

***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

OPNA, MAI, STOPP, START, maintenant GP-GP : Qui dit mieux?

Louise Mallet, Pierre Jaecker, Mounir Rhalimi

Que veulent dire ces abréviations? Connaissez-vous ces outils et les utilisez-vous dans votre pratique?

OPNA : Ordonnances potentiellement inappropriées en gériatrie, critères de Beers¹⁻³

MAI : *Medication Appropriateness Index* (Index de prescription appropriée)⁴

STOPP : *Screening Tool of Older Person's Prescription* (Outil d'identification de médicaments non indiqués selon le choix, la dose, les interactions, la durée, la duplication)⁵

START : *Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment* (Omission du point de vue d'une indication)⁵

GP-GP : *Algorithm Good Palliative-Geriatric Practice* pour l'arrêt des médicaments⁶

Dans la chronique *Évaluation critique de la documentation scientifique*, Garfinkel et coll. ont évalué la faisabilité d'utilisation d'un algorithme d'arrêt des médicaments, *The Good Palliative-Geriatric Practice algorithm for drug discontinuation* (GP-GP), pour des personnes âgées, fragiles, en perte d'autonomie et demeurant en milieu ambulatoire⁶. Cet algorithme utilise une série de questions qui permettent de décider de l'arrêt ou de la poursuite du traitement médicamenteux. L'évaluation a été réalisée par un gériatre, et les suggestions ont été envoyées au médecin de famille pour ensivager l'abandon des médicaments.

Les résultats sont intéressants. Les auteurs rapportent un taux de succès de 81 % pour l'arrêt des médicaments en utilisant l'algorithme GP-GP. Voici quelques exemples de succès : pour les antihypertenseurs (84 %), les benzodiazépines (100 %), les antipsychotiques (100 %), les bloqueurs des canaux calciques (85 %) et les hypolipémiants (72 %). Notons que seuls 2 % des médicaments discontinués ont été represcrits.

Plusieurs limites doivent néanmoins être considérées dans l'évaluation de cet article. Dans un premier temps, il s'agit d'une étude de faisabilité effectuée sur un petit groupe de patients âgés, demeurant à domicile. Cette population représente une population fragile, en perte d'autonomie, avec de nombreux problèmes de santé, qui nécessitaient de l'aide pour les activités de la vie quotidienne. L'utilisation de cette démarche est basée sur l'évaluation d'un gériatre, qui tient compte seulement de l'expérience, du jugement clinique et des connaissances de cette personne. Le temps requis pour l'utilisation de

cet algorithme n'est pas précisé dans l'étude.

Point de vue d'un gériatre

On ne naît pas vieux, on le devient, mais quand? Ceci n'est souvent perceptible que par un regard extérieur et non pas par le médecin traitant ou le patient qui se côtoient régulièrement. Notons que la gestion de l'interaction de l'organisme du sujet âgé avec ses médicaments devient un exercice de plus en plus complexe. L'état de la fonction rénale, les modifications journalières cliniques de l'activité rénale, les modifications de la vitesse du transit digestif, du pH, la modification de la masse musculaire, la modification de la masse grasse et maigre, de la clairance hépatique, de la dénutrition et des cytochromes sont des modifications que nous ne faisons que commencer à percevoir. Cette complexité nécessite une personnalisation de la pharmacothérapie, qui passe par une coopération étroite entre médecin et pharmacien. À défaut, par manque de temps et de compétences, ces paramètres risquent de ne pas être pris en considération. Aucun algorithme, aucune recommandation ne pourra être efficace (au sens du meilleur rapport avantages-risques) et n'intégrera les données galéniques, les horaires de prises, les interactions multiples, les intolérances et bien sûr le suivi des progrès de la pharmacie clinique.

La médecine gériatrique est en partie conditionnée par le syndrome « Jeanne Calment » : arrêt d'une statine à 85 ans, pas de souci, mais au cas où un accident vasculaire cérébral se produirait à 99 ans : quid de notre inaction? Arrêt d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à 85 ans : pas de problème tensionnel immédiat, mais insuffisance cardiaque à 99 ans : quid du remodelage cardiaque? La question des algorithmes d'aujourd'hui n'est-elle pas simplement dépendante de l'espérance de vie? Il n'y a pas si longtemps toute discussion s'arrêtait à 70 ans. Les algorithmes étaient alors presque morts nés!

Louise Mallet, B.Sc. Pharm., Pharm.D., CGP, est pharmacienne-clinicienne en gériatrie, Centre universitaire de santé McGill, professeure titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie Université de Montréal et rédactrice adjointe du *Pharmactuel*

Pierre Jaecker, est gériatre au Service Soins de Suite et Réadaptation, Centre hospitalier Bertinot Juel à Chaumont en Vexin en France

Mounir Rhalimi, docteur en pharmacie, est praticien hospitalier au Centre hospitalier Bertinot Juël à Chaumont-en-Vexin en France

Point de vue d'un pharmacien français

Les outils ont montré leur capacité à identifier les médicaments inappropriés et les médicaments dont le rapport avantages/risques a pu s'inverser avec le temps. Il restera cependant à décrire les conséquences éventuelles à long terme de l'arrêt des médicaments possédant des propriétés préventives. Certains évoqueront également que l'utilisation de ces outils est chronophage.

Quoi qu'il en soit, ces outils sont assurément pédagogiques. Les formations initiales et continues des professionnels de la santé devraient intégrer leur présentation et leur utilisation. Même s'ils ne sont pas utilisés au quotidien, il faut en avoir la maîtrise afin que nous nous posions les questions qu'ils soulèvent. En effet, nos patients âgés sont particulièrement vulnérables, parfois ils évoluent dans un équilibre précaire. Dès que cet équilibre est rompu, les conséquences leur sont, hélas, souvent fatales.

C'est dans ce contexte que les formations et les congrès consacrés à la pharmacie clinique se développent. Une science nouvelle s'ouvre à nous; nous prenons conscience que, malgré nos connaissances du médicament, il nous faut continuer à approfondir et à utiliser celles relatives aux méthodes, aux outils spécifiques à la pharmacie clinique, à la pharmacothérapie, à la pharmacocinétique, à la pharmacodynamie, à notre capacité d'adapter les données de la médecine factuelle à un patient particulier, le tout en alliant des compétences en matière de sciences humaines et sociales, dont une part revient à notre capacité d'écoute et de compréhension du patient⁷.

Les professionnels de la santé doivent également se poser une série de questions complémentaires lorsqu'il s'agit de traiter un patient âgé^{8,9}. Portés par l'empathie que nous témoignons à nos patients, nous devrions encore gagner en opérationnalité et en efficience, simplement pour le bien-être de nos patients.

Point de vue d'une pharmacienne québécoise

Mme Fragile, âgée de 92 ans, est hospitalisée pour des chutes et pour 5 fractures des côtes. Elle prenait à la maison les médicaments suivants : le donépézil dosé à 10 mg une fois par jour, de la venlafaxine XL dosée à 37,5 mg une fois par jour et du diazépam dosé à 2 mg trois fois par jour à la suite de tremblements causés par l'ajout de la venlafaxine. Mme Fragile pèse 35 kg et a une clairance à la créatinine de 23 mL par minute. Une évaluation très sommaire des médicaments de Mme Fragile nous indique :

- que la dose de donépézil est trop élevée pour son poids;
- que la venlafaxine et le donépézil sont deux substrats du CYP3A4;
- que les tremblements sont probablement des effets indésirables de l'association de la venlafaxine et du donépézil;

- que l'ajout du diazépam est probablement la cause de ses chutes et des fractures;
- qu'elle a subi une cascade médicamenteuse;
- qu'elle a reçu des ordonnances potentiellement inappropriées;
- et je pourrais continuer.

Alors, quelqu'un peut-il m'expliquer le pourquoi de la prescription du diazépam à Mme Fragile? Cette prescription a entraîné une **CASCADE MÉDICAMENTEUSE QUI A ENTRAÎNÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES ET UNE HOSPITALISATION**.

Alors pourquoi?

Pourquoi, tous les jours, nos patients âgés sont admis dans nos urgences avec des effets indésirables liés aux médicaments? Depuis 25 ans, on parle « médicaments » pour les personnes âgées. Pourquoi y a-t-il encore des personnes âgées admises pour des conséquences graves en relation avec leurs médicaments? Est-ce plus facile de ne rien faire plutôt que d'aller « négocier » pour le bien-être de nos patients? Est-ce que la solution consiste à revoir nos méthodes pédagogiques pour former nos professionnels de la santé? Pourquoi tous ces outils, si on a encore des patients comme Mme F. qui sont hospitalisés et qui décèdent des suites des effets indésirables liés aux médicaments?

Lorsque je visite Mme F. à l'urgence pour effectuer son histoire médicamenteuse, que je constate des chutes, les fractures de 5 côtes outre le fait qu'elle ne pèse que 35 kg et que je vois dans la liste des médicaments... du diazépam, vous devriez me voir « monter sur mes grands chevaux ». Mme F. a été hospitalisée. Elle a développé une pneumonie d'aspiration puis un *Clostridium difficile* et elle est décédée à l'hôpital.

Références

1. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher J, Reuben DB, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home resident. Arch Intern Med 1991;151:1825-32.
2. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. Arch Intern Med 1997;157:1531-6.
3. Fick D, Cooper JW, Wade WE, Waller J, Maclean R, Beers MH. Updating the Beers Criteria for potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Arch Intern Med 2003;163:2716-24.
4. Hanlon JT, Schmader KH, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK et coll. A method for assessing drug therapy appropriateness. J Clin Epidemiol 1992;45:1045-51.
5. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. Screening tool of older person's prescriptions (STOPP) and screening tool to alert doctors to right treatment (START). Consensus validation. Int J Clin Pharmacol 2008;46:72-83.
6. Garfinkel D, Magin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older patients: Addressing polypharmacy. Arch Intern Med 2010;170:1648-54.
7. Allenet B, Bedouch P, Baudrant M, Calop J, Foroni L. De l'histoire médicamenteuse à l'observation pharmaceutique : recueil standardisé pour le développement de la pharmacie clinique en unité de soins. J Pharm Belg 2010;2:39-46.
8. Bergeron J, Mallet L, Papillon-Ferland L. Principes d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie : illustration à l'aide d'un cas de patient. Pharmactuel 2008;41(suppl. 1):11-25.
9. Rhalimi M, Mangerel K, Armand-Branger S. Les activités de pharmacie clinique : point de vue de pharmaciens évoluant dans un établissement gériatrique. J Pharm Clin 2011;30:175-87.

Applicabilité d'une méthode pour l'arrêt de la prise des médicaments par des personnes âgées demeurant à domicile

Daniela Primejdie

Titre : Analyse critique de l'étude évaluant l'applicabilité d'une méthode pour l'arrêt de la prise des médicaments par des personnes âgées demeurant à domicile. Arch Intern Med 2010;170:1648-54¹.

