %	NA	NA	NA	☺	79 %	67 % (9)	54 % (13)	☺
Salle d'urgence	91 %	60 %	74 % (34)	62 % (42)	☺	NA	NA	NA	☺

NA : non applicable; Qc : Québec; ☹ : situation similaire; ☹ : situation défavorable; ☺ : situation favorable

Soutien technique aux activités cliniques

Nous avons exploré pour la seconde fois cette année la participation du personnel technique à des activités de soutien du rôle clinique des pharmaciens. De façon générale, on voit que les interrogés québécois sont comparables au groupe canadien et qu'ils ont su tirer profit de l'intégration de techniciens aux activités cliniques, notamment par des activités dans le secteur de la distribution (liaison initiale de la pharmacie pour la solution des problèmes de distribution dans les unités de soins aux patients) et de soutien à des comités et à des processus.

Le tableau VI présente un profil des indicateurs de modèles de pratique, de droit de prescrire et de soutien technique aux activités cliniques.

Évolution des programmes de formation

Nul doute que les programmes de formation de 1^{er} et de 2^e cycle en pharmacie doivent poursuivre leur évolution pour répondre aux besoins de la population et des établissements de santé. En 2009, la SCPH a publié un document d'information sur le doctorat professionnel en pharmacie de 1^{er} cycle¹³⁵. Respectivement en 2009 et 2010,

Tableau VI : Profil des indicateurs de services cliniques et des activités d'enseignement – 2009-2010

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2007-08	Profil
Proportion de lits et de pharmaciens par modèle de pratique (n = 152)								
Évaluation de la prestation directe de soins								
Modèle centré sur la distribution	20 % 17 %	18 % 14 %	18 % 15 %	10 % 12 %	28 % 20 %	37 % 36 %	ND	☹
Modèle sans intégration de la distribution de médicaments et de la pratique clinique	5 % 6 %	3 % 5 %	3 % 4 %	0 % 0 %	12 % 14 %	8 % 7 %	ND	☺
Modèle avec intégration de la distribution et de la pratique clinique	62 % 63 %	70 % 70 %	75 % 78 %	72 % 71 %	38 % 43 %	45 % 43 %	ND	☺
Modèle centré sur la pratique clinique	13 % 14 %	9 % 10 %	4 % 4 %	17 % 16 %	22 % 23 %	11 % 14 %	ND	☺
Évaluation de la prestation de soins directs aux patients (n = 160) (% pharmaciens évalués) (n = 48)	31 % (60 %)	56 % (67 %)	34 % (54 %)	33 % (64 %)	11 % (52 %)	24 % (48 %)	22 % (47 %)	☹
Droit de prescrire des médicaments – proportion de réponses portant sur les patients hospitalisés/ambulateurs								
Évaluation de la prestation directe de soins								
Droit de prescrire des médicaments accordé à des pharmaciens (n = 159/159)	55 % 36 %	80 % 48 %	50 % 28 %	57 % 22 %	50 % 65 %	35 % 18 %	67 % ND	☺
Droit indépendant – tests de laboratoire (n = 86/56)	49 % 50 %	84 % 91 %	53 % 56 %	14 % 18 %	53 % 41 %	83 % 67 %	46 % ND	☺
Droit indépendant – ajustement de doses (n = 86/56)	42 % 43 %	74 % 82 %	67 % 89 %	14 % 18 %	24 % 18 %	67 % 33 %	24 % ND	☹
Droit indépendant – nouvelle ordonnance (n = 86/56)	21 % 16 %	26 % 0 %	53 % 89 %	3 % 0 %	18 % 5 %	17 % 0 %	9 % ND	☺
Droit dépendant – tests de laboratoire (n = 86/56)	57 % 52 %	53 % 55 %	33 % 33 %	86 % 73 %	47 % 50 %	17 % 33 %	58 % ND	☹
Droit dépendant – ajustement de doses (n = 86/56)	69 % 71 %	63 % 73 %	33 % 22 %	97 % 91 %	71 % 82 %	33 % 67 %	76 % ND	☺
Droit dépendant – nouvelle ordonnance (n = 86/56)	34 % 25 %	21 % 9 %	13 % 0 %	38 % 36 %	53 % 32 %	50 % 67 %	49 % ND	☹
Protocole/ordonnance collective approuvée pour les pharmaciens (n = 78)	6,0	11,9	1,5	3,9	6,2	2,6	4,9	☺

Tableau VI : Profil des indicateurs de services cliniques et des activités d'enseignement – 2009-2010 (suite)

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2007-08	Profil
Soutien du personnel technique aux activités cliniques								
Participation du personnel technique au soutien du pharmacien dans ses activités cliniques (n = 159)	71 %	64 %	59 %	71 %	85 %	77 %	71 %	☺
- à la distribution (n = 113)	90 %	81 %	95 %	89 %	97 %	85 %	83 %	☺
- en soutien au comité sur la prestation sécuritaire (n = 113)	38 %	13 %	32 %	67 %	21 %	39 %	34 %	☹
- en effectuant des anamnèses médicamenteuses à l'admission (n = 113) et au congé (n = 113)	52 % 7 %	25 % 0 %	26 % 0 %	53 % 8 %	69 % 7 %	85 % 23 %	46 % ND	☺
- en participant à des revues d'utilisation (n = 113)	29 %	6 %	16 %	47 %	21 %	46 %	17 %	☹
- en participant au monitoring de la pharmacothérapie (n = 113)	18 %	31 %	11 %	14 %	14 %	31 %	31 %	☹

C.-B. : Colombie-Britannique; ND : non disponible; ☺ : situation similaire; ☹ : situation défavorable; ☺ : situation favorable

l'APC et l'Association des facultés de pharmacie du Canada (et des doyens) ont donné leur soutien à la mise en place d'un programme de doctorat professionnel en pharmacie de 1^{er} cycle au plus tard en 2020¹³⁶. Au Québec, il faut souligner la première cohorte de diplômés Pharm.D. en juin 2011 à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, ayant achevé un programme de 1^{er} cycle qui repose sur une approche par compétences, soit six compétences transversales et trois compétences spécifiques à la profession. L'Université Laval lancera à l'automne 2011 la mise en place d'un programme de doctorat professionnel de 1^{er} cycle en pharmacie¹³⁷.

Évaluation de la pratique pharmaceutique

On reconnaît plus que jamais l'importance de la recherche évaluative portant sur les pratiques pharmaceutiques.

Depuis la dernière enquête, l'ACCP a publié quelques documents pivots sur l'importance de la recherche évaluative en pharmacie¹³⁸⁻¹⁴¹. Chisholm-Burns et coll. ont mené une revue systématique des retombées économiques de la présence des pharmaciens sur différents résultats de santé. Des 56 573 articles recensés, un total de 126 ont été retenus pour analyse. Les auteurs notent des résultats favorables de la présence pharmaceutique dans 20 études (16 %), des résultats mixtes dans 53 études (42 %), aucun effet dans 6 études (5 %) et des résultats non évaluables dans 47 études (37 %)¹⁴². Nkansah et coll. ont aussi évalué les retombées de la présence de pharmaciens en milieux ambulatoires¹⁴³. Quarante-trois (43) études ont été incluses dans leur analyse, et la plupart de ces études soutiennent le rôle du pharmacien dans la gestion de la médication, le conseil offert au patient ainsi

que dans son apport à l'éducation des professionnels de la santé.

Fait inquiétant, notre enquête révèle que la proportion d'interrogés québécois ayant procédé à l'évaluation de la prestation de soins directs aux patients est passée de 22 % au Canada en 2007-2008 à 11 % en 2009-2010.

Indicateurs de prestation sécuritaire

Landrigan et coll. ont publié en novembre 2010 le fruit d'une évaluation ayant pour objectif d'évaluer l'évolution du taux de complications liées aux soins médicaux pour 100 admissions par trimestre de 2002 à 2007 dans dix hôpitaux de la Caroline du Nord¹⁴⁴. Des 2341 admissions évaluées et 588 complications décrites, les auteurs n'ont noté aucune réduction statistiquement significative (taux de réduction de 0,99/année – intervalle de 0,94-1,04 – p = 0,61). Les auteurs concluent à l'absence de progrès quant à la réduction des erreurs médicales, malgré la publication du rapport *To Err is Human* et la mise en place de nombreuses mesures de prestation sécuritaire.

Dans le domaine de la prestation sécuritaire, on doit souligner le portail de prestation sécuritaire de l'ASHP, le site Medwatch de la FDA et la mise à jour du portail de ISMP¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Notons quelques publications canadiennes, notamment celles de Greenall et coll. sur les erreurs médicamenteuses en pédiatrie, celle portant sur le débat entourant l'utilisation de la couleur sur les étiquettes de médicaments, celle du cas d'une erreur évitée avec cyclophosphamide en oncologie, celle du cas d'une erreur fatale avec l'épinéphrine topique, celle du cas d'une confusion entre deux présentations de tacrolimus, soit Prograf^{MD} et Advagraf^{MD}¹⁴⁸⁻¹⁵².

Au Québec, Fidelman souligne dans l'édition du 11 février 2011 du journal *The Gazette*, l'absence de registre national des incidents et accidents, neuf ans après l'adoption du projet de loi 113¹⁵³. Depuis plusieurs années, les établissements de santé ont mis en place des registres locaux pour la recension des incidents/accidents (p. ex. : Ges-Risk^{MD}, Web SISSS, ou application locale, etc.). Les travaux destinés à l'implantation des registres régionaux et d'un registre national sont bien enclenchés. D'ailleurs, le registre national entrera en vigueur le 1^{er} avril 2011. À cette fin, l'ensemble des établissements de santé et de services sociaux du Québec ont achevé la saisie rétroactive, au 1^{er} avril 2009, des rapports d'incidents/accidents dans leur application afin d'alimenter la base de données communes.

En ce qui concerne la prestation sécuritaire de soins, on note une réduction des écarts entre la pratique au Québec et le reste du pays pour la plupart des indicateurs. Seize (16) participants québécois ont répondu à l'outil de l'ISMP-Canada. Malheureusement, la 2^e édition de cette autoévaluation multidisciplinaire n'est toujours pas disponible en français.

En tenant compte des pratiques organisationnelles requises et des tendances actuelles, les établissements de santé sont invités à normaliser les concentrations perfusables des médicaments nécessitant une grande vigilance (c.-à-d. *high alert medications*, soit héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, insuline, warfarine, vincristine, sulfate de magnésium, potassium, bloqueurs neuro-musculaires, etc.), à limiter le nombre de concentrations disponibles dans les réserves d'étagé, à retirer ces médicaments d'au moins 90 % des unités de soins, à favoriser une double vérification indépendante lors de la préparation et de l'administration des substances et à fournir des préparations prêtes à être administrées. Si les réponses des sondés québécois sont comparables à celles de leurs homologues du Canada, nous notons les observations suivantes : de façon générale, les établissements ont généralement normalisé et limité les concentrations disponibles dans une proportion de 80 % au minimum, mais ils ont centralisé la préparation (ou fourni des préparations prêtes à être administrées) et mis en place une double vérification dans 50 % des cas au maximum.

En tenant compte des pratiques organisationnelles requises et des tendances actuelles, les établissements de santé doivent mettre en place un bilan comparatif des médicaments (BCM). La campagne québécoise : « Ensemble, améliorons la prestation sécuritaire des soins de santé » est maintenant placée sous la responsabilité de l'Hôpital général juif¹⁵⁴. Des dix stratégies retenues, le BCM demeure encore la priorité (c.-à-d. stratégies n° 3 et n° 8). Dans l'enquête, le Québec accuse un retard quant à l'implantation du BCM à la plupart des étapes du transfert des patients. Notons la publication, en 2009, d'un guide sur le BCM par le groupe de travail sur le BCM de

l'A.P.E.S. Nous mentionnons quelques travaux publiés sur le sujet au Canada ou au Québec depuis la dernière enquête¹⁵⁵⁻¹⁵⁹. Le tableau VII présente un profil des indicateurs de prestation sécuritaire.

Où serez-vous en 2015?

L'ASHP et la SCPH ont adopté des versions similaires d'un plan stratégique fondé non seulement sur des données probantes et des bonnes pratiques mais intégrant des objectifs précis en termes d'organisation de la pratique et de résultats pour le patient^{160,161}. Il s'agit de six objectifs mesurables d'excellence de cette pratique en matière d'innocuité, d'efficacité et d'objectivité (données probantes) de l'utilisation de médicaments. Cette année, le comité éditorial de l'enquête canadienne a choisi d'évaluer l'état de la situation par rapport aux objectifs 2015 de la SCPH. Fait intéressant, parmi les modifications apportées au plan en mai 2008, on doit souligner un objectif qui vise à ce que 100 % des nouveaux pharmaciens embauchés en établissement de santé soient détenteurs d'une résidence en pharmacie hospitalière (l'équivalent du programme de maîtrise en pratique pharmaceutique au Québec). Cet objectif rappelle l'importance d'avoir des pharmaciens spécialistes au sein des établissements de santé.