Auteurs : Garfinkel D, Mangin D.

Commanditaires : Aucun

Objectifs de l'étude : Les auteurs ont évalué la faisabilité d'utilisation d'un algorithme, *the Good Palliative-Geriatric Practice algorithm for drug discontinuation* (GP-GP) pour des personnes âgées demeurant en milieu ambulatoire. Cet algorithme consiste en une série de questions auxquelles il faut répondre et qui permettent de décider de continuer ou de cesser le traitement médicamenteux.

Cadre de l'étude : Les auteurs ont évalué la faisabilité de cette démarche en l'appliquant aux personnes âgées demeurant dans la ville de Pardes Hana en Israël. L'évaluation a eu lieu soit au moment d'une visite au centre de jour en gériatrie ou d'une visite à domicile. L'étude s'est déroulée entre février 2005 et juin 2008.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude de cohorte prospective avec une inclusion consécutive menée auprès de patients âgés recommandés pour subir une évaluation gériatrique soit par un médecin de famille ou par un membre de la famille.

Patients : Un nombre de 70 patients âgés demeurant en milieu ambulatoire a été évalué. Les patients exclus l'ont été pour les raisons suivantes : présence de maladie à un stade avancé leur donnant une espérance de vie de moins de trois mois et les patients n'étant pas disponibles pour effectuer des suivis de plus de quatre mois.

Intervention : Les participants ont été évalués par un gériatre, et des recommandations ont été formulées pour une utilisation correcte de l'algorithme GP-GP (Figure 1). Les modifications proposées ont été discutées avec le patient, un membre de sa famille ou son représentant, par la présentation du pour et du contre pour chacun des médicaments prescrits, du rapport risques-avantages et des conséquences potentielles sur la qualité de vie et la longévité. À la suite de cette discussion, une lettre détaillée était envoyée au médecin de famille, suggérant des recommandations en vue de supprimer les médicaments jugés non essentiels pen-

dant une période d'au moins trois mois. Lorsque l'évaluation montrait que l'abandon d'un médicament n'était pas approprié, des recommandations étaient émises pour diminuer la dose ou changer de médicament.

Le tableau I présente les différents critères d'abandon et les conditions d'échec relatifs aux différentes classes de médicaments retirés. L'arrêt de la prise des médicaments ou des classes de médicaments suivants a également été pris en considération : les hypolipémiants, les hypoglycémisants oraux, les antidépresseurs, les antipsychotiques, la lévodopa, la digoxine, les diurétiques, les anticoagulants, l'aspirine, le dipyridamole, la pentoxifylline, les suppléments de fer et de potassium et les vitamines. Aucun critère d'arrêt ou aucune condition d'échec ne sont spécifiés par les auteurs.

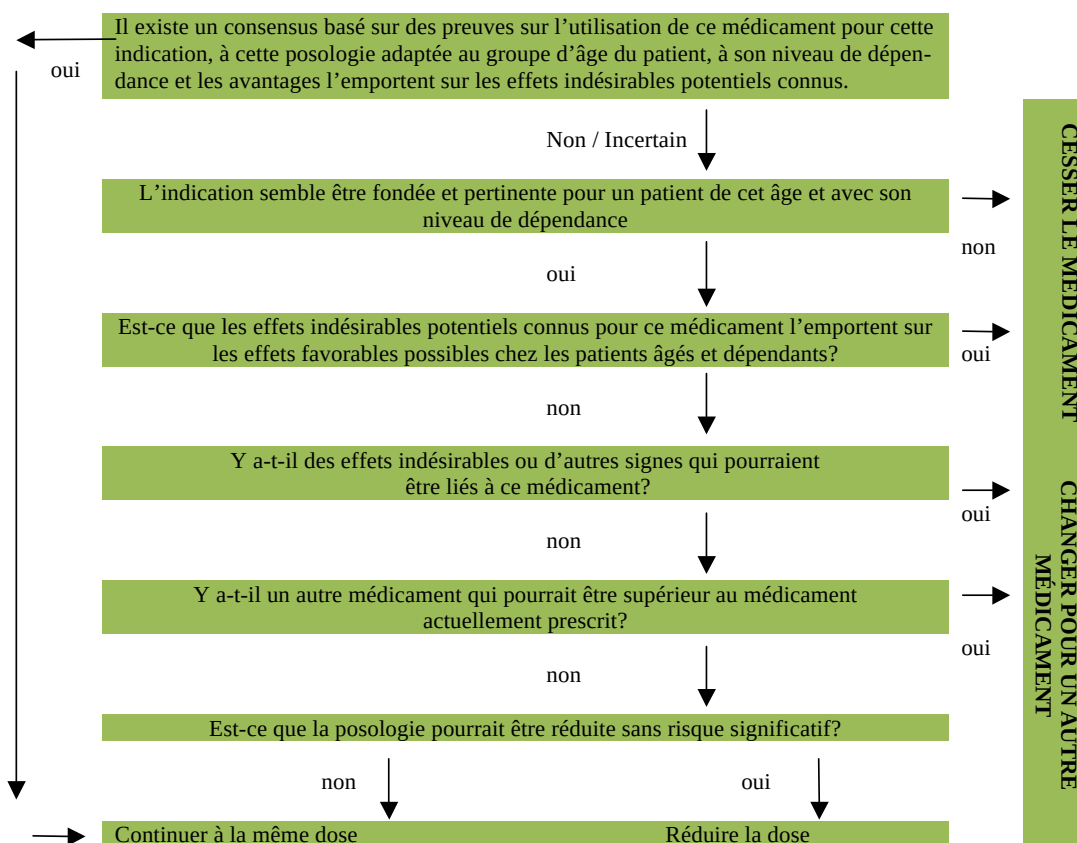
Points évalués : Les participants ont été évalués et suivis à des intervalles réguliers pour les changements de signes et de symptômes, des résultats des tests de laboratoire ou des tests diagnostiques. Pour les patients diabétiques, un taux d'hémoglobine A1c inférieur à 8 % était considéré comme acceptable. Un échec était défini par une réapparition des signes et symptômes ou une détérioration des résultats des tests de laboratoire (par ex. signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, présence de dyspepsie, augmentation de la tension artérielle, présence d'hypokaliémie à la suite de l'arrêt d'un supplément potassique).

Une rencontre de tous les patients était réalisée tous les trois à six mois afin d'effectuer le suivi des recommandations. Initialement, ce suivi a été effectué par des rencontres face à face et, par la suite, par des appels téléphoniques soit avec le patient, un membre de sa famille ou son représentant et le médecin de famille. Les données suivantes ont été recueillies lors des suivis : liste des médicaments, échec de l'intervention, prise de nouveaux médicaments et présence de récents problèmes de santé (événements cliniques, nouveaux signes et symptômes, hospitalisations, décès).

La version brève de l'échelle de dépression gériatrique et le *Mini-Mental State Examination* (MMSE) ont été utilisés pour évaluer les fonctions cognitives et affectives. Une évaluation de l'état de santé global, qui incluait la capacité fonctionnelle, la fonction cognitive et affec-

Daniela Primejdie, est pharmacienne, doctorante et assistante à la Faculté de pharmacie de Cluj-Napoca en Roumanie

Figure 1 : Algorithme Good Palliative-Geriatric Practice



tive a été effectuée par les patients et leurs familles à l'aide de l'échelle Lickert modifiée à cinq paliers (de -2 à +2).

Résultats : L'analyse a pris en considération 70 personnes âgées, dont 43 (61 %) étaient des femmes. L'âge moyen (écart type) était de 82,8 ans (6,9) (entre 67 et 102 ans). Aucun patient n'a été perdu pendant le suivi; 10 (14 %) sont décédés durant l'étude. La durée moyenne du suivi a été de 19 mois (entre 4 et 45 mois). Quarante patients (57 %) étaient considérés comme « fragiles » et ambulatoires, 18 (26 %) étaient indépendants et ambulatoires et 12 (17 %) avaient besoin d'aide pour les activités de la vie quotidienne. Le résultat moyen du test MMSE était de 18,2 points (écart type 9,4) sur une échelle de 0 à 30 points et l'échelle de dépression gériatrique de 7,39 (écart type 3,62) sur une échelle de 1 à 12 points. Quarante-trois patients (62 %) avaient plus de trois problèmes médicaux, 31 (44 %) plus de quatre problèmes médicaux et 18 (26 %) avaient plus de cinq problèmes. Cinquante patients (71 %) présentaient au moins trois des syndromes gériatriques.

Les participants prenaient en moyenne 7,7 médicaments (écart type 3,7) (entre 0 et 16) et une moyenne de 0,8 vitamines ou minéraux chacun. La mise en place de l'algorithme a permis de formuler des suggestions pour

discontinuer la prise de 311 médicaments (soit 58 % de tous les médicaments) pour 64 patients, ce qui représentait une moyenne de 4,9 médicaments par patient. Six patients n'ont pas nécessité de suggestions pour l'arrêt des médicaments.

La prise d'un nombre total de 256 des 311 médicaments (82 %) a été interrompue. Toutes les suggestions ont été prises en compte par 42 patients (66 %); et pour 16 patients (25 %) toutes les suggestions ont été mises en place à l'exception de celles concernant un médicament. Les suggestions proposées n'ont pas été retenues pour 6 patients (9 %). Globalement, en incluant les refus de consentement et les échecs, les auteurs rapportent un taux de succès de 81 % pour l'arrêt des médicaments en utilisant l'algorithme GP-GP. À titre d'exemple, les médicaments retirés avec succès sont les antihypertenseurs (84 %), les benzodiazépines (100 %), les antipsychotiques (100 %), les bloquants des canaux calciques (85 %) et les hypolipémiants (72 %).

Seuls 2 % des médicaments retirés (6 des 256 médicaments) ont été repris en raison de la réapparition des symptômes ou des plaintes de la part des patients. Les médicaments comprenaient un bêta-bloquant, un supplément de fer, la simvastatine, un inhibiteur sélectif

Tableau I : Critères d'arrêt et conditions d'échec pour les différentes classes de médicaments

Classes de médicaments	Critères d'arrêt	Conditions d'échec
Antihypertenseurs	Cesser un médicament à la fois, si le patient utilise plusieurs antihypertenseurs	Augmentation de la tension artérielle de plus de 150/90 mm Hg ou de plus de 160/90 mm Hg (en l'absence d'atteinte des organes cibles)
Nitrates	Absence de douleur à la poitrine au cours des six derniers mois	Retour des symptômes ou des changements à l'électrocardiogramme
Antagonistes des récepteurs H ₂ de l'histamine et inhibiteurs de la pompe à protons	Absence d'ulcère peptique et de saignements gastro-intestinaux actifs ou de dyspepsie pendant au moins un an étaient des indications pour cesser	Apparition de symptômes digestifs représentait un échec
Benzodiazépines	Diminution progressive	Non spécifié
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Diminution progressive	Non spécifié

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?	
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?	Non, il n'y a qu'un seul groupe de patients, celui de l'intervention.
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?	Oui, les résultats ont été interprétés en tenant compte de tous les patients qui ont participé à l'étude. Les suivis ont été effectués sur une période de 4 à 45 mois, en fonction des patients.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	Non applicable
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?	Non applicable
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	Non applicable
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?	Non applicable
Quels sont les résultats?	
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Les recommandations, à raison de 82 %, visaient le retrait des médicaments et ont été appliquées ; le retrait a été complet pour 81 % d'entre elles.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Non évaluée
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. L'application de cet algorithme est possible pour une population âgée de plus de 80 ans, demeurant à domicile.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés?	Oui. Les résultats cliniques étaient l'arrêt des médicaments pour la population étudiée. Toutefois, les effets cliniques de l'arrêt de la médication sur la mortalité ou la morbidité ne sont pas connus, puisqu'ils n'ont pas été évalués.
Est-ce que les bienfaits obtenus sont cliniquement significatifs?	Oui. Les médicaments ont été retirés dans une proportion de 82 %, et seulement 2 % des médicaments retirés ont été repris en raison de la réapparition des symptômes ou de plaintes de la part des patients.

de la recapture de la sérotonine et le furosémide pour deux patients. Aucun effet indésirable ou décès en relation avec l'arrêt des médicaments n'a été rapporté. Quatre-vingt-quatre pour cent (84 %) des antihypertenseurs ont été retirés avec succès ainsi que 75 % des antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine, 72 % des statines, 97 % des benzodiazépines et 100 % des antipsychotiques.

Aucun des dix décès observés durant l'étude n'était lié à l'arrêt des médicaments. De plus, dix patients ont été hospitalisés pour des événements considérés majeurs, soit entre autres une fracture de la hanche, de l'insuffisance cardiaque, un accident vasculaire cérébral. Seul un lien de causalité a été établi entre l'arrêt de la warfarine initialement prescrit pour une fibrillation auriculaire et le développement d'une thrombose veineuse profonde. Une amélioration de l'état de santé globale a été notée chez 56 patients (88 %) à la suite de l'arrêt des médicaments.

Discussion

L'utilisation des médicaments en gériatrie demeure une intervention complexe considérant le fait que les personnes âgées présentent plusieurs comorbidités. Cette polymédication expose souvent les personnes âgées au risque d'effets indésirables associés aux médicaments². De plus, les changements des paramètres pharmacocinétiques et de l'action pharmacodynamique des médicaments liés au vieillissement accentuent la sensibilité aux effets indésirables².

La revue systématique de la thérapie médicamenteuse représente une solution pour prévenir les risques iatrogènes³. Différentes approches et divers modes d'évaluation ont été suggérés dans la littérature médicale pour aider les professionnels de la santé à faire une évaluation globale^{2,4-7}. De nombreux outils ont été développés et validés pour faciliter cette évaluation et pour améliorer la qualité de la prescription en gériatrie^{6,8-11}. Ces indicateurs ont été développés par opinions d'experts et techniques de consensus. Ils sont souvent orientés sur le médicament et la maladie et ne laissent pas de place aux problèmes de polyopathologies. Le jugement clinique n'est pas inclus dans certaines de ces évaluations.

L'outil le plus connu demeure les critères de Beers⁸⁻¹⁰. Présentée sous forme de critères explicites, cette liste fait référence à des médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie. Initialement, cette liste de médicaments potentiellement inappropriés était destinée aux patients âgés de plus de 65 ans et demeurant en centre de soins prolongés; elle a été par la suite adaptée aux personnes âgées demeurant en communauté et mise à jour en 1997 et en 2003⁸⁻¹⁰. Un autre outil utilisé dans l'évaluation des médicaments en gériatrie est l'index de prescription appropriée, *Medication Appropriateness*

Index (MAI)⁶. Hanlon et coll. ont développé cet outil basé sur l'application à chacun des médicaments prescrits des critères de prescription (indication; choix de molécule, de posologie, de mode d'administration et risque d'interaction)⁶. Il s'agit de critères implicites présentant une approche globale et systématique de l'évaluation de la prescription en gériatrie. Ces outils ont été validés dans plusieurs pays et dans différents milieux de vie en gériatrie¹¹. Cette approche est orientée vers le patient et demande des compétences de la part du clinicien dans son utilisation.

Récemment, Gallagher et coll. ont élaboré un nouvel outil de dépistage des médicaments inappropriés en gériatrie, soit les critères STOPP (*Screening Tool of Older Persons' Prescriptions*) et START (*Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*) établis par la méthode Delphi¹². Les 65 critères STOPP sont organisés par systèmes physiologiques considérant les médicaments inappropriés, les interactions entre les médicaments et les co-morbidités, tandis que les 22 critères START incluent l'omission de prescriptions considérées appropriées. Les outils STOPP et START sont d'utilisation facile et rapide.

Garfinkel et coll. ont démontré que l'utilisation de l'algorithme GP-GP pour des patients demeurant en soins de longue durée a entraîné une réduction de la mortalité, des transferts en soins aigus et une diminution des coûts¹³. Dans la présente étude, les auteurs ont évalué la faisabilité d'appliquer leur algorithme, qui comprend six questions différentes, à des patients âgés demeurant à domicile³. Les auteurs ont démontré que la mise en place de cette démarche systématique a permis de diminuer le nombre de médicaments d'un petit groupe de personnes âgées ayant une moyenne d'âge de 82 ans et vivant à domicile¹⁴. L'algorithme GP-GP représente un outil généralisable et facile à utiliser dans la pratique quotidienne. Il contient des éléments communs (évaluation de l'indication, de l'innocuité, de l'efficacité, de la dose) au MAI⁶.

Plusieurs limites doivent néanmoins être mentionnées dans l'évaluation de cet article. Dans un premier temps, il s'agit d'une étude de faisabilité effectuée auprès d'un petit groupe de patients âgés demeurant à domicile. Cet échantillon représente une population fragile, en perte d'autonomie, confrontée à de nombreux problèmes de santé et nécessitant de l'aide pour les activités de la vie quotidienne. L'utilisation de cette démarche est basée sur l'évaluation provenant d'une seule personne, soit l'évaluateur, et ne tient compte que de son expérience, de son jugement clinique et de ses connaissances. Les auteurs n'ont pas spécifié qui était responsable de remplir le formulaire de l'échelle brève de dépression gériatrique ainsi que le MMSE. Les auteurs n'ont pas décrit les raisons de l'arrêt des médicaments, soit l'absence d'indication ou d'efficacité, ni le nombre de modifications de doses ni même celui des nouveaux médicaments prescrits. Le temps requis pour la mise en place de cette démarche n'est pas précisé dans l'étude.

Garfinkel a réussi, dans cette petite étude, à retirer des médicaments inutiles à des patients frêles, en perte d'autonomie et demeurant à la maison. En utilisant des questions ciblées sur le problème du patient, il a réussi à éliminer des médicaments qui sont souvent à l'origine de syndromes gériatriques². Est-ce que le taux de réussite aurait été plus élevé si ce travail avait été réalisé par un pharmacien? Probablement. Le résultat ultime demeure de toute façon une intervention positive pour le patient, peu importe la personne qui la réalise. Notons que l'approche interdisciplinaire préconisée dans les équipes gériatriques n'a pas été intégrée à cette approche¹⁵. Les auteurs ne mentionnent pas non plus comment ils ont obtenu l'historique médicamenteux lors des rencontres avec le patient ou les membres de la famille. Il aurait été intéressant d'avoir un pharmacien qui participe à la prise en charge de ces patients. Une histoire médicamenteuse et une revue des médicaments effectuées par un pharmacien auraient été des étapes importantes à inclure dans cette étude¹⁶. Il aurait également été intéressant d'associer d'autres outils d'évaluation pour cibler les médicaments à risque, soit l'échelle du fardeau associé aux médicaments (*Drug Burden Index*) ou l'échelle de risque anticholinergique^{17,18}. Une étude clinique aléatoire doit être effectuée pour valider l'outil proposé par les auteurs tout en incluant des critères de jugement primaires sur le plan de la réduction des hospitalisations, des effets indésirables et de la mortalité.

En utilisant la démarche de prestation des soins pharmaceutiques, Bergeron et coll. ont publié un processus d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie². Cette démarche, fondée sur des principes gériatriques, peut guider les professionnels de la santé dans la prescription et l'évaluation de la pharmacothérapie des personnes âgées. Une approche globale du patient est préconisée en gériatrie. L'utilisation de critères explicites et implicites demeure intéressante, mais elle ne tient pas souvent compte de tous les aspects gériatriques.

Déclaration de l'auteur

L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en lien avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Daniela Primejdie

41, rue Victor Babes

Cluj-Napoca

Roumanie, 400012

Tél./téléc. : +40264 450531

Courriel : danaprimejdie@umfcluj.ro

Références

- Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults. *Arch Intern Med* 2010;170:1648-54.
- Bergeron J, Mallet L, Papillon-Ferland L. Principes d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie : Illustration à l'aide d'un cas de patient. *Pharmactuel* 2008;41(suppl.1):11-25.
- Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: « There's got to be a happy medium ». *JAMA* 2010;304:1592-1601.
- De Smet PA, Denneboom W, Kramers C, Grol R. A composite screening tool for medication reviews of outpatients: general issues with specific examples. *Drugs Aging* 2007;24:733-60.
- Lowe CJ, Petty DR, Zernansky AG, Raynor DK. Development of a method for clinical medication review by a pharmacist in general practice. *Pharm World Sci* 2000;22:121-6.
- Hanlon JT, Schmader KH, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK et coll. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045-51.
- Fitzgerald LS, Hanlon JT, Shelton PS, Landsman PB, Schmader KE, Pulliam CC et coll. Reliability of a modified medication appropriateness index in ambulatory older persons. *Ann Pharmacother* 1997;31:543-8.
- Beers MH, Ouslander JG, Rollinger J, Reuben DB, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991;151:1825-32.
- Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157:1531-6.
- Fick D, Cooper JW, Wade WE, Waller J, Maclean R, Beers MH. Updating the Beers Criteria for potentially inappropriate Medication Use in Older Adults. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
- Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hugues C, Lapane K, Swine C et coll. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimized. *Lancet* 2007;370:173-84.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. Screening tool of older person's prescriptions (STOPP) and screening tool to alert doctors to right treatment (START). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol* 2008;46:72-83.
- Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: A new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *IMAJ* 2007;9:430-4.
- Garfinkel D, Magin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older patients: Addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010;170:1648-54.
- Lebel P, Massé-Thibadeau G. Programme de formation à l'interdisciplinarité. Cahier de formation pour les formateurs. Module 7 : Le plan d'intervention interdisciplinaire. Montréal : Institut universitaire de gériatrie de Montréal; 1999: p.7-8.
- Covinsky KE, Pierluissi E, Johnston CB. Hospitalization-associated disability. *JAMA* 2011;306:1782-93.
- Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG et coll. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007;167:781-7.
- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168:508-13.