Les sujets interrogés étaient invités à coter chaque objectif en précisant le degré d'atteinte selon l'échelle utilisée dans la vision 2015. La conformité des interrogés québécois est inférieure à celle de leurs homologues canadiens pour les buts n° 1 (accroître le degré d'intervention des pharmaciens auprès de chaque patient hospitalisé afin d'assurer une utilisation optimale des médicaments), n° 3 (étendre l'application du principe des décisions fondées sur les preuves à la pratique clinique quotidienne des pharmaciens des établissements de santé dans le but d'améliorer la pharmacothérapie), n° 5 (étendre l'application efficace des technologies aux départements de pharmacie des établissements de santé pour améliorer l'utilisation sécuritaire des médicaments) et n° 6 (accroître le degré d'intervention des départements de pharmacie des établissements de santé dans la mise en œuvre d'initiatives de santé publique). À noter qu'il existe des différences entre certains termes utilisés par la SCPH et ceux contenus dans cet article, étant donné l'intégrité terminologique recherchée par rapport à l'ensemble des sections et données discutées dans cet article.

Autres sections

L'enquête comporte aussi une section spécifique destinée aux analyses comparatives et aux ratios par groupe de patients. De plus, l'édition de 2009-2010 s'intéresse à la thématique de l'évaluation des pratiques en regroupant différents indicateurs pour décrire l'état de la pratique. Nous référons le lecteur au rapport canadien en version originale anglaise et en version française.

Tableau VII : Profil des indicateurs de la prestation sécuritaire – 2009-2010

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2007-08	Profil
Stratégies de prestation sécuritaires								
Votre établissement a procédé dans le dernier exercice à au moins une analyse prospective de la prestation sécuritaire des médicaments (n = 158) et si oui, actions correctrices (n = 75)	48 % 81 %	68 % 35 %	41 % 100 %	58 % 100 %	29 % 80 %	41 % 86 %	34 % ND	☹
Votre établissement a procédé dans le dernier exercice à au moins une analyse des causes souches en prestation sécuritaire des médicaments (n = 158) et si oui, actions correctrices (n = 95)	61 % 98 %	72 % 100 %	66 % 95 %	65 % 100 %	51 % 94 %	41 % 100 %	51 % ND	☹
Votre établissement a répondu à un questionnaire d'autoévaluation de la sécurité du circuit du médicament (n = 159)	76 %	80 %	88 %	94 %	46 %	59 %	35 %	☹
Les allergies du patient sont connues avant qu'une ordonnance ne soit exécutée par la pharmacie (< 90 % / ≥ 90 % / non) (n = 159)	79 % 20 % 1 %	100 % 0 % 0 %	78 % 16 % 6 %	86 % 14 % 0 %	62 % 38 % 0 %	59 % 41 % 0 %	ND 79 % ND	☹
Il y a une liste d'abréviations dangereuses qui ne sont pas acceptées dans l'établissement (n = 160)	87 %	56 %	97 %	100 %	77 %	94 %	42 %	☹
Il y a une politique qui exige deux éléments d'identification des patients, qui ne doivent jamais être le numéro de chambre et le lit et qui sont vérifiés avant que les médicaments ne soient administrés (n = 157)	91 %	83 %	84 %	100 %	91 %	88 %	47 %	☺
L'établissement a recours à la mise en majuscule (Tall Man Lettering) pour réduire les erreurs dues à des confusions pour l'étiquetage des produits pharmaceutiques ayant des appellations qui se ressemblent								
Recours au Tall Man Lettering (n = 58)	70 %	92 %	81 %	86 %	20 %	71 %	58 %	☹
Système d'information en pharmacie (n = 108)	80 %	86 %	60 %	81 %	100 %	92 %	72 %	☺
Étiquettes apposées par la pharmacie (n = 108)	87 %	91 %	76 %	91 %	86 %	92 %	74 %	☺
Conditionnement de doses unitaires en pharmacie (n = 108)	82 %	91 %	76 %	83 %	57 %	83 %	73 %	☹
Feuille d'administration des médicaments (n = 108)	58 %	91 %	40 %	50 %	57 %	67 %	50 %	☺
Étiquettes de rangement à la pharmacie (n = 108)	58 %	73 %	64 %	55 %	29 %	50 %	49 %	☹
Étiquettes de rangement dans les salles de médicaments (n = 108)	38 %	68 %	24 %	31 %	29 %	42 %	19 %	☹

Tableau VII : Profil des indicateurs de la prestation sécuritaire – 2009-2010 (suite)

Indicateurs	Canada	C.-B.	Prairies	Ontario	Québec	Provinces atlantiques	Québec 2007-08	Profil
Il y a un mécanisme officiel d'examen et d'approbation des éléments suivants (n = 154)								
Bloc d'ordonnances des médecins	64 %	92 %	57 %	61 %	63 %	47 %	63 %	☺
Ordonnances préimprimées	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	☺
Tableaux et schémas de dosages pour les infusions/perfusions	88 %	96 %	82 %	92 %	86 %	80 %	80 %	☺
Bilan comparatif des médicaments								
L'établissement participe à l'initiative du bilan comparatif des médicaments dans le cadre de la campagne « Des soins de santé plus sécuritaires » (n = 155) et y soumet ses données (n = 125)	81 % 68 %	83 % 85 %	87 % 59 %	83 % 60 %	69 % 67 %	82 % 86 %	40 % ND	☹
Il existe un mécanisme officiel où on obtient une liste complète et fidèle des médicaments que prend chaque patient (chez tous les patients/chez certains patients) lorsque...								
Le patient se présente à la salle d'urgence (n = 159)	27 % 49 %	17 % 50 %	44 % 28 %	24 % 47 %	29 % 66 %	18 % 59 %	ND ND	☺
Lors de la visite à la salle d'urgence, cette liste est utilisée pour rédiger une ordonnance (n = 108)	20 % 69 %	19 % 75 %	25 % 50 %	25 % 66 %	15 % 78 %	15 % 77 %	ND ND	☹
Le patient est admis (n = 160)	57 % 31 %	68 % 8 %	66 % 28 %	61 % 31 %	34 % 51 %	59 % 29 %	ND ND	☹
Lorsque le patient est admis, cette liste est utilisée pour rédiger une ordonnance (n = 134)	45 % 51 %	26 % 74 %	47 % 43 %	60 % 38 %	20 % 76 %	60 % 33 %	ND ND	☹
Le patient est transféré (n = 159)	31 % 38 %	20 % 56 %	23 % 26 %	51 % 35 %	29 % 40 %	6 % 35 %	ND ND	☺
Lorsque le patient est transféré, cette liste est utilisée pour rédiger une ordonnance (n = 102)	35 % 48 %	22 % 6 %	19 % 63 %	50 % 48 %	20 % 80 %	67 % 33 %	ND ND	☹
Le patient a son congé (n = 160)	20 % 51 %	12 % 56 %	19 % 34 %	27 % 55 %	17 % 63 %	18 % 41 %	ND ND	☺
Lorsque le patient a son congé, cette liste est utilisée pour rédiger une ordonnance (n = 108)	24 % 59 %	18 % 12 %	18 % 65 %	33 % 63 %	8 % 88 %	50 % 50 %	ND ND	☹
La personne responsable de remettre le bilan comparatif des médicaments au professionnel médical qui suit le patient lors de son congé d'hôpital est... (n = 102)								
Pharmacien	25 %	0 %	40 %	20 %	50 %	10 %	ND	☺
Médecin	29 %	12 %	0 %	45 %	40 %	20 %	ND	☺
Infirmière	33 %	24 %	60 %	33 %	5 %	70 %	ND	☺
Autre	13 %	65 %	0 %	3 %	5 %	0 %	ND	☹

C.-B. : Colombie-Britannique; ND : non disponible; ☺ : situation similaire; ☹ : situation défavorable; ☺ : situation favorable

Conclusion

Il s'agit de la cinquième synthèse québécoise de la perspective de la pharmacie hospitalière au Canada. Elle a permis de présenter les faits saillants de la 18^e édition du rapport de 2009-2010 et les différences observées entre la pratique québécoise et celle de l'ensemble du Canada. Cette synthèse met en contexte ces résultats dans le cadre des événements ayant marqué l'actualité dans le domaine de la santé au Québec. L'enquête de 2009-2010 met en évidence la réduction des écarts concernant le circuit du médicament au Québec, une réduction qui n'est pas étrangère à l'implantation de la première phase du projet SARDM. Toutefois, en ce qui concerne les ressources humaines, la pénurie de pharmaciens hospitaliers québécois, qui est la plus élevée du Canada, demeure très préoccupante.

Déclaration des auteurs

Patricia Lefebvre déclare être consultante pour Eli Lilly. Les autres auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussièrès

Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4820

Courriel : jf.bussieres@umontreal.ca

Références

1. Hall K, Bussièrès JF, Babich M, Lefebvre P, Harding J, McGregor P et coll. Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière. [en ligne] <http://www.lillyhospitalsurvey.ca> (site visité le 7 mars 2011).
2. Association canadienne des institutions de santé universitaires du Canada. [en ligne] <http://www.acisu.org> (site visité le 7 mars 2011).
3. Réseaux universitaires de santé. [en ligne] http://www.msss.gouv.qc.ca/statistiques/atlas/atlas/index.php?id_carte=86 (site visité le 7 mars 2011).
4. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Liste des établissements de santé. [en ligne] <http://www.msss.gouv.qc.ca/reseau/rls> (site visité le 7 mars 2011).
5. Agrément Canada. Gestion des médicaments. [en ligne] <http://www.accreditation.ca/fr/content.aspx?pageid=285&rdr=true&LangType=3084> (site visité le 19 février 2011).
6. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Publications officielles. [en ligne] http://www.cshp.ca/productsServices/officialPublications/home_f.asp (site visité le 19 février 2011).
7. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Communiqué - Pharmacie hospitalière et pharmacie privée : un écart de rémunération insoutenable et répulsif. [en ligne] <http://www.apesquebec.org/app/wa/mediaEntry?mediaEntryId=3284> (site visité le 19 février 2011).
8. Lemay C. État de la situation : dépenses en médicaments au Québec, comparaison canadienne et internationale. [en ligne] <http://www.consommateur.qc.ca/union-des-consommateurs/docu/sante/21oct/UC21oct2010-ICIS-%20portraitconsommationmx.pdf> (site visité le 19 février 2011).
9. Chiveri A, Lebel D, Bussièrès JF. Perspective des ruptures d'approvisionnement de médicaments 2006-2010. Communication affichée. Professional Practice Conference. Canadian Society of Hospital Pharmacists. Toronto, ON. Feb 2011.
10. Lessard D. Dossier santé Québec : pas de réseau informatisé avant 2015. [en ligne] <http://www.cyberpresse.ca/actualites/quebec-canada/sante/2010/10/29/01-4337670-dossier-sante-quebec-pas-de-reseau-informatise-avant-2015.php> (site visité le 19 février 2011).
11. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Entrée en vigueur du décret 6-2011. [en ligne] <http://inssss.qc.ca/> (site visité le 19 février 2011).

12. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste de médicaments-établissements. [en ligne] http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/resant/list-med/listmed_etablissement.shtml (site visité le 19 février 2011).
13. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Le ministre Yves Bolduc annonce la gratuité des traitements offerts aux patients atteints de dégénérescence maculaire. [en ligne] <http://communiqués.gouv.qc.ca/gouvqc/communiqués/GPQF/Fevrier2011/08/c8937.html> (site visité le 19 février 2011).
14. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Normes et pratiques de gestion. [en ligne] <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/listNum?OpenView> (site visité le 7 mars 2011).
15. Ordre des pharmaciens du Québec. Standards de pratique. [en ligne] http://www.opq.org/fr/media/docs/2982_standards-pratique_opq_web.pdf (site visité le 19 février 2011).
16. Finance Québec. Consultations prébudgétaires 2011-2012. La protection des acquis en santé. [en ligne] <http://consultations.finances.gouv.qc.ca/fr/jem-informe/?gclid=CPbFn6fdIKcCFac65QodPjU4cA> (site visité le 19 février 2011).
17. Agrément Canada – Qmentum. [en ligne] <http://www.accreditation.ca/programmes-d-agrements/qmentum/> (site visité le 19 février 2011).
18. Alemanni J, Brisseau L, Vaillancourt R, Rocheleau L, Lebel D, Bussièrès JF. A pilot comparative study of the clarity and assessability of Accreditation Canada and Joint Commission's Drug Management Standard Can J Hosp Pharm 2011;64.
19. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Systèmes automatisés en pharmacie - Plan d'action. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/t/documentation/2005/05-719-02> (site visité le 25 octobre 2008).
20. Duong V. SARDM Phase 2. Rencontre Agence-établissements. Présenté le 5 octobre 2010, Montréal. Qc.
21. Agence de la santé de Montréal. Cadre ministériel SARDM. [en ligne] http://www.emplois.santemontreal.qc.ca/INFOCA/CA2010-12_08.8SARDM.pdf (site visité le 19 février 2011).
22. Santé et services sociaux. Dossier de santé. [en ligne] <http://www.dossierdesante.gouv.qc.ca/> (site visité le 19 février 2011).
23. Santé et services sociaux. Dossier de santé – Points de service participants. [en ligne] http://www.dossierdesante.gouv.qc.ca/fr_experimentation_participants.phtml (site visité le 19 février 2011).
24. TVA Nouvelles. Dossier de santé – Encore des délais. [en ligne] <http://tva-nouvelles.ca/lcn/infos/national/archives/2011/01/20110113-122849.html> (site visité le 19 février 2011).
25. Telus. Dossier de santé électronique. [en ligne] http://telussante.com/fr/solutions/electronic_health_records/hospital_ehr.aspx (site visité le 19 février 2011).
26. American Society of Health-System Pharmacists. Informatics and technology – Practice resources. [en ligne] <http://www.ashp.org/Import/MEMBER-CENTER/Sections/SectionofPharmacyInformaticsandTechnology/Resources.aspx> (site visité le 24 octobre 2008).
27. Brisseau L, Lebel D, Bussièrès JF. Étude pilote sur le contenu du dossier pharmacologique en établissement de santé. Pharmacien hospitalier et clinicien 2011;64 (sous presse).
28. Brisseau L, Lebel D, Bussièrès JF. Are we ready to share data from pharmacy information systems to electronic health record? Can J Hosp Pharm 2011;64 (sous presse).
29. Ordre des pharmaciens du Québec. Normes 2010.01 et 2010.01.01. [en ligne] http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/normes_2010_01_2010-01-01.pdf (site visité le 19 février 2011).
30. Ordre des pharmaciens du Québec. Nouvelles pratiques en pharmacie – L'interaction 2008, décembre, page 1.
31. Santé Canada. POL0051. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compl-conform/gmp-bpf/docs/pol_0051-let-fra.php (site visité le 19 février 2011).
32. Ordre des pharmaciens du Québec. Conditions requises pour la préparation de produits stériles en pharmacie. [en ligne] http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/502_100_produits_steriles_conditions_requises_2010-05-05.pdf (site visité le 19 février 2011).
33. National Institute for Occupational Safety and Health – NIOSH Alert. [en ligne] <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/> (site visité le 19 février 2011).
34. Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales. Guide de prévention – Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. [en ligne] http://www.asstas.qc.ca/publications/publications-specialisees/guides-de-prevention_guide-de-prevention-manipulation-securitaire-des-medicaments-dangereux.html (site visité le 23 février 2011).
35. Bussièrès JF, Gagnon K, Bédard G, Gallant P, Barret P. Enquête québécoise sur la préparation et l'administration de médicaments dangereux incluant les cytotoxiques. Pharmactuel 2007;40:37-42.
36. Touzin K, Bussièrès JF, Langlois E, Lefebvre M, Gallant C. Cyclophosphamide contamination observed on the external surface of drug vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. Ann Occup Hyg 2008;52:765-71.
37. Touzin K, Bussièrès JF, Langlois E, Lefebvre M, Métra A. Pilot Study Comparing the Efficacy of Two Cleaning Techniques in Reducing Environmental Contamination with Cyclophosphamide. Ann Occup Hyg 2010;54:351-9.
38. Touzin K, Bussièrès JF, Lefebvre M. Interprétation de la contamination de médicaments dangereux – Mise à jour 2010. Bull Inf Tox 2010;26:18-32.
39. Bussièrès JF, Tanguay C, Souldard A, Langlois E, Lefebvre M, Langlois É. Étude pilote sur la surveillance environnementale en pharmacie communautaire. Bull Inf Tox 2010;26:15-20.
40. Food and drug administration. FDA Rule Requires Bar Codes on Drugs and Blood to Help Reduce Errors. [en ligne] <http://www.fda.gov/oc/initiatives/barcode-sadr/default.htm> (site visité le 23 octobre 2008).

41. Cina JL, Gandhi TK, Churchill W, Fanikos J, McCrear M, Mitton P et coll. How many hospital pharmacy medication dispensing errors go undetected? *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2006;32:73-80.
42. Maviglia SM, Yoo JY, Franz C, Featherstone E, Churchill W, Bates DW et coll. Cost-benefit analysis of a hospital pharmacy bar code solution. *Arch Intern Med* 2007;167:788-94.
43. Poon EG, Cina JL, Churchill W, Patel N, Featherstone E, Rothschild JM et coll. Medication dispensing errors and potential adverse drug events before and after implementing bar code technology in the pharmacy. *Ann Intern Med* 2006;145:426-34.
44. Anonymous. Study shows efficacy of bar-code usage. *Healthcare Benchmarks Qual Improv* 2007;14:7-8.
45. Cochran GL, Jones KJ, Brockman J, Skinner A, Hicks RW. Errors prevented by and associated with bar-code medication administration systems. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007;33:293-301, 245.
46. ISMP Canada. Projet canadien de codage à barres des produits pharmaceutiques. [en ligne] http://www.ismp-canada.org/fr/codage_barres/index.htm (site visité le 20 février 2011).
47. ISMP Canada. Canadian pharmaceutical Bar Coding Project. Joint Technical Statement. [en ligne] http://www.ismp-canada.org/barcoding/download/CanPharmBarcode_JointTechnicalStatement.pdf (site visité le 23 février 2011).
48. Bussières JF, Lebel D. Are you GS1 conform? A one hospital experience. *Can J Hosp Pharm* 2010;63:333-4.
49. Brisseau L, Chiveri A, Lebel D, Bussières JF. A pilot study about barcodes in Canadian hospitals. *Can J Hosp Pharm* 2011 (sous presse).
50. Alemanni J, Bussières JF, Genest C, Pelchat V. Profil de l'utilisation de chariots de médicaments en courte durée et perspective sur leur utilisation optimale. *Pharmactuel* 2010;43:108-16.
51. Institute for safe medication practices. Medication Safety Self Assessment-MD for Automated Dispensing Cabinets. Toronto (ON). [en ligne] <http://www.ismp.org/selfassessments/ADC/Survey.pdf>. (site visité le 21 février 2011).
52. Brisseau L, Bussières JF, Lebel D, Fortin S. Implementation of automated decentralized cabinets using IMSP Guidelines. *Can J Hosp Pharm* 2011 (sous presse).
53. Côté J, Nguyen C, Lebel D, Brisseau L, Caron E, Fortin S, et coll.. Projet AMELIE – Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité : un modèle pour évaluer le circuit du médicament à l'étage. CSHP – Professional Practice Conference, Toronto, ON, février 2010.
54. American Society of Health-System Pharmacists. PPMI. [en ligne] <http://www.ashp.org/ppmi> (site visité le 20 février 2011).
55. American Society of Health-System Pharmacists. 2015 Initiative. [en ligne] <http://www.ashp.org/Import/PRACTICEANDPOLICY/2015Initiative.aspx> (site visité le 20 février 2011).
56. Canadian Society of Hospital Pharmacists. 2015. [en ligne] http://www.cshp.ca/programs/cshp2015/index_e.asp (site visité le 20 février 2011).
57. Association des pharmaciens du Canada. Plan directeur pour la pharmacie. [en ligne] http://www.pharmacists.ca/content/about_cpha/whats_happening/cpha_in_action/blueprint.cfm (site visité le 20 février 2011).
58. Aller de l'avant. Les futures ressources humaines en pharmacie. [en ligne] <http://www.pharmacyhr.ca/Index.html> (site visité le 20 février 2011).
59. European Association of Hospital Pharmacists. EAHP survey on status of hospital pharmacy specialization in Europe. [en ligne] <http://www.eahp.eu/News/Our-News/EAHP-survey-on-status-of-hospital-pharmacy-specialisation-in-the-Europe> (site visité le 20 janvier 2011).
60. Maddux MS (ACCP), Manasse HR (AHSP) ACCP-ASHP Joint Letter to BPS. [en ligne] <http://www.accp.com/docs/misc/LetterToBPS.pdf> (site visité le 20 janvier 2011).
61. Finley RS. Response to ASHP-ACCP. [en ligne] <http://www.accp.com/docs/misc/BPSresponse.pdf> (site visité le 20 janvier 2011).
62. Board of pharmaceutical Specialties. Find a board certified pharmacist. [en ligne] http://www.bpsweb.org/resources/find_bcp.cfm (site visité le 20 février 2011).
63. Yuksel N, Eberhart G, Bungard TJ. Prescribing by pharmacists in Alberta. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:2124-32.
64. Knapp KK, Shah BM, Kim HB, Tran H. Visions for required postgraduate year 1 residency training by 2020: a comparison of actual versus projected expansion. *Pharmacotherapy* 2009;29:1030-8.
65. Murphy JE. Predicting the supply of pharmacy residencies. *Pharmacotherapy* 2009;29:1014-6.
66. Saseen JJ, Grady SE, Hansen LB, Hodges BM, Kovacs SJ, Martinez LD, et coll.. Future clinical pharmacy practitioners should be board-certified specialists. *Pharmacotherapy* 2006;26:1816-25.
67. Ordre des pharmaciens du Québec. Mémoire soutenant le développement de spécialités en pharmacie. Mars 2007.
68. Ordre des pharmaciens du Québec. Dossier des spécialités : mise à jour. L'Interaction 2009; mars : 1.
69. Ordre des pharmaciens du Québec. Projet de règlement sur les normes d'équivalence de diplôme et de la formation aux fins de la délivrance d'un permis ou d'un certificat de spécialiste de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Novembre 2007.
70. Ordre des pharmaciens du Québec. Projet de règlement modifiant le règlement sur les conditions et modalités de délivrance des permis de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Novembre 2007.
71. Bussières JF, Moreau P, Perreault M, Grégoire JP, Lefebvre J. Complément d'information #1 au Mémoire soutenant le développement de spécialités en pharmacie. 19 novembre 2008.
72. Bussières JF. Complément d'information #2 au Mémoire soutenant le développement de spécialités en pharmacie. 25 novembre 2008.
73. Lamarre D. Un demi-siècle pour l'A.P.E.S. [en ligne] http://www.opq.org/fr/services_membres/interaction/actualites/233 (site visité le 20 janvier 2011).
74. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Congrès annuel. Avons-nous tous les morceaux. Janvier 2011.
75. Collège des médecins du Québec. Nouvelles spécialités reconnues au Québec. [en ligne] <http://www.cmq.org/MedecinsMembres/DossierMembreFormulaire/NouvSpecialites/ListeSpec.aspx> (site visité le 20 février 2011).
76. Ordre des infirmiers et infirmiers du Québec. IPS. [en ligne] <http://184.107.62.238/pratique-infirmiere/spcialites/infirmiere-praticienne-specialisee-au-quebec/role-et-modalite> (site visité le 20 février 2011).
77. Radio-Canada. La formation remise en question. [en ligne] <http://www.radio-canada.ca/regions/Quebec/2011/01/20/004-infirmieres-specialisees-formation.shtml> (site visité le 21 janvier 2011).
78. Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux. Création de 500 postes d'infirmières praticiennes spécialisées en soins de première ligne. [en ligne] http://www.aqesss.qc.ca/1663/Archives_2010. aqesss (site visité le 20 janvier 2011).
79. Ordre des infirmières et des infirmiers du Québec. Les infirmières praticiennes spécialisées : un rôle à propulser, une intégration à accélérer. Mémoire. Adopté par le conseil d'administration de l'OIIQ le 23 avril 2009. [en ligne] http://www.oiiq.org/uploads/publications/memoires/IPS_Memoire.pdf (site visité le 22 janvier 2011).
80. Dulude S, Larouche C. L'intégration des IPS de première ligne et des candidates. Des clarifications s'imposent. *Le Médecin du Québec* 2011;46(1):83-5. [en ligne] http://www.fmqo.org/Lists/FMQODocumentLibrary/fr/Le%20M decin%20du%20Qu bec/Archives/2010%20-%202010/2011/MQ-01-2011/083-085Droitaubut0111_v2.pdf (site visité le 22 janvier 2011).
81. Collège des médecins du Québec – Ordre des infirmières et des infirmiers du Québec. Soins de première ligne.  tendue des activités médicales exercées par l'infirmière praticienne spécialisée en première ligne. 2008. [en ligne] http://www.cmq.org/fr/MedecinsMembres/Profil/Commun/AProposOrdre/Publications/~media/5A2EBBAF2230420394C36E2FA9D24951.ashx?sc_lang=fr-CA (site visité le 22 janvier 2011).
82. Pharmacy Technician Certification Board. [en ligne] <http://www.ptcb.org> (site visité le 7 mars 2011).
83. PEBC. Website for pharmacy technicians. [en ligne] <http://www.pebc.ca/PharmacyTechnicians/index.html> (site visité le 20 février 2011).
84. Ontario College of Pharmacists. Ontario first to regulate pharmacy technicians. [en ligne] <http://www.ocpinfo.com/client/ocp/OCPhome.nsf/web/Ontario+first+in+Canada+to+Regulate+Pharmacy+Technicians> (site visité le 20 février 2011).
85. Association québécoise des assistants-techniques en pharmacie – secteur public et privé. Formation. [en ligne] http://www.aqatp.ca/aqatp/index_f.asp?DetailID=1248 (site visité le 20 février 2011).
86. ICIS. Pharmacists in Canada, 2009. [en ligne] http://secure.cihi.ca/cihiweb/products/Pharmacists_Report_112010_Eng.pdf (site visité le 20 février 2011).
87. Institut canadien d'information sur la santé – Les soins de santé au Canada [en ligne] http://secure.cihi.ca/cihiweb/dispPage.jsp?cw_page=PG_1472_F&cw_topic=1472&cw_rel=AR_43_F#full (site visité le 25 octobre 2008).
88. Ipsos Reid. A matter of trust. [en ligne] <http://www.blueprintforpharmacy.ca/Articles/Eng/120.pdf> (site visité le 20 février 2011).
89. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Communiqué. Un écart de rémunération insoutenable et répulsif. [en ligne] <http://www.apesquebec.org/app/wa/mediaEntry?mediaEntryId=3284> (site visité le 20 février 2011).
90. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Circulaire 2009-013. [en ligne] [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/1f71b4b2831203278525656b0004f8bf/f8924cb81971a29185257584006b71b3/\\$FILE/ATTI-RH3N/2009-013%20\(10-03-18\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/1f71b4b2831203278525656b0004f8bf/f8924cb81971a29185257584006b71b3/$FILE/ATTI-RH3N/2009-013%20(10-03-18).pdf) (site visité le 20 février 2011).
91. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec.  quit  salariale. 2  affichage. [en ligne] <http://www.apesquebec.org/page?a=884&lang=fr-CA> (site visité le 20 février 2011).
92. Institut canadien d'information sur la santé. Dépenses en médicaments au Canada, de 1985 à 2009. [en ligne] http://secure.cihi.ca/cihiweb/products/dex_1985_to_2009_f.pdf (site visité le 19 février 2011).
93. Lessard D. Le vérificateur général demande plus de transparence de Québec. [en ligne] <http://www.cyberpresse.ca/actualites/quebec-canada/politique-quebecoise/201102/17/01-4371423-le-verificateur-general-demande-plus-de-transparence-a-quebec.php> (site visité le 19 février 2011).
94. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Comptes de la santé 2008-2009 à 2010-2011. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2010-10-614-01.pdf> (site visité le 19 février 2011).
95. Conseil du Trésor. Québec. Dépenses publiques – des choix responsables. [en ligne] http://www.tresor.gouv.qc.ca/fileadmin/PDF/budget_depenses/10-11/Plan_d_action_FR.pdf (site visité le 19 février 2011).
96. Health Pro. [en ligne] <http://www.healthprocanada.com> (site visité le 26 mai 2011).
97. Medbuy Canada. [en ligne] <http://www.medbuy.ca/> (site visité le 7 mars 2011).
98. Québec. Gain de productivité de 730 millions de dollars. [en ligne] <http://communiqués.gouv.qc.ca/gouvqc/communiqués/GPQF/Decembre2010/09/c3979.html> (site visité le 20 février 2011).
99. Bussières JF, Lussier-Labelle F, Labelle B. Perspectives sur les achats groupés de médicaments en établissement de santé. *Rupture* 2005;10:56-72.
100. Publications Québec. Loi sur les contrats des organismes publics. L.R.Q. chapitre C-65.1. [en ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/C_65_1/C65_1.html (site visité le 20 février 2011).