Évaluation quantitative et qualitative des infections sur cathéter veineux central chez les nouveau-nés de moins de 1500 grammes à la naissance dans les services de réanimation et de médecine néonatales

Anne-Sophie Gaudy, Géraldine Senon, Karine Norbert, Philippe Bertrand, François Labarthe, Philippe Meunier, Eli Saliba

Résumé

Objectifs : Déterminer le taux d'incidence des bactériémies liées aux cathéters veineux centraux chez les nouveau-nés de moins de 1500 grammes à la naissance, et tenter d'identifier les facteurs de risques.

Méthodologie : Une étude rétrospective mono-centrique a été réalisée entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 janvier 2010, incluant les nouveau-nés de moins de 1500 grammes à la naissance hospitalisés dans les premières 48 heures de vie dans les services de réanimation et de médecine néonatales. Pour rechercher les facteurs de risques, les tests de Student et du Khi-2, puis une régression logistique ont été utilisés.

Résultats : Cent onze nouveau-nés ont été inclus et 26 bactériémies liées aux cathéters veineux centraux diagnostiquées soit une incidence de 11,98 pour 100 cathéters veineux centraux et un taux d'incidence de 10,22 % jours-cathéter veineux central. Si l'on distingue les cathéters veineux ombilicaux des autres cathéters veineux centraux, le taux d'incidence est de 3,33 % jours-cathéter veineux ombilical et de 11,15 % jours-cathéter veineux épicutanéocave.

Le faible âge gestationnel apparaît comme facteur de risque de bactériémies liées aux cathéters veineux centraux. Dans la population nécessitant la pose de cathéters veineux centraux épicutanéocaves, les facteurs de risques indépendants sont la faiblesse de l'âge gestationnel et de la durée de la présence du cathéter veineux épicutanéocave.

Conclusion : Dans l'échantillon étudié, le taux d'incidence des bactériémies liées aux cathéters veineux centraux est comparable à celle trouvée dans le réseau NEOCAT 2009 observant plusieurs services de réanimation et de médecine néonatales français.

Mots clés : nouveau-né, bactériémie, cathéter veineux central

Introduction

Les cathéters veineux centraux sont indispensables à la pratique médicale moderne, particulièrement dans les services de réanimation et de médecine néonatales; leur utilisation y est de plus en plus fréquente, comme le

montre le réseau de surveillance NEOCAT 2009, qui prend en compte 18 services de réanimation et de médecine néonatales français et qui observe une augmentation de 22 % du nombre de cathéters veineux centraux pour seulement 15 % de nouveau-nés supplémentaires par rapport à l'année 2008¹. Un cathéter veineux central peut être introduit dans la veine jugulaire interne, sous-clavière ou fémorale par la méthode de Seldinger, chez l'adulte comme chez l'enfant^{2,3}. Par contre, chez le nouveau-né, les cathéters veineux centraux sont souvent insérés dans les vaisseaux ombilicaux ou par voie périphérique (veines jugulaires, céphaliques, des membres supérieurs et inférieurs).

Les infections liées aux cathéters veineux centraux représentent un problème de santé majeur pour les enfants hospitalisés dans un service de réanimation. Les bactériémies sont à l'origine de la gravité de ces infections : la pose d'un cathéter veineux central à un nouveau-né peut contribuer à introduire des micro-organismes dans le sang et possiblement causer une infection appelée bactériémie, voire même une septicémie (infection générale grave de l'organisme due à l'envahissement de germes pathogènes dans le sang provenant d'un foyer infectieux). Cette population est particulièrement vulnérable à ces infections en raison de la peau et de son système immunitaire immatures, qui ne peuvent jouer leur

Anne-Sophie Gaudy, interne en pharmacie au Centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Tours (Hôpital Clocheville)

Géraldine Senon, pharmacien, assistant spécialiste, pharmacie du CHRU de Tours (Hôpital Clocheville)

Karine Norbert, médecin, praticien hospitalier, service de réanimation pédiatrique du CHRU de Tours (Hôpital Clocheville)

Philippe Bertrand, médecin, maître de conférences des universités, praticien hospitalier biostatistiques, service de radiologie pour adultes du CHRU de Tours (Hôpital Bretonneau)

François Labarthe, médecin, praticien hospitalier, service de médecine pédiatrique du CHRU de Tours (Hôpital Clocheville)

Philippe Meunier, praticien hospitalier, chef de service de la pharmacie du CHRU de Tours (Hôpital Clocheville)

Eli Saliba, praticien hospitalier, chef des services de réanimation pédiatrique et de médecine néonatales du CHRU de Tours (Hôpital Clocheville)

rôle protecteur. Selon la littérature médicale, les nouveau-nés qui naissent avant 29 semaines d'aménorrhée (SA), avec un poids inférieur à 1500 grammes et dont l'état clinique est instable courent un risque élevé de développer une bactériémie. Les facteurs de risque de bactériémie comprennent notamment l'utilisation d'un cathéter veineux central ou périphérique, la durée de l'hospitalisation, les manquements aux pratiques d'hygiène et d'asepsie, l'utilisation de l'alimentation parentérale⁴. Les données de la littérature médicale sont insuffisantes pour déterminer si le risque de bactériémies liées aux cathéters veineux centraux (BLC) diffère du risque de bactériémies liées aux cathéters veineux périphériques⁴. Pour les nouveau-nés de moins de 1500 grammes à la naissance, le choix entre cathéter veineux central et périphérique se fait d'une part, par l'indication du cathétérisme : la nutrition parentérale, nécessaire à couvrir les besoins nutritionnels des nouveau-nés, nécessite l'utilisation d'un cathéter veineux central, d'autre part par la durée d'utilisation : les cathéters veineux périphériques sont laissés en place pour une courte durée (72 heures au maximum)^{2,5,6}. Le réseau NEOCAT 2009 indique un taux d'incidence de 10,2 BLC pour 1000 jours-cathéter pour les cathéters veineux centraux autres que les cathéters veineux ombilicaux¹. Ces infections liées aux cathéters veineux centraux font partie des infections les plus représentées en néonatalogie et sont responsables d'une augmentation des complications, de la morbidité, d'un allongement de la durée d'hospitalisation et d'un surcoût économique de 2600 € à 20 000 € (3700 \$ à 29 000 \$ américains) par infection d'après certaines études américaines aussi bien dans les services de réanimation pour adultes que pour nouveau-nés⁷⁻⁹. Réduire l'incidence des infections liées aux cathéters veineux centraux est un objectif à atteindre : le programme national de lutte contre les infections nosocomiales, pour la période de 2005 à 2008, établi par le ministère de la Santé et de la Protection sociale français, fixe comme objectif d'optimiser le recueil et l'utilisation des données de surveillance et du signalement des infections nosocomiales, notamment en réanimation pédiatrique¹⁰.

L'équipe médicale des services de réanimation et de médecine néonatales de l'Hôpital Clocheville du Centre hospitalier régional universitaire de Tours, France, soupçonnait une fréquence élevée des BLC dans le service par rapport aux services équivalents français, sans chiffres objectifs, puisqu'aucun recueil de données n'avait été fait avant cette étude.

L'objectif de ce travail, intitulé « étude PRÉMACAT », visait, dans un premier temps, à déterminer le taux d'incidence des BLC chez les nouveau-nés pesant moins de 1500 grammes à la naissance, dans les services de réanimation et de médecine néonatales de l'Hôpital Clocheville et, dans un second temps, à tenter de déterminer des facteurs de risques de BLC afin de mieux décrire ce type d'infections.

Méthodologie

L'étude PRÉMACAT est une étude rétrospective monocentrique. Elle s'est déroulée à l'Hôpital Clocheville, centre spécialisé en pédiatrie d'une capacité de 232 lits avec 12 771 admissions en 2009. L'unité de néonatalogie comprend 24 lits ouverts sur la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 janvier 2010, avec un taux d'occupation des lits de 89 %. L'équipe soignante est composée de 37,5 équivalents temps plein de puéricultrices et d'infirmières diplômées d'État. L'unité de réanimation néonatale et pédiatrique dispose de 16 lits ouverts sur cette même période et d'une équipe de 48,4 équivalents temps plein de puéricultrices et d'infirmières diplômées d'État. Le taux d'occupation des lits est de 85 % sur cette même période. L'équipe médicale de chaque service est composée de deux seniors, d'un *fellow*, de deux internes et de deux étudiants en médecine. Seuls les médecins et les internes posent les cathéters veineux centraux. Les nouveau-nés de moins de 1500 grammes à la naissance restent en réanimation jusqu'à ce que leur état soit stable puis sont transférés au service de néonatalogie pour la suite de leur prise en charge. Selon l'Organisation mondiale de la santé, la prématurité correspond à un âge gestationnel inférieur à 37 SA révolues¹¹.

Les critères d'inclusion et d'exclusion

Les nouveau-nés (définis comme les enfants âgés d'une heure de vie à 28 jours lors de l'admission dans le service), pesant moins de 1500 grammes à la naissance, quel que soit le sexe, hospitalisés dans les premières 48 heures de vie dans les services de réanimation et de médecine néonatales de l'Hôpital Clocheville entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 janvier 2010 ont été inclus¹². Cet intervalle de temps a été choisi afin d'inclure au minimum 100 patients et d'atteindre le nombre de cathéters veineux centraux déterminé par le calcul de la taille d'échantillon nécessaire ($n = 218$). Pour l'analyse du critère principal de jugement « la survenue d'une BLC », l'échantillon doit inclure au minimum 218 cathéters veineux centraux de façon à obtenir un Odds ratio (OR) pour la survenue d'une BLC = 3,5 avec classiquement $\alpha = 5\%$ et $\beta = 20\%$. L'OR a été déterminé sur la base de la variable « âge gestationnel » avec un groupe de nouveau-nés de moins de 29 SA et un groupe de nouveau-nés d'au moins 29 SA.

Les nouveau-nés inclus sont ceux qui ont nécessité la pose d'un premier cathéter veineux central, quels que soient la pathologie, le motif et le lieu de la pose, et qui ont été hospitalisés depuis au moins 48 heures dans le service.

La surveillance des cathéters veineux centraux posés dans les 24 heures précédant l'entrée dans les services de réanimation et de médecine néonatales a été réalisée, de même que la surveillance de tous les cathéters vei-

neux centraux posés aux nouveau-nés inclus dans l'étude en remplacement du premier cathéter veineux central, quelle que soit la date de leur pose. Tous les cathéters veineux centraux ont été mis en culture à l'ablation.

Les patients hospitalisés après 48 heures de vie n'ont pas été inclus dans l'étude.

Les nouveau-nés hospitalisés pour une durée inférieure à 48 heures (correspondant aux enfants admis uniquement pour l'opération du canal artériel et en provenance d'un autre établissement) n'y ont pas été inclus.

Les nouveau-nés porteurs de cathéters artériels n'y ont pas été inclus.

Données recueillies

La cueillette des données a nécessité la rédaction d'un questionnaire. Les rédacteurs de ce questionnaire (un interne en pharmacie, un médecin de l'unité de réanimation pédiatrique et néonatale, un médecin de référence en nutrition parentérale exerçant régulièrement des gardes dans l'unité de réanimation) se sont basés sur un guide émis par le Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales de l'inter-région Paris-Nord intitulé *Surveillance des cathéters veineux centraux en néonatalogie - NEOCAT – Protocole 2010* pour l'adapter à la population de l'étude, les nouveau-nés de moins de 1500 grammes à la naissance, et pour inclure des facteurs de risques suspectés¹².

Le questionnaire final est composé de plusieurs parties :

Une « Fiche bébé » décrivant les caractéristiques du nouveau-né (sexe, âge gestationnel, provenance et mode de sortie, présence d'une pathologie infectieuse grave, poids de naissance, score CRIB II [*Clinical Risk Index for Babies*]). Le score CRIB II est un score de gravité (compris entre 0 et 16, 16 = gravité maximale) calculé d'après les données de l'âge gestationnel à la naissance, du poids de naissance, du sexe, de l'excès de bases dans le sang et de la température du nouveau-né à l'entrée dans le service¹³;

Une « Fiche cathéter » décrivant les caractéristiques du cathéter veineux central (la date et le lieu de la pose, l'opérateur de la pose, le siège d'insertion et le matériau du cathéter veineux central, le type de ventilation au moment de la pose, l'utilisation éventuelle du cathéter pour la nutrition parentérale, la présence de lipides ou non dans cette nutrition et le nombre de réfections du pansement avec les différentes dates) et celles d'une éventuelle bactériémie. Pour le siège d'insertion, il a fallu faire une distinction entre les cathéters veineux ombilicaux (cathéters de 3,5 ou 4 Fr mis par voie ombilicale à la naissance mais ne pouvant rester en place que 4 à 5 jours) et les cathéters veineux centraux par voie ombi-

licale (cathéters de 2 Fr, mis en place par voie ombilicale au premier jour de vie et qui vont pouvoir rester en place pendant plusieurs semaines). Il y a eu autant de « Fiches cathéter » remplies que de cathéters veineux centraux posés au même nouveau-né ;

Une « Fiche traitement anti-infectieux » permettant de relever les anti-infectieux administrés après la description détaillée de la BLC.

Le questionnaire a été présenté au chef des services de néonatalogie et de réanimation, qui a donné son accord pour la réalisation de cette étude. Selon la législation française (articles L. 1121-1 à L. 1126-7 du 9 août 2004 du *Code de la santé publique*, modifié par décret n° 2006-477 du 26 avril 2006) et la directive européenne du 4 avril 2001 (Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001) concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, cette étude rétrospective, non interventionnelle sur dossier, ne modifiant pas les procédures habituelles de soins et de surveillance, ne requiert pas la demande de l'avis d'un comité de protection des personnes ni celui du directeur général de l'établissement¹⁴⁻¹⁶.

Les nouveau-nés pouvant être inclus dans l'étude ont été retrouvés grâce au fichier de codage des enfants pesant moins de 1500 grammes à la naissance. Les données sont relevées dans le dossier patient. Celui-ci comprend le dossier médical présent dans le service, les prescriptions de médicaments et de nutrition parentérale, la fiche de suivi du cathéter veineux central (notification du lieu et de l'opérateur de pose, du nombre de réfections du pansement accompagnées des différentes dates), les feuilles de surveillance infirmière (contenant les dates de pose ou de retrait des cathéters veineux centraux, le mode de ventilation du nouveau-né, l'utilisation éventuelle du cathéter veineux central pour la nutrition parentérale) et le dossier patient informatique (qui comprend les prescriptions, le relevé des administrations et des surveillances cliniques, les résultats des bilans biologiques et microbiologiques, les comptes rendus médicaux, etc.).

Les questionnaires papier ont été remplis par l'interne en pharmacie et le médecin réanimateur. Pour éviter les biais liés au recueil des données, une méthodologie de relevé des données est fournie aux deux personnes chargées d'analyser le dossier patient. En cas de doute dans l'interprétation des données, l'interne s'est adressé au médecin. Les données des questionnaires papier ont été saisies dans des tableaux Excel^{MD} par l'interne.

Analyse des données

Les critères de bactériémies proposés sont adaptés à la néonatalogie à partir des définitions des Centers for Disease Control and prevention (CDC) de 1988 pour les enfants de moins de 12 mois et du *Guide de définition des infections nosocomiales* du Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales Paris-Nord^{17,18}. Cinq cas sont possibles :

Cas 1 : Association d'une bactériémie (quel que soit le site de prélèvement de l'hémoculture) et d'une culture positive du site d'insertion du cathéter veineux central au même germe.

Cas 2 : Association d'une bactériémie (quel que soit le site de prélèvement de l'hémoculture) et d'une culture positive (> 10 UFC/mL en méthode quantitative de Brun-Buisson ou à défaut > 15 UFC en méthode semi-quantitative de Maki, mais la culture semi-quantitative n'explore que la portion extraluminale des cathéters) du cathéter veineux central au même germe (lors du retrait)³.

Cas 3 : Association d'une bactériémie et d'un rapport hémoculture quantitative centrale/hémoculture quantitative périphérique > 5 .

Cas 4 : Association d'une bactériémie et d'un délai différentiel de positivité des hémocultures centrale et périphérique > 2 heures.

Cas 5 : Absence des critères 1 à 4 et isolement d'un micro-organisme quel qu'il soit dans au moins une hémoculture, avec signes cliniques ou biologiques et mise en place d'une antibiothérapie adaptée pendant au moins 5 jours.

Cas 1 à 4 = cas certain de bactériémies liées aux cathéters (BLC).

Cas 5 = cas possible de BLC.

La technique d'asepsie utilisée lors de la pose d'un cathéter veineux central est standardisée et suit les recommandations de l'équipe d'hygiène du Centre hospitalier universitaire de Tours, et un protocole écrit de désinfection de la peau saine. Les recommandations de l'équipe d'hygiène correspondent à un lavage de type chirurgical des mains du médecin, à un habillage à l'aide d'une casaque stérile et de gants stériles et à l'installation d'un champ opératoire stérile. Le protocole de désinfection de la peau saine pour les prématurés indique une 1^{re} application d'une solution de chlorhexidine + benzalkonium + alcool benzylique (Biseptine^{MD}) suivie d'un séchage par tamponnement avec une compresse stérile, une 2^e application de Biseptine^{MD} avec une durée de contact de 30 secondes, puis une 3^e application de Biseptine^{MD} suivie d'un rinçage à l'eau stérile et d'un séchage par tamponnement avec des compresses stériles¹⁹.

L'analyse a porté principalement sur :

- l'incidence des BLC (= nombre de nouveaux cas de BLC rapportés au nombre de patients inclus dans l'étude) /100 cathéters veineux centraux;
- le taux d'incidence des BLC (= nombre de BLC rapportés au nombre de jours de cathétérisme veineux central, il prend en compte l'exposition au cathéter veineux central et la durée d'exposition au risque) /1000 jours de cathéter veineux central. La durée d'exposition au risque correspond à la durée du port du cathéter veineux central qui va du moment de la pose au moment de l'ablation ou à la date de diagnostic de BLC (lors du diagnostic de BLC en néonatalogie, le cathéter veineux central est laissé en place et une antibiothérapie est entreprise). Le cathéter veineux central n'est retiré que lorsque les hémocultures positives persistent malgré un traitement adapté.

Elle a également porté sur :

- la description des facteurs de risque de BLC;
- les micro-organismes isolés de la culture des cathéters veineux centraux et des hémocultures;
- les traitements anti-infectieux prescrits en cas de BLC.

Il s'agit d'une étude de type échantillon représentatif avec une analyse par facteur de risques. Les variables étudiées pour la recherche des facteurs de risques de BLC dans l'étude PRÉMACAT étaient les facteurs de risques de BLC retrouvés dans la littérature médicale et ceux que les auteurs suspectaient. Ces variables étaient : l'âge gestationnel, le poids de naissance, le score CRIB II, la durée entre la pose du cathéter veineux central et le diagnostic de BLC, le sexe du nouveau-né, le matériau et le siège du cathéter veineux central, le lieu et l'opérateur de pose du cathéter veineux central, le mode de ventilation du nouveau-né lors de la pose, les réfections du pansement de cathéter veineux central, l'utilisation du cathéter veineux central pour la nutrition parentérale et la présence ou non de lipides dans la nutrition parentérale.

Lors de l'analyse, une distinction a été faite entre les nouveau-nés d'âge gestationnel « < 29 SA » et les autres, car les nouveau-nés d'âge gestationnel < 29 SA risquent plus de faire des BLC en raison de la prématurité²⁰. En effet, plus l'âge gestationnel est bas, plus l'immaturité immunologique est importante⁹. Les médecins des services de réanimation et de médecine néonatales de l'Hôpital Clocheville soupçonnaient également avant l'étude une augmentation du risque de faire des BLC pour les nouveau-nés d'âge gestationnel < 29 SA.

De même, l'analyse a tenu compte de la distinction entre cathéter veineux ombilical et cathéter veineux épiscutanéocave, car cet élément a été considéré comme un

facteur de risques potentiel à la suite du recueil des données.

Pour rechercher les facteurs de risques de BLC dans l'échantillon, un praticien hospitalier en biostatistiques a effectué une analyse univariée en utilisant le test de Student pour les variables quantitatives, et le test du Khi-2 pour les variables qualitatives. Une régression logistique pas à pas descendante a ensuite été effectuée sur les variables statistiquement significatives en analyse univariée.

Résultats

Caractéristiques générales de l'échantillon

Dans l'étude PRÉMACAT, 113 nouveau-nés ont séjourné dans les services de réanimation et de médecine néonatales pendant la période ciblée, dont deux hospitalisés pendant moins de 48 heures, qui n'ont donc pas été inclus dans l'étude. Pendant la période d'hospitalisation allant du 1^{er} janvier 2009 au 31 janvier 2010, 111 bébés ont donc été inclus dans l'étude. Aucun bébé n'a été perdu de vue et aucun dossier n'était incomplet pour le critère principal de jugement.

L'interne en pharmacie et le médecin réanimateur ont relevé respectivement les données de 108 et 5 dossiers.