101. Secrétariat du Conseil du trésor. Info-marché. [en ligne] <http://www.tresor.gouv.qc.ca/fr/faire-affaire-avec-letat/info-marches-publics/> (site visité le 20 février 2011).
102. Association québécoise en logistique et en approvisionnement du secteur de la santé. [en ligne] <http://www.aqla.org> (site visité le 7 mars 2011).
103. APHA. Senate bill addresses drug shortage. [en ligne] http://www.pharmacist.com/AM/Template.cfm?Section=Health_Care_Reform&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=25381 (site visité le 20 février 2011).
104. American Society of Health-System Pharmacists. Drug Shortages. [en ligne] <http://www.ashp.org/drugshortages> (site visité le 7 mars 2011).
105. CPhA. Drug shortages. [en ligne] http://www.pharmacists.ca/content/hcp/resource_centre/practice_resources/pdf/Drug_20Shortages_Sept2010.pdf (site visité le 20 février 2011).
106. Canadian Press. Post Drug Shortages, health critic says. [en ligne] <http://www.cbc.ca/news/health/story/2010/12/17/drug-shortages-list.html> (site visité le 20 février 2011).
107. Canadian Press. Pharmacists report drug shortages. [en ligne] <http://www.cbc.ca/news/health/story/2010/12/16/drug-shortages.html> (site visité le 20 février 2011).
108. Weeks C. The drug shortage hits home. [en ligne] <http://www.theglobeandmail.com/life/health/the-drug-shortage-hits-home/article1886802/> (site visité le 20 février 2011).
109. Duchaine G. Pénurie de médicaments : les hôpitaux au bord de la crise. [en ligne] <http://ruefrontenac.com/nouvelles-generales/sante/27086-medicaments-penurie-sante> (site visité le 20 février 2011).
110. Vendredi PM. Site de ruptures d'approvisionnements de médicaments. [en ligne] <http://vendredipm.wordpress.com> (site visité le 7 mars 2011).
111. Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux. Produits – SOFI-SIAP. [en ligne] <http://www.aqesss.qc.ca/423/Produits.aqesss> (site visité le 23 octobre 2008).
112. Simoncelli ME, Bussièrès JF, Lebel D, Malo L, Lachaine J. Évaluation pilote de la validité des données relatives au coût des médicaments par épisode de soins. *Pharmactuel* 2009;42:13-21.
113. American College of Clinical Pharmacy. The Definition of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2008;28:16-17.
114. ACCP white paper. Blair MM, Freitag RT, Keller DL, Kiser TH, Marrs JC, Somma McGivney M, et coll. Proposed revision of the existing specialty and specialist certification framework for pharmacy practitioners. *Pharmacotherapy* 2009;29:3e-13e.
115. ACCP Position statement. Pharmacy residency (PGY1) equivalency. *Pharmacotherapy* 2009;29:1493-4.
116. ACCP White paper. Smith KM, Sorensen T, Connor KA, Dobesh PP, Hoehns JD, Marcus KB, et coll. Value of conducting pharmacy residency training – the organizational perspective. *Pharmacotherapy* 2010;30:490e-510e.
117. ACCP white paper. Lee Page II R, Hume AL, Trujillo JM, Leader WG, Vardey O, Neuhauser MM, et coll. Interprofessional education: principles and application. A framework for clinical pharmacy. *Pharmacotherapy* 2009;29:145e-164e.
118. ACCP student commentary. Tenets of professionalism for pharmacy students. *Pharmacotherapy* 2009;29:757-9.
119. American College of Clinical Pharmacy. Integration of Pharmacists' Clinical Services in the Patient-Centered Primary Care Medical Home. [en ligne] <http://www.accp.com/docs/positions/misc/IntegrationPharmacistClinical-ServicesPCMHModel3-09.pdf> (site visité le 20 février 2011).
120. Menighan TE et al. American Medical Association (AMA) Scope of practice data series: pharmacists. [en ligne] http://www.accp.com/docs/positions/commentaries/AMA_20Scope_20of_20Practice_20Response_20Letter_20Final_20Joint_20Pharmacy_20Organization_20Letter.pdf (site visité le 20 février 2011).
121. Manasse HR. ASHP Comments on AMA Scope of practice data series – compendium on pharmacists. [en ligne] <http://www.ashp.org/DocLibrary/News/NewsCapASHPlettertoAMAScopeofPractice032510.aspx> (site visité le 20 février 2011).
122. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Monitoring and patient education-2009. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:542-58.
123. Pedersen C, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP National survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing – 2007. *Am J Health-Syst Pharm* 2008;65:827-43.
124. Canadian Society of Health-System Pharmacists. Guidelines on Drug Information. [en ligne] http://www.cshp.ca/productsServices/officialPublications/type_e.asp (site visité le 20 février 2011).
125. Canadian Society of Health-System Pharmacists. Guidelines. Journal club. [en ligne] http://www.cshp.ca/productsServices/officialPublications/type_e.asp (site visité le 20 février 2011).
126. Canadian Society of Health-System Pharmacists. Information paper. Hospital pharmacists: information paper on direct patient care and beyond. [en ligne] http://www.cshp.ca/productsServices/officialPublications/type_e.asp (site visité le 20 février 2011).
127. Brisseau L, Bussièrès JF, Bois D, Vallée M, Racine MC, Bonnici A. Réflexions sur la hiérarchisation des services, des soins, de l'enseignement, de la recherche et de la gestion en pharmacie hospitalière. *Int J Pharm Pract* (sous presse).
128. Gizzi LA, Slain D, Hare JT, Sager R, Briggs F 3rd, Palmer CH. Assessment of a safety enhancement to the hospital medication reconciliation process for elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:127-35.
129. Bussièrès JF, Tollec S, Martin B, Malo J, Tardif L, Thibault M. Démarche pour la mise à niveau d'un secteur de soins pharmaceutiques : le cas de la néonatalogie. *Ann Pharm Fr* 2010;68:178-94.
130. Climente-Martí M, García-Mañón ER, Artero-Mora A, Jiménez-Torres NV. Potential risk of medication discrepancies and reconciliation errors at admission and discharge from an inpatient medical service. *Ann Pharmacother* 2010;44:1747-54.
131. Acquisto NM, Hays DP, Fairbanks RJ, Shah MN, Delehanty J, Nobay F, Guido J, Haas CE. The Outcomes of Emergency Pharmacist Participation during Acute Myocardial Infarction. *J Emerg Med* 2010 Aug 31.
132. Lee VW, Fan CS, Li AW, Chau AC. Clinical impact of a pharmacist-physician co-managed program on hyperlipidaemia management in Hong Kong. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:407-14.
133. Eggink RN, Lenderink AW, Widdershoven JW, van den Bemt PM. The effect of a clinical pharmacist discharge service on medication discrepancies in patients with heart failure. *Pharm World Sci* 2010;32:759-66.
134. Association des pharmaciens du Canada. Summary: Pharmacist Prescribing Authority Status Across Canada, Ottawa (Ont.), 2009.
135. Canadian Society of Hospital Pharmacists. Information paper. Entry-level doctor of pharmacy degree in Canada: information paper on the potential impact on pharmacy services. [en ligne] http://www.cshp.ca/productsServices/officialPublications/type_e.asp (site visité le 20 février 2011).
136. Canadian Pharmacists Association. Position Statement on a doctor of pharmacy degree as an entry-level to practice. [en ligne] http://www.pharmacists.ca/content/about_cpha/who_we_are/policy_position/pdf/PharmD_20Entry_20Level.pdf (site visité le 20 février 2011).
137. Université Laval. Faculté de pharmacie. Lancement du programme de doctorat en pharmacie (Pharm.D.). [en ligne] <http://www.pha.ulaval.ca/sgc/pid/17186> (site visité le 7 mars 2011).
138. Burton ME, Munger MA, Bednarczyk EM, Davis LE, Davis GA, Elliott ME, et al. ACCP White paper. Update: the clinical pharmacist as a principal investigator. *Pharmacotherapy* 2010;30:485e-89e.
139. Marinac JS, Kuo GM. Characterizing the American college of clinical pharmacy practice-based research network. *Pharmacotherapy* 2010;30:865.
140. ACCP White paper. Recommended Education for Pharmacists as Competitive Clinical Scientists. *Pharmacotherapy* 2009;29:236-44.
141. American College of Clinical Pharmacy. Smith JA, Olson KL, Sowinski KM. Pharmacy practice research careers. *Pharmacotherapy* 2009;29:1007-11.
142. Chisholm-Burns MA, Graff Zivin JS, Lee JK, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, et coll. Economic effects of pharmacists on health outcomes in the United States: A systematic review. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:1624-34.
143. Nkansah N, Mostovetsky O, Yu C, Chheng T, Beney J, Bond CM, et coll. Effect of outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing patterns. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD000336.
144. Landrigan CP, Parry GJ, Bones CB, Hackbarth AD, Goldmann DA, Sharek PJ. Temporal trends in rates of patient harm resulting from medical care. *N Engl J Med* 2010;363:2124-34.
145. American Society of Health-System Pharmacists. Patient Safety. [en ligne] <http://www.ashp.org/patientsafety> (site visité le 7 mars 2011).
146. Food and Drug Administration. Medwatch. [en ligne] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/ucm053087.htm> (site visité le 7 mars 2011).
147. Institute for Safe Medication Practices. Patient safety. [en ligne] http://www.ismp-canada.org/err_index.htm (site visité le 7 mars 2011).
148. Greenall J, Santora P, Koczmara C, Hyland S. Enhancing safe medication use for pediatric patients in the emergency department. *Can J Hosp Pharm* 2009;62:150-3.
149. Hyland S, Filiatreault P. Does colour-coded labelling reduce the risk of medication errors? *Can J Hosp Pharm* 2009;62:154-6.
150. Institute for Safe Medication Practices. A Near miss involving cyclophosphamide. *Can J Hosp Pharm* 2009;62:41-2.
151. ISMP Canada. Fatal outcome after inadvertent injection of epinephrine intended for topical use. *CJPH* 2009;62:245-7.
152. ISMP Canada. Prograf and Advagraf mix-up. *Can J Hosp Pharm* 2009;62:417-8.
153. Fidelman C. Hospitals won't admit mistakes. [en ligne] <http://www.montrealgazette.com/health/Secret+Society+Hospitals+admit+mistakes/4262765/story.html> (site visité le 20 février 2011).
154. Hôpital général juif. Campagne Ensemble, améliorons la prestation sécuritaire des soins. [en ligne] <http://www.jgh.ca/fr/CampagneQuebecoise-eapsss> (site visité le 7 mars 2011).
155. Alemanni J, Atkinson S, Sauvé C, Bussièrès JF. Évaluation de l'utilisation du bilan comparatif des médicaments à l'urgence. *Pharmactuel* 2010;43:49-52.
156. Bédard P, Tardif L, Ferland A, Bussièrès JF, Lebel D, Bailey B, et coll. Medication reconciliation and its impact on the medical record in a pediatric hospital. *J Eval Clin Pract* 2011;17:222-7.
157. Kalb K, Shalansky S, Legal M, Khan N, Ma I, Hunte G. Unintended Medication Discrepancies Associated with Reliance on Prescription Databases for Medication Reconciliation on Admission to a General Medical Ward. *Can J Hosp Pharm* 2009;62:284-9.
158. Leung M, Jung J, Lau W, Kiai M, Jung B. Best Possible Medication History for Hemodialysis Patients Obtained by a Pharmacy Technician. *Can J Hosp Pharm* 2009;62:386-91.
159. Remtulla S, Brown G, Frighetto L. Best Possible Medication History by a Pharmacy Technician at a Tertiary Care Hospital. *Can J Hosp Pharm* 2009;62:402-5.
160. American Society of Health-System Pharmacists. Vision 2015. [en ligne] <http://www.ashp.org/2015> (site visité le 7 mars 2011).
161. Canadian Society of Hospital Pharmacists. Vision 2015. [en ligne] http://www.cshp.ca/programs/cshp2015/index_e.asp (site visité le 7 mars 2011).