Plus des trois-quarts des nouveau-nés sont nés dans l'établissement, 76 % (n = 84) provenaient de l'unité de néonatalogie ou de maternité, 19 % (n = 21) provenaient d'un autre établissement, 4 % (n = 5) de la salle de naissance ou du bloc obstétrical et 1 % (n = 1) du domicile.

Aucun nouveau-né de l'étude n'avait d'infection pulmonaire chronique ni d'entérocolite nécrosante. Le taux de mortalité dans l'échantillon étudié est de 4,5 % par an.

Leur âge gestationnel est compris entre 24 et 37 SA (âge gestationnel moyen = 30 SA, âge gestationnel médian = 30 SA, écart type = 2,89 SA).

Leur poids de naissance est compris entre 575 grammes et 1490 grammes (poids de naissance moyen = 1153,4 grammes, poids de naissance médian = 1200 grammes, écart-type = 240,7 grammes).

Parmi ces 111 nouveau-nés, 59 sont des filles, soit 53,15 % et 52 des garçons, soit 46,85 %.

Le score CRIB II est compris entre 0 et 16 (score CRIB II moyen = 5,75, score CRIB II médian = 5, écart type = 3,66).

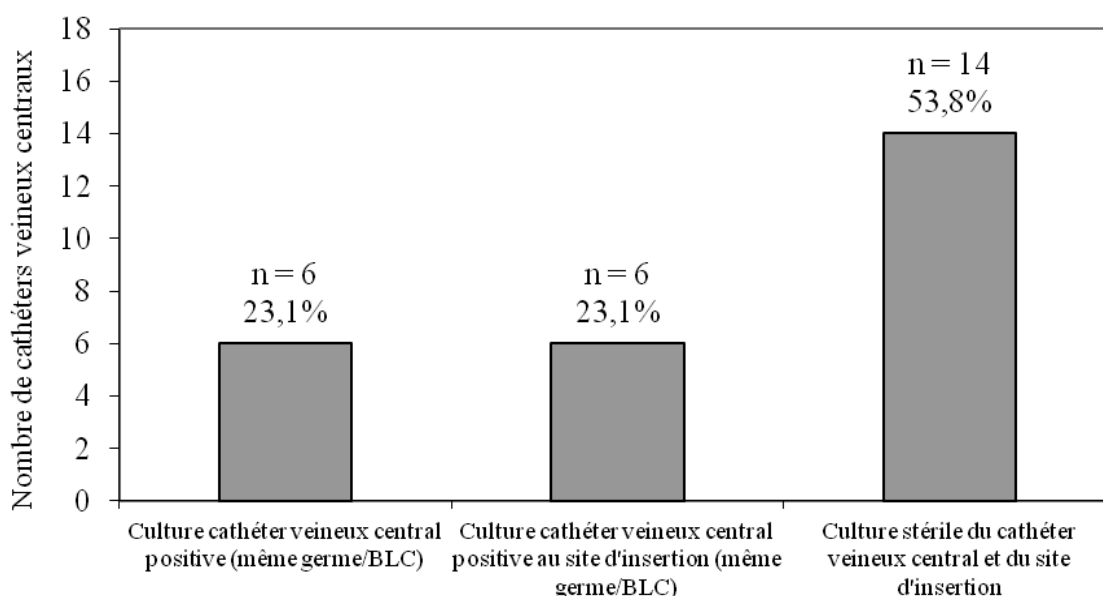
Répartition des sites d'insertion des cathéters veineux centraux

Description du cathéter

Durant la période étudiée, 217 cathéters veineux centraux ont été posés chez les 111 nouveau-nés. Le nombre de cathéters veineux centraux est supérieur à 111, car un nouveau-né n'a qu'un seul cathéter veineux ombilical, mais, par la suite, il peut avoir successivement plusieurs cathéters veineux épicutanéocaves.

En dehors des cathéters veineux ombilicaux, les cathéters veineux épicutanéocaves ont été positionnés essentiellement au membre supérieur ou en céphalique.

Figure 1 : Répartition des 26 cathéters veineux centraux à l'origine d'une BLC en fonction des définitions de la BLC



BLC : bactériémie liée au cathéter

Tableau I : Secteurs de pratique des sondés (plus d'un secteur possible par sondé)

	Nombre de nouveau-nés	Nombre de cathéters veineux centraux (A)	Nombre de BLC (B)	Incidence des BLC (pour 100 cathéters veineux centraux) (B/A)	Taux d'incidence des BLC (% j – cathéter veineux central)
Population totale	111	217	26	11,98 %	10,22 %
Nouveau-nés avec cathéter veineux ombilical	95	95	1	1,05 %	3,33 %
Nouveau-nés avec cathéter veineux épicutanéocave	109	122	25	20,49 %	11,15 %
< 29 SA	36	77	16	20,78 %	16,08 %
< 29 SA et cathéter veineux ombilical	35	35	0	0,00 %	0,00 %
< 29 SA et cathéter veineux épicutanéocave	34	42	16	38,10 %	18,29 %
≥ 29 SA	75	140	10	7,14 %	6,46 %
≥ 29 SA et cathéter veineux ombilical	60	60	1	1,67 %	5,55 %
≥ 29 SA et cathéter veineux épicutanéocave	75	80	9	11,25 %	6,58 %

BLC : bactériémies liées aux cathéters veineux centraux ; SA : Semaines d'aménorrhée

Tableau II : Répartition des sièges d'insertion des cathéters veineux centraux chez les 111 nouveau-nés

Siège du cathéter veineux central	Répartition en nombre	Répartition en pourcentage
Membre supérieur	105	48,39 %
Ombilical	95	43,78 %
Céphalique	12	5,53 %
Membre inférieur non fémoral	3	1,38 %
Jugulaire	1	0,46 %
Sous-clavier	1	0,46 %
Fémoral	0	0,00 %
Cathéter veineux central par voie ombilicale	0	0,00 %
Total	217	100,00 %

Devenir du cathéter

Les cathéters veineux ombilicaux ont été laissés en place pendant 1 à 7 jours (moyenne = 3,2 jours, médiane = 3 jours, écart-type = 1,5 jours).

Les cathéters veineux épicutanéocaves ont été laissés en place pendant 2 à 50 jours (moyenne = 18,4 jours, médiane = 16 jours, écart type = 9,8 jours).

Bactériémie

Parmi les 111 nouveau-nés portant 217 cathéters veineux centraux, 26 BLC ont été constatées.

Parmi les 95 cathéters veineux ombilicaux, un seul est responsable d'une BLC, soit un taux d'incidence de 3,33 % jours-cathéter veineux ombilical (incidence de 1,05 %).

Parmi les 26 BLC identifiées, 14 correspondaient à la définition du cas n° 5; six, du cas n° 1; et six autres, du cas n° 2.

Bactéries identifiées lors des BLC

Les germes identifiés sont des Staphylocoques à coagulase négative avec :

80,8 % de *Staphylococcus epidermidis* (n = 21);

7,7 % de *Staphylococcus warneri* (n = 2);

7,7 % de *Staphylococcus* non spécifié (n = 2);

3,8 % de *Staphylococcus capitis* (n = 1).

Traitements des bactériémies

Les différents schémas d'antibiothérapie utilisés sont les suivants :

Pour le traitement des 21 BLC à *Staphylococcus epidermidis* : 2 nouveau-nés ont reçu de la vancomycine seule pendant 6 à 8 jours; 13 nouveau-nés ont reçu de la gentamicine pendant 1 à 3 jours et de la vancomycine, pendant 5 à 22 jours; 1 nouveau-né a reçu de l'amoxicilline pendant 5 jours; 1 nouveau-né a reçu de la céfotaxime pendant 5 jours et de la vancomycine pendant 10 jours; 3 nouveau-nés ont reçu de la gentamicine pendant 2 jours, de la céfotaxime pendant 1 à 5 jours et de la vancomycine pendant 7 à 15 jours; 1 nouveau-né a reçu de la vancomycine pendant 6 jours et de la tobramycine pendant 2 jours.

La BLC à *Staphylococcus capitis* a été traitée par de la vancomycine pendant 10 jours.

Pour le traitement des 2 BLC à *Staphylococcus warneri*, les 2 nouveau-nés ont reçu de la gentamicine pendant 2 jours et de la vancomycine pendant 10 à 13 jours.

Pour le traitement des 2 BLC à *Staphylococcus* non spécifié : 1 nouveau-né a reçu de la gentamicine pendant 2 jours et de la vancomycine pendant 18 jours; 1 nouveau-né a reçu de la gentamicine pendant 2 jours, de la céfotaxime pendant 5 jours et de la vancomycine pendant 7 jours.

La durée de traitement correspond à la durée de la BLC, dans l'échantillon, la durée moyenne de BLC est donc de 10,8 jours (médiane = 10 jours; écart-type = 4,3 jours).

L'antibiothérapie commence généralement par de la vancomycine, éventuellement associée à de la gentamicine de façon empirique, car les germes retrouvés sont les *Staphylococcus* à coagulase négative, qui sont résistants à la méticilline. Au besoin, il y a adaptation de l'antibiothérapie en fonction du germe retrouvé.

Recherche de facteurs de risques de BLC

L'âge gestationnel moyen (28,2 SA) et le poids moyen à la naissance (1023,5 grammes) sont significativement plus faibles dans le groupe des nouveau-nés qui ont eu une BLC par rapport aux nouveau-nés qui n'en ont pas eu (30,1 SA et 1143,1 grammes). Une différence significative existe également pour le score CRIB II.

Autres données

Aucune relation significative n'a été retrouvée entre le sexe du nouveau-né et la survenue ou non d'une BLC, de même pour le matériau et pour le mode de ventilation (tableau III).

Concernant le siège du cathéter veineux central et le lieu de pose du cathéter veineux central, le trop grand nombre de réponses possibles n'a pas permis leur analyse.

Pour les variables « opérateur de pose du cathéter veineux central » et « réfection du pansement du cathéter veineux central », de nombreuses données manquaient, celles recueillies n'étaient donc pas utilisables.

Pour la variable « présence ou non de lipides », tous les sujets de l'étude PRÉMACAT ont reçu une nutrition parentérale contenant des lipides, le lien éventuel entre la présence de lipides et les autres paramètres n'est donc pas faisable.

Une régression logistique a été réalisée pour la variable « présence ou non d'une BLC », à partir des variables pour lesquelles l'analyse univariée a démontré un lien statistique significatif avec la survenue d'une BLC chez le nouveau-né : l'âge gestationnel, le poids de naissance et le score CRIB II (tableau III). Seul l'âge gestationnel apparaît comme facteur de risques indépendant des autres variables pour la survenue d'une BLC chez un nouveau-né (OR = 1,28 avec un intervalle confiance à 95 % (IC 95 %) = [1,12 et 2,36]).

Répartition des bactériémies sur cathéter veineux épicutanéocave

Les résultats précédents ont montré qu'un cathéter veineux ombilical sur 95 était la source d'une BLC dans l'échantillon des 111 nouveau-nés. Les mêmes tests statistiques ont donc été réalisés après le retrait de tous les cathéters veineux ombilicaux de l'échantillon. Le groupe est alors constitué de 122 cathéters veineux épicutanéocaves.

La durée entre la pose du cathéter veineux épicutanéocave et le diagnostic de BLC apparaît comme facteur de risque supplémentaire (tableau III).

Dans le groupe des cathéters veineux épicutanéocaves en polyuréthane, 40 % de ces cathéters veineux épicutanéocaves sont à l'origine d'une BLC, ce qui est significativement plus important que dans le groupe des cathéters veineux épicutanéocaves en silicone. Par contre, aucune différence significative pour la survenue d'une BLC n'a été retrouvée selon le sexe.

La ventilation invasive est le mode de ventilation qui compte le plus fort pourcentage de BLC (47,4 %).

En régression logistique, le risque de BLC sur cathéter veineux épicutanéocave est associé de façon indépendante au faible âge gestationnel (OR = 1,40; IC 95 % = [1,15; 1,70]) et à la courte durée entre la pose du cathéter veineux épicutanéocave et le diagnostic de BLC (OR = 1,10; IC 95 % = [1,04; 1,16]).

Discussion

La présence d'un cathéter veineux central est un facteur de risques majeur de bactériémie nosocomiale en néonatalogie⁴. Dans une étude prospective espagnole en

Tableau III : Résultats statistiques portant sur les facteurs de risques de bactériémie liée au cathéter veineux central auprès de 111 nouveau-nés puis dans l'échantillon des 122 cathéters veineux épicutanéocaves

ÉCHANTILLON TOTAL (n = 217 cathéters veineux centraux)		Bactériémie		
		Oui (n = 26 cathéters veineux centraux)	Non (n = 191 cathéters veineux centraux)	p (test de Student)
		Moyenne (écart-type)	Moyenne (écart-type)	
Âge gestationnel (SA)		28,2 (2,5)	30,1 (2,9)	0,002
Poids de naissance (g)		1023,5 (268,0)	1143,1 (238,8)	0,019
CRIB II		7,7 (3,4)	5,9 (3,7)	0,021
Durée entre la pose du cathéter veineux central et le diagnostic de BLC (jours)		13,0 (8,3)	11,5 (10,9)	0,513
ÉCHANTILLON TOTAL (n = 217 cathéters veineux centraux)		Bactériémie		
		Oui (n = 26 cathéters veineux centraux)	Non (n = 191 cathéters veineux centraux)	p (test du Khi-2)
Sexe	Masculin	13,7 % (n = 14/102)	86,3 % (n = 88/102)	0,456
	Féminin	10,4 % (n = 12/115)	89,6 % (n = 103/115)	
Matériau	Silicone	9,0 % (n = 13/145)	91,0 % (n = 132/145)	0,146
	Polyuréthane	18,1 % (n = 13/72)	81,9 % (n = 59/72)	
Ventilation	Invasive	11,9 % (n = 10/84)	88,1 % (n = 74/84)	0,277
	Non invasive	16,0 % (n = 12/75)	84,0 % (n = 63/75)	
	Spontanée	6,9 % (n = 4/58)	93,1 % (n = 54/58)	
ÉCHANTILLON DES CATHÉTERS VEINEUX EPICUTANEOCAVES (n = 122)		Bactériémie		
		Oui (n = 25 cathéters veineux épicutanéocaves)	Non (n = 97 cathéters veineux épicutanéocaves)	p (test de Student)
		Moyenne (écart-type)	Moyenne (écart-type)	
Âge gestationnel (SA)		28,2 (2,6)	30,4 (2,9)	0,001
Poids de naissance (g)		1041,5 (257,1)	1155,3 (240,0)	0,039
CRIB II		7,6 (3,4)	5,6 (3,7)	0,017
Durée entre la pose du cathéter veineux épicutanéocave et le diagnostic de BLC (jours)		13,2 (8,4)	19,7 (9,8)	0,003
ÉCHANTILLON DES CATHÉTERS VEINEUX EPICUTANEOCAVES (n = 122)		Bactériémie		
		Oui (n = 25 cathéters veineux épicutanéocaves)	Non (n = 97 cathéters veineux épicutanéocaves)	p (test du Khi-2)
Sexe	Masculin	23,6 % (n = 13/55)	76,4 % (n = 42/55)	0,436
	Féminin	17,9 % (n = 12/67)	82,1 % (n = 55/67)	
Matériau	Silicone	14,1 % (n = 13/92)	85,9 % (n = 79/92)	0,002
	Polyuréthane	40,0 % (n = 12/30)	60,0 % (n = 18/30)	
Ventilation	Invasive	47,4 % (n = 9/19)	52,6 % (n = 10/19)	0,003
	Non invasive	19,7 % (n = 12/61)	80,3 % (n = 49/61)	
	Spontanée	9,5 % (n = 4/42)	90,5 % (n = 38/42)	

BLC : bactériémies liées aux cathéters veineux centraux ; SA : Semaines d'aménorrhée

CRIB II : Clinical Risk Index for Babies, score de gravité du nouveau-né, compris entre 0 et 16 (16 = gravité maximum) ;

SA : semaines d'aménorrhée.

Le facteur de risque est considéré comme significativement lié à l'événement lorsque $p < 0,05$

unité de réanimation pédiatrique, 90 % des bactériémies concernaient des patients porteurs d'un cathéter veineux central²¹.

Chez les 111 nouveau-nés de l'étude PRÉMACAT, le taux d'incidence des BLC est de 10,22 ‰ jours-cathéter veineux central : ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude menée sur 911 nouveau-nés en 1999 aux États-Unis, qui détermine un taux d'incidence de septicémies dans une unité de soins intensifs pédiatriques de 13,8 ‰ jours-cathéter, et de l'étude allemande portant sur 3856 nouveau-nés de faible poids de naissance, qui retrouve un taux d'incidence des infections liées aux cathéters veineux centraux de 8,3 ‰ jours-cathéter veineux central en unité de soins intensifs en néonatalogie^{22,24}.

Si l'on tient compte des différences de durées d'utilisation, de moments et de sièges de pose entre les cathéters veineux ombilicaux et les cathéters veineux épicutanéocaves dans l'échantillon des 111 nouveau-nés, le taux d'incidence des BLC est de 3,33 BLC ‰ jours-cathéter veineux ombilical et de 11,15 ‰ jours-cathéter veineux épicutanéocave. Le réseau de surveillance NEOCAT 2009 compte 2059 nouveau-nés, dont l'âge gestationnel médian est de 32 SA et le poids de naissance médian, de 1550 grammes. Le taux d'incidence retrouvé est de 3,3 BLC pour 1000 jours-cathéter veineux ombilical et de 10,2 BLC pour 1000 jours-cathéter veineux épicutanéocave¹. La population observée par l'étude PRÉMACAT a un âge gestationnel (30 SA) et un poids de naissance (1200 grammes) médians plus faibles que la population observée par NEOCAT 2009. Les résultats obtenus au niveau national et à l'Hôpital Clocheville sont très proches, alors que la population de Clocheville semble être plus fragile que celle décrite par NEOCAT.

Parmi les 26 BLC décrites dans l'échantillon de l'étude PRÉMACAT, 14 correspondaient à la définition du cas n° 5 des BLC (un micro-organisme est isolé dans une hémoculture, des signes cliniques ou biologiques sont retrouvés, et une antibiothérapie adaptée est mise en place pendant au moins 5 jours). Le cas n° 5 est le plus fréquent, car en néonatalogie, deux aspects de la prise en charge des BLC diffèrent de ce qui se passe chez l'adulte. D'une part, les hémocultures multiples ou sur deux sites (pour mesure du délai différentiel de croissance ou du rapport des hémocultures quantitatives) sont rarement pratiquées (le petit diamètre de certains cathéters veineux centraux limite le prélèvement direct sur le cathéter veineux central, et les prélèvements périphériques sur ces petits bébés n'est pas toujours aisé). De plus, les prélèvements sont délibérément non multipliés pour éviter l'anémie des prématurés. D'autre part, les retraits de cathéters veineux centraux pour suspicion d'infection liée aux cathéters veineux centraux sont plus rares : le cathéter veineux central est souvent maintenu au cours du traitement des BLC et n'est retiré que lorsque l'enfant n'en a plus besoin ou si les hémocultures continuent à croître.

Analyse des facteurs de risques d'infections sur cathéter veineux central

L'étude PRÉMACAT met en évidence l'influence du faible âge gestationnel dans la survenue d'une BLC parmi les nouveau-nés. De façon plus générale, les enfants sont des sujets plus fragiles que les adultes. En effet, le taux d'incidence des BLC chez les adultes est compris entre 1 et 2 ‰ jours-cathéter et celui des cultures positives de cathéters veineux centraux est en moyenne de 7 ‰ jours-cathéter. Mais chez les enfants, le taux d'incidence semble supérieur, proche de 7 à 11 ‰ jours-cathéter²⁵. En néonatalogie, d'autres facteurs de risques de survenue d'une BLC s'ajoutent : le faible poids de naissance, la grande prématurité, l'immaturité immunologique^{4,9,20,26-28}.

Lors de l'analyse, l'incidence des BLC chez les nouveau-nés < 29 SA (38,10 pour 100 cathéters veineux épicutanéocaves) est plus élevée que chez les nouveau-nés ≥ 29 SA (11,25 pour 100 cathéters veineux épicutanéocaves). De même, le taux d'incidence des BLC est plus élevé chez les nouveau-nés < 29 SA (18,29 ‰ jours-cathéter veineux épicutanéocave) que chez les nouveau-nés ≥ 29 SA (6,58 ‰ jours-cathéter veineux épicutanéocave). Le faible âge gestationnel apparaît comme facteur de risque potentiel dans la survenue d'une BLC.

L'âge gestationnel est significativement plus faible dans le groupe des nouveau-nés chez qui une BLC a été diagnostiquée par rapport au groupe de nouveau-nés qui n'ont pas eu de BLC.

La régression logistique confirme que l'âge gestationnel est un facteur de risque indépendant pour la survenue d'une BLC.

Poids de naissance

Le poids de naissance des nouveau-nés qui ont eu une BLC est significativement plus faible que celui des nouveau-nés qui n'en ont pas eu.

Ces variations des taux d'incidence des bactériémies nosocomiales en réanimation néonatale en fonction du poids de naissance sont décrites dans la littérature médicale : dans l'étude réalisée entre 2002 et 2007 dans 98 unités de soins intensifs de 18 pays d'Amérique latine, elles étaient de 11,3 ‰ pour les nouveau-nés < 750 grammes, de 16,6 ‰ pour les nouveau-nés pesant de 750 à 1000 grammes, de 13,8 ‰ pour les nouveau-nés pesant de 1001 à 1500 grammes, de 15,2 ‰ pour les nouveau-nés de 1501 à 2500 grammes et de 14,9 ‰ pour les nouveau-nés > 2500 grammes²⁹.