Abstract

Objective: This article presents the highlights of the 18th edition of the report on Hospital Pharmacy in Canada as well as the differences observed between Quebec practice and that of the rest of Canada. In addition to the data presented, this article reviews the main pharmacy-related events highlighted in the media over the last two years.

Context: The survey presents a general picture of the situation by specifying participation rate, method used, questioning the healthcare system and the range of published standards, the advantages and effects of the creation of health and social service centres, and staffing of department heads. In order to compare the Quebec situation with that of the rest of Canada, data in regard to service delivery are presented as structural indicators, task indicators, human resources indicators, expenditure indicators, clinic indicators, and safety indicators. A table presents a summary of each group of indicators. A new section added to this year's survey edition was an update on achieving the 2015 objectives of the Canadian Society for Hospital Pharmacists.

Conclusion: This is the fifth Quebec synthesis of the perspective on hospital pharmacy in Canada. This synthesis presented the highlights of the 2009-2010 report and the observed differences between Quebec practice and the whole of Canada.

Key words: hospital pharmacy practice, survey, Canada, Quebec

Évaluation d'un protocole d'administration d'insuline

Claire Licht, Karell Amoikon, Lise Connell, Céline Dupont, André Bonnici

Résumé

Objectif : Évaluer l'observance du personnel infirmier à un protocole d'administration de l'insuline sous-cutanée au sein d'une unité pilote de médecine et recueillir des informations sur son efficacité et sa sécurité avant son déploiement à l'ensemble d'un centre universitaire.

Source de données : Réalisation d'une revue rétrospective de 54 dossiers de patients hospitalisés aux mois de mai et juin 2009 dans le Service de médecine interne de l'Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill.

Mise en contexte : L'insuline est un médicament présentant des risques élevés de causer un préjudice et qui demande une attention particulière. La prise en charge optimale des patients nécessitant de l'insuline requiert l'élaboration d'un protocole de standardisation de son administration. Efficacité, sécurité et optimisation de la traçabilité du suivi sont les principaux enjeux auxquels le protocole doit répondre. Cet article présente l'évaluation de l'utilisation du protocole dans une unité pilote.

Conclusion : Notre étude a montré la sécurité de l'administration d'insuline selon le protocole. Toutefois, l'efficacité pourrait être améliorée par l'utilisation plus généralisée d'une insulinothérapie basale. Cette étude a également permis de mettre en lumière certains problèmes : les difficultés de compréhension du protocole en cas d'hypoglycémie et certaines lacunes dans la description des actes réalisés pour le suivi glycémique du patient.

Mots clés : insuline, échelle d'ajustement, diabétique, traçabilité, sécurité, efficacité, pilote, insulinothérapie basale

Introduction et mise en contexte

L'amélioration continue de la qualité des soins se traduit souvent par une meilleure gestion des médicaments présentant des risques élevés de causer un préjudice, par l'élaboration de protocoles standardisés, accompagnés d'outils de suivi des actes réalisés¹. L'administration de l'insuline, qui fait partie de cette classe de médicaments, nécessite des précautions particulières afin d'assurer son efficacité et son usage sécuritaire.

Au sein du CUSM, plusieurs protocoles d'administration d'insuline et feuilles de description des actes existent dans les différents sites et unités de soins. Depuis plusieurs années, le CUSM travaille à l'amélioration et à l'harmonisation de la prise en charge des patients hospitalisés nécessitant de l'insuline. Une première version d'un protocole commun a été élaborée en 2004, et des améliorations ont été apportées au fil des années.

En 2008, une nouvelle version (destinée au projet pilote) a été présentée au comité de pharmacologie, qu'il a entérinée. Le protocole avait pour objectifs :

1. d'adopter une démarche de « qualité » grâce à un Relevé d'administration de l'insuline sous-cutanée (Annexe 1 disponible sur le site du *Pharmactuel*). Une feuille d'administration des médicaments (FADM) spécifique à l'insuline permettrait ainsi une meilleure traçabilité dans la description des actes réalisés. Les infirmières avaient suivi une formation afin d'en maîtriser l'utilisation;
2. d'encourager la prescription d'une insulinothérapie basale. En effet, la meilleure prise en charge des patients hospitalisés nécessitant de l'insuline est l'association d'une insulinothérapie basale et d'une échelle d'ajustement des doses²⁻⁵. Une séance avait été organisée à l'attention des résidents en médecine pour atteindre cet objectif;
3. d'optimiser le contrôle glycémique des patients sous protocole.

Claire Licht, est étudiante en 5^e année de pharmacie à la Faculté de pharmacie de Nantes, France

Karell Amoikon, est étudiante en 5^e année de pharmacie à la Faculté de pharmacie de Nantes, France

Lisa Connell, B.Sc.Inf., M.Sc. (N), est consultante en pratique de soins infirmiers au Service de développement professionnel et clinique au Centre universitaire de santé McGill

Céline Dupont, B.Pharm., M.Sc., est adjointe au chef du Département de pharmacie, Recherche pharmaceutique au Centre universitaire de santé McGill

André Bonnici, B.Pharm., M.Sc., est chef du Département de pharmacie au Centre universitaire de santé McGill

Le projet pilote et la cueillette de données visaient donc :

1. à recueillir de l'information sur l'utilisation des feuilles d'ordonnances et du relevé d'administration de l'insuline sous-cutanée afin de détecter les problèmes et d'apporter les correctifs avant la généralisation de l'implantation du protocole;
2. à évaluer l'observance des infirmières et leur compréhension du protocole;
3. à vérifier le taux de prescription d'une insuline basale par les médecins selon le nouveau protocole;
4. à décrire le contrôle glycémique selon le nouveau protocole.

Description

Protocole

Le protocole a été élaboré par un comité pluridisciplinaire composé d'endocrinologues, de pharmaciens et d'infirmières. Avec ce protocole, chaque patient bénéficie d'une feuille d'ordonnance préimprimée associée à un relevé d'administration de l'insuline sous-cutanée.

Le protocole propose trois types d'ordonnances. L'ordonnance « Insulinothérapie basale et échelle d'ajustement » (Annexe 2) où des ajustements de la dose d'insuline sont proposés selon le résultat de la glycémie capillaire (GC). L'ordonnance « Insulinothérapie basale vierge » (Annexe 3)

Tableau I : Description de la population et principaux résultats

Description Nombre de patients (n = 54) Hommes 56 % (n = 30) Femmes 44 % (n = 24) Diagnostic lié à l'utilisation d'insuline Diabète type 1 Diabète type 2 Autres (sous corticostéroïdes, cancer du pancréas)	Âge moyen 68 ans 6 % (n = 3) 74 % (n = 40) 20 % (n = 11)			
Conformité lors de la rédaction et du relevé de l'ordonnance				
	Médecins		Infirmières	
	99 %		76 %	
	98 %		62 %	
	42 %		37 %	
Conformité du relevé d'administration de l'insuline sous-cutanée (Nombre total de doses d'insuline administrées = 1783)				
Double vérification	Matin	Midi	Souper	Coucher
Conforme (%)	75 %	81 %	76 %	68 %
Une signature manque (%)	22 %	17 %	23 %	31 %
Aucune signature (%)	3 %	2 %	1 %	1 %
Description du site d'administration	54 %			
Temps entre GC et administration d'insuline				
< 30 minutes	67 %			
30 à 60 minutes	7 %			
> 60 minutes	4 %			
Information manquante	22 %			
Conformité au protocole (Nombre total de glycémies capillaires mesurées = 2922)				
Conformité au protocole	96,5 % (n = 2820)			
Action non conforme au protocole (n = 102)				
Administration d'une dose trop importante	13 % (n = 13)			
Administration d'une dose trop faible	16 % (n = 16)			
Administration d'insuline alors que le protocole ne l'indiquait pas	5 % (n = 5)			
Dose d'insuline non administrée alors que le protocole l'indiquait	29 % (n = 28)			
L'ajustement d'une seule unité d'insuline n'a pas été réalisé	37 % (n = 36)			

GC : Glycémie capillaire

et l'ordonnance « Échelle d'ajustement vierge » (Annexe 4) permettent d'individualiser les ajustements quand l'échelle d'ajustement ne convient pas aux patients. Les ordonnances « Insulinothérapie basale vierge » et « Échelle d'ajustement vierge » sont habituellement associées. Les annexes sont retrouvées sur le site Web du *Pharmactuel*.

Le relevé d'administration de l'insuline sous-cutanée permet de collecter l'ensemble des données relatives au suivi glycémique du patient. Les GC, les doses d'insulines (administrées ou non), les heures et sites d'administration doivent y être consignés.

Pilote

Le Service de médecine interne de l'Hôpital général de Montréal du CUSM a servi d'unité pilote, et l'évaluation avait comme objectifs de décrire la population de patients et l'utilisation du protocole par les médecins, de décrire l'observance des infirmières et de recueillir des informations sur l'efficacité et la sécurité du protocole.

Cette étude a été approuvée par le directeur des services professionnels du CUSM.

Résultats

Une revue de 54 dossiers de patients hospitalisés aux mois de mai et juin 2009 à l'unité de médecine interne a été réalisée. Les patients sont restés en moyenne 15 jours sous le protocole et souffraient principalement de diabète de type 2. Parmi les trois types d'ordonnance, l'ordonnance « Insulinothérapie basale et échelle d'ajustement » a été utilisée en très grande majorité. Il faut noter cependant que la partie concernant l'insulinothérapie basale n'a été remplie que dans 39 % des cas.

Analyse du relevé d'administration de l'insuline sous-cutanée

Double vérification indépendante

Une double vérification indépendante était demandée aux infirmières avant l'administration d'une dose d'insuline. Ceci constituait un changement de pratique important. On a retrouvé les signatures de deux infirmières dans 77 % des cas. Toutefois, on a remarqué que le soir, la présence de la deuxième signature était un peu moins fréquente (68 %).

Site d'injection

L'évaluation du relevé d'administration de l'insuline sous-cutanée a aussi révélé que 54 % des sites d'administration n'étaient pas précisés.

Heure d'administration

Soixante-sept pour cent (67 %) des doses d'insuline avaient été administrées dans les 30 minutes suivant la GC, mais dans 23 % des cas, aucune indication de l'heure

de la GC ou de l'administration de l'insuline n'a été retrouvée.

Analyse de l'observance au protocole

Compréhension

Nous avons évalué le degré de compréhension du calcul des doses d'insuline à administrer selon le protocole, dont faisaient preuve les infirmières. Le calcul était erroné dans 3,5 % des cas. L'erreur rencontrée majoritairement (37 %) a été l'omission de l'administration de l'unité supplémentaire d'insuline (glycémie capillaire entre 8,1 et 10) lorsqu'il n'y avait aucune dose d'insulinothérapie basale à donner. Quatre autres types d'erreurs ont été recensées : soit la dose d'insuline n'avait pas été administrée (29 %), soit elle l'avait été en quantité trop importante (13 %), soit elle était trop faible (16 %), soit de l'insuline avait été administrée alors que le protocole ne préconisait pas de le faire (5 %).

En cas d'hypoglycémie, le protocole indiquait « de soustraire 4 unités d'insuline de la prochaine dose ». Lorsque l'ordonnance du patient indiquait une insulinothérapie basale au moment de l'épisode hypoglycémique, l'observance de cette directive était seulement de 50 %. Or, dans la plupart des cas, les patients avaient des ordonnances sans insulinothérapie basale, l'infirmière n'avait alors aucune unité à retrancher.

Rédaction de l'ordonnance / Description des actes

Cette analyse a également mis en évidence le manque de mention de l'heure et de la date sur l'ordonnance. En effet, les infirmières avaient consigné seulement 62 % des dates et 37 % des heures, et les médecins, seulement 42 % des heures.

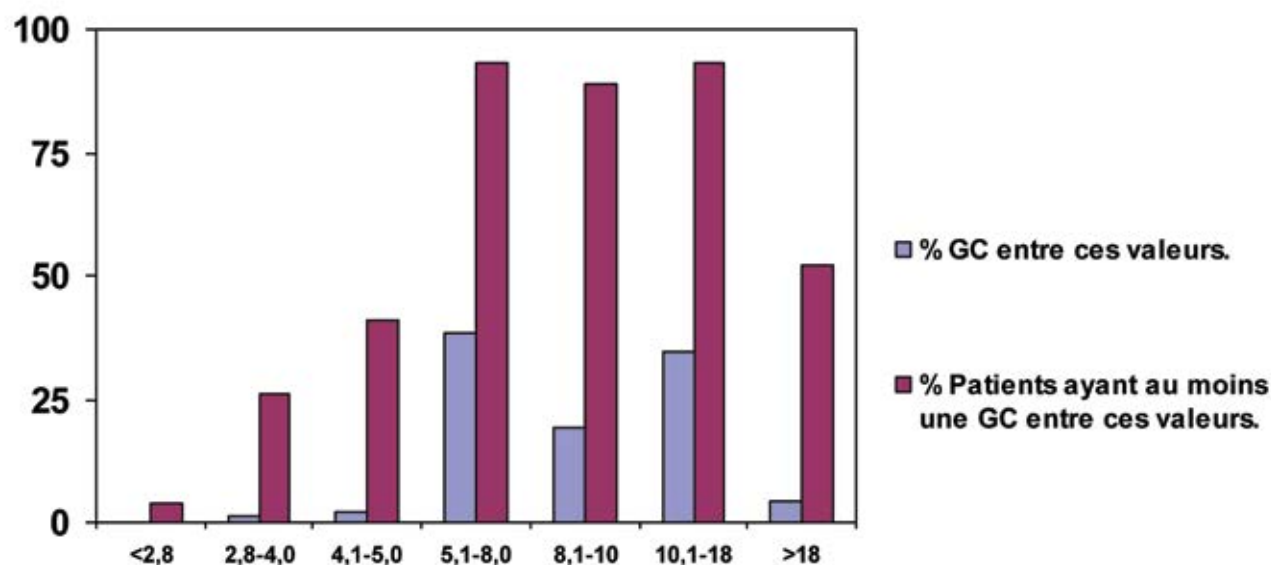
Description du contrôle glycémique des patients

Parmi les 2922 GC mesurées, 38 % (figure 1) se trouvaient entre 5,1-8,0 mmol/L, soit l'intervalle visé par le protocole. La figure 1 révèle également que 19 % des GC se situaient entre 8,1-10,0 mmol/L. Ainsi, la majorité (57 %) des GC étaient entre 5,1-10,0 mmol/L.

Les hypoglycémies étaient définies comme une GC inférieure à 4,0 mmol/L. Le stade d'hypoglycémie grave correspondait à des glycémies inférieures à 2,8 mmol/L. Trente-deux (32) épisodes d'hypoglycémie dans l'intervalle 2,8-4,0 mmol/L ont été observés chez 26 % des patients (2/3 diabétiques de type 1, 1/4 diabétiques de type 2). On a noté une hypoglycémie grave (< 2,8 mmol/L) chez 4,6 % des patients.

Les hyperglycémies étaient définies à partir de 10,1 mmol/L. Trente-cinq pour cent (35 %) des GC effectuées se trouvaient dans l'intervalle 10,1-18,0 mmol/L, et concernaient 93 % des patients. Dans notre protocole, les hyperglycémies étaient qualifiées de graves à partir de

Figure I : Profil glycémique des patients sous protocole (N = 2922)



GC : glycémies capillaires mesurées

18,0 mmol/L. Quatre pour cent (4 %) des GC signalaient des hyperglycémies graves qui avaient touché 52 % des patients. L'infirmière devait signaler chaque épisode d'hyperglycémie grave au médecin. Dans seulement 32 % des cas, la mention de cet avis au médecin figurait.

Discussion

Le protocole comptait parmi ses objectifs l'amélioration de la traçabilité du suivi glycémique. Les formulaires de relevé d'administration de l'insuline sous-cutanée montrent que la quasi-totalité des GC, des doses d'insuline et des signatures des infirmières figurait à l'endroit adéquat. En revanche, plus de la moitié des sites d'administration et presque un quart des moments entre la GC et l'administration de la dose d'insuline n'étaient pas mentionnés. La traçabilité peut donc être améliorée et l'existence d'outils, comme le relevé d'administration de l'insuline sous-cutanée, s'inscrit dans une démarche de qualité visant à optimiser le suivi des patients hospitalisés.

Par ailleurs, l'analyse de l'utilisation du protocole dans l'unité pilote a révélé certains problèmes de compréhension et d'interprétation. En effet, le retrait des quatre unités d'insuline en cas d'hypoglycémie ne semble pas bien compris des infirmières. Des ambiguïtés ont été signalées dans le terme « prochaine dose » ainsi que dans le nombre d'unités à soustraire. Ces observations ont conduit à deux actions : l'élaboration d'une nouvelle version du protocole afin de clarifier cette section (Annexe 5), ainsi qu'un ajustement de l'enseignement aux infirmières.

L'American Diabetes Association et l'American Association of Clinical Endocrinologists recommandent que les mesures préprandiales des glycémies des patients hospitalisés dans des services différents des urgences doivent

être inférieures à 7,2 mmol/L, si cette valeur peut être atteinte de façon sécuritaire⁵. À la suite de discussions au sein du groupe pluridisciplinaire, des valeurs de glycémie entre 5,1 et 10,0 mmol/L ont été jugées acceptables dans le contexte. La pertinence de l'administration d'une unité d'insuline supplémentaire (lorsque la glycémie se situe entre 8,1 et 10) a été remise en question pour aboutir à la décision de supprimer la dose d'insuline supplémentaire.

La majorité des GC (57 %) se situait entre 5,1-10 mmol/L, cette proportion pourrait sans doute être plus élevée si la prescription d'insulinothérapie basale était plus généralisée. En effet, l'utilisation d'échelles d'ajustement sans insulinothérapie basale serait responsable de l'augmentation des hyperglycémies et hypoglycémies²⁻⁸. Dans notre étude, on retrouve 25 % (donnée ne paraissant pas dans la figure) des diabétiques de type 2 pour lesquels le suivi glycémique est seulement réalisé par l'échelle d'ajustement (ni insulinothérapie basale, ni antidiabétique oral), c'est ce profil de patient qui est le plus sensible aux larges variations de glycémies. L'efficacité du protocole pourrait être optimisée par l'augmentation de l'utilisation simultanée d'une insulinothérapie basale et de l'échelle d'ajustement des doses d'insuline. Pour les patients sous antidiabétiques oraux, il conviendrait peut-être de remplacer temporairement les antidiabétiques oraux par une insulinothérapie basale associée à une échelle d'ajustement des doses durant la phase aiguë d'un problème médical.

Pour évaluer la sécurité du protocole, nous nous sommes intéressés à l'occurrence des hypoglycémies (< 4,0 mmol/L) et des hyperglycémies graves (> 18,0 mmol/L). Au total, seulement 5,2 % des GC mesurées appartenaient à ces deux catégories. D'après la littérature médicale, 12 à 28 % des diabétiques hospitalisés en unités de soins généraux ont au moins un épisode hypoglycémique

inférieur à 3,3 mmol/L^{3,4,9}. Dans notre étude, 14 % (donnée ne paraissant pas dans la figure) des diabétiques ont expérimenté au moins un épisode d'hypoglycémie inférieur à 3,3 mmol/L. Si on s'intéresse aux hypoglycémies graves (< 2,8 mmol/L) recensées dans la littérature médicale, l'occurrence chez les diabétiques hospitalisés est égale à 7 et à 10 %, ce qui est supérieur à notre pourcentage de 4,6 %⁴.

Dans la littérature médicale, deux études indiquent respectivement que 40 % et 60 % des diabétiques hospitalisés sont sujets à une hyperglycémie supérieure à 16,6 et à 13,8 mmol/L^{3,4}. Dans notre étude, 51 % des patients diabétiques ont été victimes d'au moins une hyperglycémie grave supérieure à 18 mmol/L. Avec l'élévation du seuil, que nous avons fixé à 18 mmol/L, nous nous attendions à obtenir un pourcentage plus faible que dans la littérature médicale. Ainsi, le pourcentage de 51 % souligne l'occurrence élevée d'épisodes hyperglycémiques dans notre population. On pourrait envisager d'augmenter l'agressivité de l'échelle d'ajustement en augmentant le nombre d'unités d'insuline à administrer en fonction de la GC. Cette stratégie diminuerait le nombre d'hyperglycémies mais elle augmenterait potentiellement le nombre d'hypoglycémies. La prescription plus fréquente d'insulinothérapie basale pourrait aussi pallier ce problème. Une formation plus poussée donnée aux résidents en médecine serait à considérer pour augmenter le taux de prescription d'insuline basale et diminuer leur réticence à ce sujet. Le protocole relatif aux hypoglycémies semble sécuritaire, mais des efforts restent à faire pour diminuer le taux des hyperglycémies.

Conclusion

Le protocole est sécuritaire, car l'occurrence des hypoglycémies retrouvées corrobore les données mentionnées dans la littérature médicale. Il serait possible de diminuer le nombre de cas d'hyperglycémie par le recours plus systématique à l'utilisation d'une insulinothérapie basale.

L'évaluation du protocole, par le comité pluridisciplinaire, a souligné une fois de plus l'intérêt des projets pilotes dans la mise en place de nouveaux protocoles, puisqu'elles permettent de prendre connaissance des problèmes rencontrés et de les résoudre avant le déploiement des nouvelles normes à l'ensemble de l'hôpital. Elle a permis de soulever trois problèmes : les lacunes observées quant à la rédaction des ordonnances et de l'utilisation de la FADM spécifique à l'insuline, le problème d'interprétation de la procédure en cas d'hypoglycémie et la sous-utilisation de l'insulinothérapie basale. Une formation complémentaire des médecins et des infirmières a été proposée pour tenter de résoudre ces problèmes.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour correspondance :

Céline Dupont, pharmacienne

Département de pharmacie

Centre universitaire de santé McGill

1650, avenue Cedar, bureau C1-200

Montréal (Québec) H3G 1A4

Téléphone : 514 934-1934, poste 42760

Télécopieur : 514 934-8301

Courriel : celine.dupont@muhc.mcgill.ca

Références

1. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2008;32(suppl 2):S72.
2. Andrew J. Inpatient management of hospitalized patients with type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports* 2004;4:346-51.
3. Queale W, Sleider A, Brancati F. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997;157:545-52.
4. Wexler D, Meigs J, Cagliero E, Nathan D, Grant R. Prevalence of hyper- and hypoglycaemia among inpatients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:367-9.
5. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association. Consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-31.
6. Hirsch I. Sliding scale Insulin – Time to stop Sliding. *JAMA* 2009;301:213-4.
7. Traynor K. Experts call for better management of blood glucose in hospitalized patients. *Am J Health-Syst Pharm* 2006;63:488-91.
8. Umpierrez G, Palacio A, Smiley D. Sliding scale insulin use: myth or insanity? *AJN* 2007;120:563-67.
9. Kresevic D, McCarthy Slavin S. Incidence of hypoglycaemia and nutritional intake in patients on a general unit. *NursingConnections* 1989;2:33-40.

Abstract

Objective: To evaluate nursing staff compliance with a protocol for the administration of subcutaneous insulin within a pilot medicine ward. To gather information on its efficacy and safety prior to roll-out to a university centre.

Data sources: A retrospective review was completed of 54 charts of patients hospitalized on the internal medicine service of the Montreal General Hospital of the McGill University Health Centre during the months of May and June 2009.

Context: Insulin is a medication that carries a heightened risk of adverse effects and requires close attention. Optimal management of patients needing insulin requires the elaboration of a protocol to standardize its administration. The protocol must address the main issues of efficacy, safety, and optimization of follow-up traceability. This article discusses the evaluation of the protocol in use on a pilot ward.

Conclusion: Our study demonstrated the safe administration of insulin according to a protocol. However, efficacy could be improved with increased use of basal insulin. This study also brought certain problems to light, such as protocol comprehension issues in case of hypoglycemia and lacunae in the description of procedures for patient glycemic control.

Key words: insulin, sliding scale, diabetic, traceability, safety, efficacy, pilot, basal insulin treatment

Quelles sont les interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec l'aprépitant?

Sophie-Audrey Miron, Roxane Therrien

Exposé de la question

L'aprépitant, un antagoniste des récepteurs de la neurokinine-1, est indiqué en association avec la dexaméthasone et un antagoniste 5-HT₃ pour la prévention des nausées et vomissements immédiats ou retardés induits par la chimiothérapie¹. En pratique, on se questionne sur ses interactions cliniquement significatives et les interventions requises lorsque la coadministration est nécessaire.

Réponse à la question

Une étude *in vitro* et des études cliniques ont permis de déterminer que l'aprépitant était un substrat du 3A4, un inhibiteur modéré du CYP3A4 ainsi qu'un inducteur faible du CYP2C9²⁻⁴. Cette induction ne serait pas cliniquement significative pour la plupart des médicaments métabolisés par le CYP2C9 mais pourrait avoir un effet significatif sur les médicaments présentant un index thérapeutique étroit (ex. : phénytoïne)². La plupart des interactions cliniquement significatives avec l'aprépitant sont liées à l'inhibition du CYP3A4 qu'il produit. Nous exposons ici les principales interactions médicamenteuses étudiées à ce jour avec l'aprépitant. Le tableau I présente les interactions cliniquement significatives avec l'aprépitant ainsi que les interventions à effectuer lorsque cela s'avère nécessaire.

Effet sur les corticostéroïdes

La dexaméthasone et la méthylprednisolone sont métabolisées par le CYP3A4. Une étude ouverte, à répartition aléatoire, menée en chassé-croisé a évalué les paramètres pharmacocinétiques de la dexaméthasone orale en combinaison avec l'aprépitant⁵. L'ASC de la dexaméthasone administrée à une dose standard a plus que doublé lorsqu'elle a été administrée avec l'aprépitant tandis qu'une dose de dexaméthasone diminuée de moitié a permis d'obtenir une ASC similaire à une dose standard de dexaméthasone seule⁵. Une étude évaluant l'effet de l'aprépitant sur la pharmacocinétique de la dexaméthasone intraveineuse a aussi démontré une diminution de la clairance de la dexaméthasone⁶.

Une augmentation de l'incidence de neutropénie fébrile et d'infections (13 % *vs* 4 %) a été observée dans le groupe aprépitant qui recevait des doses standards de dexaméthasone lors d'une étude qui tentait de déterminer la dose optimale d'aprépitant⁷. Il est possible que cela ait été causé par l'élévation des concentrations de dexaméthasone due à l'inhibition du CYP3A4 par l'aprépitant⁸.

Effet sur les 5-HT₃

Londansétron et le granisétron sont métabolisés par plusieurs cytochromes, dont le CYP3A4⁸. Les études portant sur l'aprépitant administré à des doses usuelles et les antagonistes 5-HT₃ n'ont pas démontré d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ondansétron et du granisétron autant pour la voie orale qu'intraveineuse⁹.

Effet sur les antinéoplasiques

Plusieurs antinéoplasiques sont métabolisés par le CYP3A4, dont l'irinotécan, l'imatinib, les alcaloïdes de la vinca, le paclitaxel, le docétaxel, l'étoposide, l'ifosfamide¹⁰. Dans les études cliniques, l'aprépitant a été administré avec l'étoposide, le paclitaxel, le docétaxel et le vinorelbine sans qu'aucun ajustement de dose n'ait été effectué. Par contre, aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'aprépitant sur les concentrations d'étoposide et de paclitaxel¹. Un suivi étroit des réactions indésirables possibles est nécessaire en présence de ces agents ainsi que de tous les antinéoplasiques pour lesquels nous ne possédons pas de données pharmacocinétiques et qui sont aussi métabolisés par cette voie¹¹.

Docétaxel

Aucune différence statistiquement significative sur la pharmacocinétique du docétaxel n'a été observée lors de l'administration concomitante de l'aprépitant dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire, ouverte, en chassé-croisé¹².

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est une prodrogue qui doit être métabolisée en sa forme active (4-hydroxycyclophosphamide) par les cytochromes CYP2B6, 2C9 et 3A4⁸. Une diminution significative du taux d'auto-induction du cyclophosphamide (23 %) et de l'exposition au métabolite actif (réduction de 5 %) a été observée lors de son administration concomitante avec l'aprépitant¹³. Par contre, une large variation inter et intra-individuelle existe quant

Sophie-Audrey Miron, est étudiante au baccalauréat en pharmacie à l'Université Laval

Roxane Therrien, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CHU Sainte-Justine

Tableau I : Interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec l'aprépitant^{1,2,4-6,15,18}

MÉDICAMENTS	EFFET	INTERVENTIONS
Astémizole	Augmentation théorique des concentrations plasmatiques de l'astémizole.	Usage contre-indiqué. Risque d'allongement de l'onde QT.
Cisapride	Augmentation théorique des concentrations plasmatiques de cisapride.	Usage contre-indiqué. Risque d'allongement de l'onde QT.
Contraceptifs oraux	Diminution de l'ASC de 43 % d'éthinyl estradiol et de 8 % de noréthindrone.	Utilisation d'une méthode de protection supplémentaire pendant le traitement et un mois après.
Dexaméthasone	Oral : augmentation de 2,2 fois l'ASC de la dexaméthasone. Augmentation du T _{1/2} d'environ deux heures de la dexaméthasone. IV : diminution de 47,5 % de la clairance de la dexaméthasone.	Diminution de 50 % de la dose orale ou IV de dexaméthasone.
Ifosfamide	Augmentation possible de la neurotoxicité de l'ifosfamide.	Utiliser l'aprépitant avec précaution et surveillance étroite de la neurotoxicité.
Kétoconazole	Augmentation de 5 fois l'ASC de l'aprépitant.	Utiliser l'aprépitant avec prudence en présence d'un inhibiteur fort ou modéré du CYP3A4.
Méthylprednisolone	Oral : augmentation de 2,5 fois l'ASC de méthylprednisolone. IV : augmentation de 1,3 fois l'ASC de méthylprednisolone.	Réduction de 50 % de la dose orale et de 25 % de la dose IV de la méthylprednisolone.
Midazolam	Oral : Augmentation de 2,3 fois l'ASC de midazolam au jour 1 et 3,3 fois au jour 5. IV : Augmentation de 25 % de l'ASC de midazolam au jour 4 et diminution de 20 % au jour 8.	Réduction de la dose possible chez les patients âgés. Surveiller les réactions indésirables du midazolam.
Paroxétine	Diminution de 25 % de l'ASC de la paroxétine et de l'aprépitant.	L'efficacité de la paroxétine et de l'aprépitant pourrait diminuer. Suivi et augmentation des doses au besoin.
Phénytoïne	Diminution théorique de la concentration de phénytoïne et diminution des concentrations d'aprépitant.	Suivi étroit des concentrations plasmatiques de phénytoïne pendant le traitement à l'aprépitant.
Pimozide	Augmentation théorique des concentrations plasmatiques du pimozide.	Usage contre-indiqué.
Rifampicine	Diminution de 11 fois l'ASC de l'aprépitant.	L'efficacité de l'aprépitant pourrait diminuer en présence de la rifampicine.
Terfénadine	Augmentation théorique des concentrations plasmatiques de la terfénadine.	Usage contre-indiqué. Risque d'allongement de l'onde QT.
Warfarine	Réduction de 34 % des concentrations plasmatiques du S-warfarine et de 11 % du RNI au jour 8.	Suivi étroit du RNI pendant 2 semaines après le traitement et après chaque cycle, particulièrement entre les jours 7 et 10.

ASC : aire sous la courbe; IV : intraveineux; RNI : ratio normalisé international; T_{1/2} : temps de demi-vie

au métabolisme du cyclophosphamide, et l'effet de l'aprépitant serait de faible importance du point de vue clinique¹³. Une étude en chassé-croisé, contrôlée et en double-aveugle, comptant 17 patients, a évalué la pharmacocinétique de l'aprépitant en présence du cyclophosphamide¹⁴. Les résultats préliminaires n'ont pas démontré de différence statistiquement significative sur l'ASC du métabolite actif (4-hydroxycyclophosphamide), mais ils ont révélé une augmentation de l'exposition de la molécule mère et une diminution de l'exposition au métabolite neurotoxique et néphrotoxique (N-dechloroethyl)¹⁴.

Thiotépa

Le thiotépa est métabolisé par le CYP2B6 et 3A4 pour former le tépa, un métabolite actif^{8,13}. Une diminution de l'exposition au tépa de 20 % a été observée lorsqu'il était administré avec l'aprépitant¹³. L'effet clinique de cette interaction sur l'efficacité du thiotépa n'a pas été évalué¹³.

Ifosfamide

Une étude rétrospective a tenté d'évaluer si l'aprépitant augmentait le risque de neurotoxicité induit par l'ifosfamide¹⁵. Sur les 45 patients inclus dans l'étude, huit patients (dont six ayant reçu de l'aprépitant) ont développé une neurotoxicité comportant des symptômes de délirium associés à des hallucinations visuelles ou auditives. Une légère hausse de neurotoxicité (risque relatif de 2,6) a été notée, mais elle n'était pas statistiquement significative ($p = 0,176$)¹⁵.

Vinorelbine

Aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la vinorelbine (substrat du 3A4) n'a été observé lorsqu'il était administré avec l'aprépitant comparativement à l'administration seule, lors d'une étude ouverte, menée en chassé-croisé¹⁶.

Effet sur le tacrolimus

Une étude rétrospective a montré que l'aprépitant augmentait légèrement les concentrations de tacrolimus intraveineux, mais cette augmentation était faible et cliniquement non significative¹⁷.

Effet sur la warfarine

Une étude réalisée en double-aveugle, contrôlée, à répartition aléatoire, menée en parallèle a évalué la pharmacocinétique de la warfarine en combinaison avec l'aprépitant¹⁸. L'énantiomère R est principalement métabolisé par les CYP3A4 et 1A2 alors que le CYP2C9 est majoritairement responsable du métabolisme de l'énantiomère S^{18,19}. Le ratio normalisé international (RNI) a diminué après l'administration d'aprépitant avec une diminution maximale au jour huit, comparativement au placebo ($p = 0,011$). Ces données sont cohérentes avec

une induction significative du CYP2C9 par l'aprépitant, qui est le métabolisme principal du S-warfarine. Il est donc recommandé de faire un suivi étroit du RNI des patients anticoagulés pendant une période de deux semaines suivant le traitement avec l'aprépitant, particulièrement entre les jours sept et dix¹⁸.

Effets sur les contraceptifs oraux

L'administration de 100 mg d'aprépitant pendant une période de 14 jours en concomitance avec un contraceptif oral contenant 35 µg d'éthinylestradiol et 1 mg de noréthindrone a diminué l'ASC de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone¹.

Inhibiteurs et inducteurs puissants du 3A4

Les inhibiteurs puissants du 3A4 pourraient aussi influencer les concentrations plasmatiques de l'aprépitant par l'inhibition de son métabolisme (substrat du 3A4). L'administration concomitante d'aprépitant et d'inhibiteurs puissants (ex. : kétoconazole, ritonavir) ou modérés (ex. : diltiazem) devrait être suivie étroitement en raison du risque d'apparition de réactions indésirables secondaires à la prise d'aprépitant¹. De plus, les inducteurs puissants du 3A4 (ex. : rifampine, carbamazépine) pourraient réduire les concentrations plasmatiques d'aprépitant, ce qui pourrait engendrer une réduction de l'efficacité de ce dernier¹.

Conclusion

Bien que nous possédions des données pour un certain nombre de médicaments, il reste toujours une inquiétude théorique à utiliser l'aprépitant avec certains médicaments connus comme étant des substrats du CYP3A4 et du CYP2C9 et pour lesquels nous ne possédons pas de données. Cette inquiétude est d'autant plus grande avec les antinéoplasiques, étant donné leur potentiel de toxicité et l'importance de leur efficacité. La prudence s'impose dans ces cas, puisque nous savons qu'il existe des interactions cliniquement significatives avec l'aprépitant.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Roxane Therrien

Département de pharmacie

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4931, poste 4865

Télécopieur : 514 345-4899

Courriel : roxane.therrien.hsj@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Merck Frosst. Monographie de produit : Emend. [en ligne] http://merck.ca/assets/fr/pdf/products/EMEND_1003-a_129536_F.pdf (site visité le 23 juillet 2010).
2. Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, Petty KJ, Gargano C, Bradstreet TE et coll. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J Clin Pharmacol* 2004;44:215-23.
3. Sanchez RI, Wang RW, Newton DJ, Bakhtiar R, Lu P, Chiu SH et coll. Cytochrome P450 3A4 is the major enzyme involved in the metabolism of the substance P receptor antagonist aprepitant. *Drug Metab Dispos* 2004;32:1287-92.
4. Majumdar AK, McCrea JB, Panebianco DL, Hesney M, Dru J, Constanzer M et coll. Effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 activity using midazolam as a probe. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:150-6.
5. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL et coll. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:17-24.
6. Nakade S, Ohno T, Kitagawa J, Hashimoto Y, Katayama M, Awata H et coll. Population pharmacokinetics of aprepitant and dexamethasone in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;63:75-83.
7. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME et coll. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003;97:2290-300.
8. Micromedex Healthcare series. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://thomsonhc.com> (site visité le 27 juillet 2010).
9. Blum RA, Majumdar A, McCrea J, Busillo J, Orlowski LH, Panebianco D et coll. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther* 2003;25:1407-19.
10. BC Cancer Agency. BC Cancer Agency, 2010. [en ligne] <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/default.htm> (site visité le 6 avril 2011).
11. Aapro MS, Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol* 2010. [en ligne] <http://annonc.oxfordjournals.org/citmgr?gca=annonc;mdq149v2> (site visité le 30 juillet 2010).
12. Nygren P, Hande K, Petty KJ, Fedgchin M, Van Dyck K, Majumdar A et coll. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55:609-16.
13. De Jonge ME, Huitema AD, Holtkamp MJ, Van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Aprepitant inhibits cyclophosphamide bioactivation and thiotepa metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56:370-8.
14. Walko CM, Yu YA, Bhushan S, Spasojevic I, Carey L, Collichio F et coll. Effect of aprepitant on cyclophosphamide pharmacokinetics in early breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2009 (Meeting Abstracts);27:588.
15. Howell JE, Szabatura AH, Hatfield Seung A, Nesbit SA. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract* 2008;14:157-62.
16. Loos WJ, de Wit R, Freedman SJ, Van Dyck K, Gambale JJ, Li S et coll. Aprepitant when added to a standard antiemetic regimen consisting of ondansetron and dexamethasone does not affect vinorelbine pharmacokinetics in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:407-12.
17. Ibrahim RB, Abidi MH, Ayash LJ, Cronin SM, Cadotte C, Mulawa J et coll. Effect of aprepitant on intravenous tacrolimus disposition in reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract* 2008;14:113-21.
18. Depré M, Van Hecken A, Oeyen M, De Lepeleire I, Laethem T, Rothenberg P et coll. Effect of aprepitant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:341-6.
19. Harder S, Thürmann P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:416-44.

FORMATION CONTINUE



29 et 30 septembre 2011 — Journées de formation « Revue de traitements »

• Lieu : Hôtel Delta, Trois-Rivières • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



15 et 17 novembre 2011 — Soirées de formation et développement « Oncologie »

• Lieu : 15 novembre, Québec – 17 novembre, Montréal

• Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



19 au 21 octobre 2011 — Congrès de clôture des fêtes du cinquantenaire de l'A.P.E.S., Rendez-vous 2011-Regard vers l'avenir

• Lieu : Manoir Richelieu, Pointe-au-Pic

• Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



24 et 25 novembre 2011 — Journées de formation « Neurologie et psychiatrie »

• Lieu : Québec • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



29 novembre et 1^{er} décembre 2011 — Soirées de formation et développement « Antidotes »

• Lieu : 29 novembre, Québec – 1^{er} décembre, Montréal

• Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.

Références

1. Merck Frosst. Monographie de produit : Emend. [en ligne] http://merck.ca/assets/fr/pdf/products/EMEND_1003-a_129536_F.pdf (site visité le 23 juillet 2010).
2. Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, Petty KJ, Gargano C, Bradstreet TE et coll. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J Clin Pharmacol* 2004;44:215-23.
3. Sanchez RI, Wang RW, Newton DJ, Bakhtiar R, Lu P, Chiu SH et coll. Cytochrome P450 3A4 is the major enzyme involved in the metabolism of the substance P receptor antagonist aprepitant. *Drug Metab Dispos* 2004;32:1287-92.
4. Majumdar AK, McCrea JB, Panebianco DL, Hesney M, Dru J, Constanzer M et coll. Effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 activity using midazolam as a probe. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:150-6.
5. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL et coll. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:17-24.
6. Nakade S, Ohno T, Kitagawa J, Hashimoto Y, Katayama M, Awata H et coll. Population pharmacokinetics of aprepitant and dexamethasone in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;63:75-83.
7. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME et coll. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003;97:2290-300.
8. Micromedex Healthcare series. Thomson Micromedex, 1974-2010. [en ligne] <http://thomsonhc.com> (site visité le 27 juillet 2010).
9. Blum RA, Majumdar A, McCrea J, Busillo J, Orlowski LH, Panebianco D et coll. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther* 2003;25:1407-19.
10. BC Cancer Agency. BC Cancer Agency, 2010. [en ligne] <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/default.htm> (site visité le 6 avril 2011).
11. Aapro MS, Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol* 2010. [en ligne] <http://annonc.oxfordjournals.org/citmgr?gca=annonc;mdq149v2> (site visité le 30 juillet 2010).
12. Nygren P, Hande K, Petty KJ, Fedgchin M, Van Dyck K, Majumdar A et coll. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55:609-16.
13. De Jonge ME, Huitema AD, Holtkamp MJ, Van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Aprepitant inhibits cyclophosphamide bioactivation and thiotepa metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56:370-8.
14. Walko CM, Yu YA, Bhushan S, Spasojevic I, Carey L, Collichio F et coll. Effect of aprepitant on cyclophosphamide pharmacokinetics in early breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2009 (Meeting Abstracts);27:588.
15. Howell JE, Szabatura AH, Hatfield Seung A, Nesbit SA. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract* 2008;14:157-62.
16. Loos WJ, de Wit R, Freedman SJ, Van Dyck K, Gambale JJ, Li S et coll. Aprepitant when added to a standard antiemetic regimen consisting of ondansetron and dexamethasone does not affect vinorelbine pharmacokinetics in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:407-12.
17. Ibrahim RB, Abidi MH, Ayash LJ, Cronin SM, Cadotte C, Mulawa J et coll. Effect of aprepitant on intravenous tacrolimus disposition in reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract* 2008;14:113-21.
18. Depré M, Van Hecken A, Oeyen M, De Lepeleire I, Laethem T, Rothenberg P et coll. Effect of aprepitant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:341-6.
19. Harder S, Thürmann P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:416-44.

FORMATION CONTINUE



29 et 30 septembre 2011 — Journées de formation « Revue de traitements »

• Lieu : Hôtel Delta, Trois-Rivières • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



15 et 17 novembre 2011 — Soirées de formation et développement « Oncologie »

• Lieu : 15 novembre, Québec – 17 novembre, Montréal

• Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.



19 au 21 octobre 2011 — Congrès de clôture des fêtes du cinquantenaire de l'A.P.E.S., Rendez-vous 2011-Regard vers l'avenir

• Lieu : Manoir Richelieu, Pointe-au-Pic

• Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



24 et 25 novembre 2011 — Journées de formation « Neurologie et psychiatrie »

• Lieu : Québec • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org



29 novembre et 1^{er} décembre 2011 — Soirées de formation et développement « Antidotes »

• Lieu : 29 novembre, Québec – 1^{er} décembre, Montréal

• Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286 0776 ou www.apesquebec.org

NOTE : ces soirées de formation sont réservées aux membres actifs et aux membres résidents de l'A.P.E.S.

Module de formation continue du *Pharmactuel*

Le *Pharmactuel* offre un module de formation continue accessible à tous. L'ordre des pharmaciens accordera 3 UFC aux pharmaciens ayant suivi cette formation.

Pour avoir accès au module de formation continue et répondre aux questions, vous devez vous rendre sur le site du *Pharmactuel* www.pharmactuel.com et cliquer sur « module de formation continue » dans la section « formation continue ». Vous pourrez ainsi imprimer le formulaire, répondre aux questions et nous le faire parvenir par télécopieur au 514 286-1081. Vous pouvez également accéder au module par le site de l'A.P.E.S. www.apesquebec.org, sous l'onglet « formation continue » dans la section « Activités en cours/à venir » sous « Activités d'autoapprentissage ».

QUESTIONS

ÉVALUATION CRITIQUE DE LA DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE

1. Parmi les énoncés suivants entourant les limites de l'étude portant sur la charge de travail en pharmacie clinique chez les patients médicaux et chirurgicaux, lequel est FAUX?
 - a. Il est difficile de généraliser les résultats parce qu'on ne dispose pas de données suffisantes sur les pharmaciens participants, sur la nature des activités cliniques et sur la comparabilité des groupes de pharmaciens impliqués en médecine et en chirurgie.
 - b. Bien que les auteurs indiquent avoir offert une formation sur les outils de documentation et la façon de comptabiliser le temps, l'étude ne précise pas l'outil de mesure et les paramètres de mesures.
 - c. L'auto-documentation des activités et du temps requis n'est pas une limite parce qu'elle permet une déclaration individuelle personnalisée.
 - d. La période d'étude (5 mois) est suffisamment longue pour réduire le biais de déclaration.
2. Parmi les énoncés suivants entourant la charge de travail en pharmacie clinique chez les patients médicaux et chirurgicaux, lequel est FAUX?
 - a. L'objectif de cette étude est de mesurer le temps nécessaire à la prestation de services de pharmacie clinique pour des patients hospitalisés en médecine générale et en chirurgie.
 - b. En ce qui concerne le temps moyen requis pour l'ensemble des activités cliniques des pharmaciens, il est de $22,4 \pm 16,7$ minutes pour tous les patients.
 - c. Il existe peu de données quantitatives sur le temps requis pour la réalisation d'activités pharmaceutiques cliniques.
 - d. En ce qui concerne le temps moyen requis par activités cliniques, il est systématiquement plus long pour les patients de chirurgie.

PHARMACOTHÉRAPIE

3. Vrai ou faux? Le clopidogrel administré à raison de 75 mg par voie orale une fois par jour est l'agent de premier recours à la suite de la pose d'une endoprothèse vasculaire pour un syndrome de la veine cave supérieure.
 - a. Vrai
 - b. Faux
4. Parmi les énoncés suivants, concernant l'œdème cérébral péri-tumoral, lequel est VRAI?
 - a. Une dose de 16 mg de dexaméthasone améliorerait significativement le statut de performance en comparaison avec une dose de 4 mg lors d'une étude à répartition aléatoire.
 - b. La prednisone est l'agent de premier recours pour traiter cette condition.
 - c. Les corticostéroïdes apportent habituellement une amélioration rapide des symptômes résultant de cette condition.
 - d. Les corticostéroïdes devraient être administrés pendant plusieurs mois, car ils augmentent la survie à long terme des patients souffrant d'œdème cérébral péri-tumoral.
5. Parmi les énoncés suivants, concernant les convulsions chez les patients cancéreux, lequel est VRAI?
 - a. Une prophylaxie anticonvulsivante devrait être entreprise pour tous les patients atteints d'une tumeur cérébrale primaire ou métastatique.
 - b. Le lévétiracétam constitue un agent de première ligne pour le traitement de ce type de convulsions.
 - c. Le gabapentín constitue un agent de premier recours pour le traitement de ce type de convulsions.
 - d. L'acide valproïque constitue un agent de premier recours pour le traitement de ce type de convulsions.

6. Parmi les énoncés suivants, concernant les interactions entre les agents antitumoraux et les anticonvulsifs, lequel est FAUX?
 - a. La carbamazépine diminue les concentrations et possiblement l'efficacité de l'irinotécan.
 - b. Le méthotrexate augmente les concentrations de phénytoïne et risque d'augmenter la toxicité de celles-ci.
 - c. L'acide valproïque peut augmenter la toxicité hématologique de la doxorubicine.
 - d. La phénytoïne peut diminuer les concentrations d'imatinib et possiblement son efficacité.

CAS CLINIQUE EN DIRECT DE L'UNITÉ

7. Concernant la physiopathologie du prurit cholestatique, laquelle des affirmations suivantes est FAUSSE?
 - a. Les fibres nerveuses périphériques transmettant la sensation du prurit sont distinctes de celles transmettant la douleur.
 - b. Le prurit cholestatique serait engendré par l'effet pruritogène des sels biliaires qui s'accumulent en présence de cholestase.
 - c. Le prurit cholestatique se manifeste typiquement entre la fin de l'après-midi et le début de la soirée.
 - d. On observe une augmentation du taux d'opioïdes endogènes chez le patient présentant une cholestase.
8. Lequel des médicaments suivants N'EST PAS une option pharmacologique intéressante dans le traitement du prurit cholestatique?
 - a. Gabapentín
 - b. Sertraline
 - c. Rifampicine
 - d. Naltrexone
9. Concernant le traitement du prurit cholestatique, laquelle des affirmations suivantes est FAUSSE?
 - a. La prise d'un antagoniste des récepteurs opioïdes (naloxone ou naltrexone) peut produire des symptômes de sevrage même chez les patients ne prenant pas d'opioïdes.
 - b. Il existe un risque significatif d'hépatotoxicité à court et à long terme pour les patients prenant de la rifampicine.
 - c. Les antihistaminiques sont un bon choix de traitement pour le soulagement du prurit cholestatique.
 - d. Les techniques chirurgicales et non chirurgicales sont très efficaces lorsqu'elles sont effectuées avec succès.

AU CENTRE DE L'INFORMATION

10. Quel énoncé est vrai?
 - a. L'aprépitant est un inhibiteur modéré du CYP 3A4 et du CYP 2C9.
 - b. Une augmentation de l'incidence des neutropénies fébriles et des infections a été observée à la suite de l'interaction aprepitant/dexaméthasone.
 - c. L'aprépitant favoriserait l'apparition de neurotoxicité avec la cyclophosphamide.
 - d. L'aprépitant administré en concomitance avec la warfarine peut diminuer le RNI en raison d'une induction significative du CYP2C9 qui est le principal cytochrome métabolisant l'énantiomère R de la warfarine.

Veillez noter que le questionnaire sera disponible en ligne et à l'A.P.E.S. jusqu'au 1^{er} octobre 2011 inclusivement.



**FORMULAIRE DE RÉPONSE POUR L'OBTENTION D'UNITÉS DE FORMATION CONTINUE
DE L'ORDRE DES PHARMACIENS DU QUÉBEC**

ACTIVITÉ

Titre : Pharmactuel, volume 44, numéro 2 (Avril-Mai-Juin 2011)

Type : Autoapprentissage (publication électronique)

Date(s) : Du 4 juillet au 1^{er} octobre 2011

Répondre à toutes les questions. SVP écrire lisiblement. Les réponses illisibles, ambiguës ou multiples seront rejetées.

Noircir les cases appropriées										
1	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		6	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
2	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		7	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
3	A ☐	B ☐				8	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
4	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		9	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐
5	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐		10	A ☐	B ☐	C ☐	D ☐

Nom : _____

Prénom : _____

Téléphone : _____

Date : _____ N° de permis : _____

Lieu d'exercice : ☐ Établissement ☐ Officine ☐ Industrie ☐ Autre

Cette activité a fait l'objet d'une demande d'accréditation par l'Ordre des pharmaciens du Québec afin que des UFC soient accordées aux participants qui auront un minimum de 7 bonnes réponses sur 10.

Veuillez retourner ce formulaire par la poste ou par télécopieur à :

A.P.E.S.
4050, rue Molson, bureau 320
Montréal (Québec) H1Y 3N1

Télécopieur : 514 286-1081