Après analyse univariée, les paramètres « âge gestationnel » et « poids de naissance » ressortent comme significativement liés à une BLC, alors que l'analyse multivariée ne met en évidence que le facteur « âge

gestationnel ». Cependant, ces deux paramètres ne sont vraisemblablement pas totalement indépendants. Il est difficile de prédire quels auraient été les résultats si le paramètre « âge gestationnel » avait été retiré de l'étude, mais le poids de naissance pourrait apparaître comme facteur de risque dans la survenue d'une BLC.

Score CRIB II

La littérature médicale montre que la gravité de l'état de santé du patient influe sur le risque de survenue d'une infection³⁰.

Le score CRIB II ($p = 0,021$ dans l'échantillon total et $p = 0,017$ dans l'échantillon des 122 cathéters veineux épicutanéocaves) est significativement plus élevé, ce qui indique un état plus grave des nouveau-nés qui ont eu une BLC par rapport à ceux qui n'en ont pas eu. Mais cette relation entre l'apparition d'une BLC et le score CRIB II, qui est un facteur dépendant de l'âge gestationnel et du poids de naissance, disparaît lors de l'analyse multivariée.

Analyse de l'influence sur les BLC de la durée entre la pose du cathéter veineux central et le diagnostic de BLC

La durée entre la pose du cathéter veineux épicutanéocave et le diagnostic de BLC ($p = 0,002$) est significativement plus faible parmi les nouveau-nés de l'étude qui ont eu une BLC sur cathéter veineux épicutanéocave que parmi les nouveau-nés sains. La durée pendant laquelle le cathéter veineux central reste en place ne ressort comme facteur de risques que si les cathéters veineux ombilicaux sont retirés de l'analyse. En effet, ce type de cathéter veineux central reste peu de temps en place, et le taux d'incidence des bactériémies liées à ce type de cathéter veineux central est faible.

Les différents mécanismes d'infection sur cathéter interviennent chacun à des périodes différentes de la vie d'un cathéter veineux central. La contamination extraluminale est le mécanisme dominant au cours de la première semaine. La colonisation endoluminale du cathéter devient prépondérante pour les cathéters veineux centraux laissés en place pendant plus de trois semaines. Une colonisation hémotogène, secondaire à un foyer infectieux à distance est possible ($< 10\%$ des cas). Enfin, une contamination à partir des solutés de perfusion peut se rencontrer³¹.

Ce facteur de risque se retrouve dans une étude rétrospective de cohorte de 2010 menée sur 683 nouveau-nés en Amérique, déterminant un taux d'incidence des BLC de 2,01 %/jours-cathéter⁹. Elle montre que la durée entre la pose du cathéter veineux central et le diagnostic de BLC est un facteur de risques important dans la survenue d'une BLC, car le risque de BLC augmente de 14 %/jour jusqu'au 18^e jour après la pose du cathéter veineux

central, ce risque diminue entre le 19^e et le 35^e jour de maintien du cathéter veineux central, mais il augmente de 33 %/jour entre le 36^e et le 60^e jour de maintien du cathéter veineux central.

Cependant, dans l'étude PRÉMACAT, la mesure de la durée du maintien du cathéter veineux épicutanéocave s'arrête le jour du diagnostic de BLC et non le jour du retrait de ce cathéter. Cette méthode de calcul influence le résultat de la régression logistique : le diagnostic de BLC met fin à la durée de vie du cathéter veineux central alors que celui-ci est laissé en place avec mise en œuvre d'une antibiothérapie. Dans cette étude, les cathéters veineux centraux à l'origine d'une BLC ont donc une durée de vie plus courte que les autres, ce facteur dépend donc, avant même la réalisation de l'analyse multivariée, de la survenue d'une BLC. De plus, le remplacement d'un cathéter veineux central d'un nouveau-né est un geste qui comporte des risques, la balance bienfaits/risques doit donc être évaluée avant d'instaurer le remplacement systématique des cathéters veineux centraux posés à des nouveau-nés de moins de 1500 grammes à la naissance.

Analyse de l'influence de la nature des matériaux sur les BLC

Le CDC spécifie que le risque d'apparition d'infections liées aux cathéters veineux centraux dépend du type de cathéter utilisé, de la fréquence des manipulations de celui-ci³².

In vitro, les matériaux en polyuréthane et les élastomères de silicone sont les moins propices à l'adhésion bactérienne et entraînent ainsi moins d'infections liées aux cathéters veineux centraux que le polychlorure de vinyle²⁵.

Pour les 111 nouveau-nés de l'étude PRÉMACAT, le matériau du cathéter veineux central n'est pas un facteur de risques dans la survenue d'une BLC. Par contre, une fois les cathéters veineux épicutanéocaves isolés, le polyuréthane apparaît comme facteur de risques de BLC. Après régression logistique, l'étude n'a démontré aucun avantage à utiliser l'un plutôt que l'autre dans la lutte contre les BLC. Ceci peut être lié aux pratiques locales : le matériau du cathéter veineux central posé dépend du poids du nouveau-né et donc de l'âge gestationnel, car pour un nouveau-né de poids < 900 grammes, l'équipe de l'Hôpital Clocheville pose un cathéter veineux central en polyuréthane (qui a un petit diamètre) et pour les autres, un cathéter veineux central en silicone.

Ventilation assistée lors de la pose du cathéter veineux central

Le recours à la ventilation assistée témoigne de la gravité de l'état du nouveau-né et d'un risque accru d'infections liées aux cathéters veineux centraux¹². Les réponses au questionnaire indiquent si le nouveau-né a eu

une ventilation assistée (quelle qu'en soit la durée) pendant la pose de ce cathéter veineux central. Le mode de ventilation du nouveau-né lors de la pose du cathéter veineux central apparaît comme un facteur de risques dans la survenue d'une bactériémie liée au cathéter veineux épicutanéocave : la ventilation invasive représente un plus grand risque de BLC que la ventilation non invasive et encore plus que la ventilation spontanée. Cette observation peut être liée aux pratiques d'extubation précoce dans le service : la pose de cathéters veineux épicutanéocaves intervient dans les premiers jours de la vie du nouveau-né après l'utilisation du cathéter veineux ombilical; ne pas pouvoir s'affranchir de la ventilation invasive rapidement après la naissance traduit un état plus grave du nouveau-né, ce qui correspond aux scores CRIB II les plus élevés. Le mode de ventilation dépend donc des variables « âge gestationnel » et « poids de naissance ».

Analyse des germes retrouvés dans les BLC

Les germes retrouvés comme responsables des BLC dans l'étude PRÉMACAT sont semblables à ceux évoqués dans la littérature médicale.

Les cocci à Gram+, en particulier les staphylocoques à coagulase négative, qui ont une faculté particulière à l'adhésion au cathéter par sécrétion d'une substance exopolysaccharidique ou « slime », représentent actuellement les principales causes d'infections liées aux cathéters veineux centraux : dans une étude américaine portant sur des nouveau-nés de poids de naissance ≤ 1500 grammes, le germe le plus souvent en cause était *Staphylococcus* à coagulase négative (62 %) ^{26,33}. Dans une étude canadienne menée auprès de 19 507 nouveau-nés, les germes majoritairement en cause lors de BLC étaient *Staphylococcus* à coagulase négative dans 76,4 % des cas et *Candida* dans 1,7 % des cas ³⁴. Chez les nouveau-nés de l'étude PRÉMACAT, les *Staphylococcus* à coagulase négative sont retrouvés, car la taille de l'échantillon reste faible en regard du faible pourcentage de BLC causées par des germes de type *Candida*.

Analyse de l'antibiothérapie utilisée en cas d'infection sur cathéter veineux central

Pour le traitement des BLC des nouveau-nés de moins de 1500 grammes dans les services de réanimation et de médecine néonatales de l'Hôpital Clocheville, plusieurs schémas thérapeutiques sont retrouvés : l'association de la vancomycine et des aminosides pour les traitements de 16 BLC sur 26 (61,5 %), car leur action synergique permet d'accroître la vitesse de bactéricidie. Le céfotaxime, qui a lui aussi une action synergique avec la vancomycine, lui est associé pour une courte durée dans 5 BLC sur 26 (19,2 %). Les *Staphylococcus* à coagulase négative à l'origine des BLC décrites dans l'étude sont résistantes à la méticilline, la vancomycine correspond donc au traitement de 1^{re} intention pour ces germes. Une association

de substances est utilisée en cas d'infection grave se manifestant notamment par des troubles hémodynamiques, et des taux de protéines C réactives très élevés.

L'amoxicilline est une pénicilline A, comme les céphalosporines, qui inhibe la synthèse des protéines de la membrane bactérienne. Son spectre d'action, comprenant les cocci Gram positif, explique qu'elle puisse être utilisée dans le traitement des BLC à Staphylocoques.

Le traitement antibiotique a permis la résolution de l'épisode infectieux pour une grande partie des nouveau-nés de l'échantillon; pour les autres, le retrait du cathéter veineux central a mis fin à la BLC, avec la nécessité de poser un nouveau cathéter veineux central lorsque la nutrition parentérale était encore indiquée.

Dans l'étude PRÉMACAT, aucune association significative entre plusieurs facteurs étudiés et la survenue d'une BLC n'a été retrouvée, souvent par manque de données disponibles rétrospectivement. En effet, certaines données existent dans les dossiers patients, car elles ont été collectées sur une fiche de suivi des cathéters veineux centraux. Cependant, celle-ci n'a été mise en application qu'à partir du mois de mai 2009 et elle n'est pas toujours bien remplie. Dans l'étude PRÉMACAT, qui a utilisé la méthode rétrospective, les données portant sur les facteurs de risques potentiels de survenue d'une BLC (expérience de l'opérateur [interne ou senior], le nombre de réfections de pansements) étaient inaccessibles à partir des fiches incomplètes, de même que pour les cathéters veineux centraux posés entre janvier et mai 2009. Ces facteurs de risques potentiels, moins abordés dans la littérature scientifique, peuvent grandement influencer le risque de survenue de BLC : l'hypothèse qu'un interne, par manque d'expérience, soit un opérateur potentiellement générateur d'un risque ou qu'un senior le soit par dérive des pratiques est plausible; de même, l'acte de réfection d'un pansement, nécessitant un respect rigoureux des pratiques d'asepsie, peut être générateur de risques. Il peut donc être envisageable que la multiplication de ces réfections augmente potentiellement le risque. Une évaluation des pratiques professionnelles incluant ces facteurs de risques potentiels semble donc fondamentale lors de futures évaluations, car leur prise en compte dans les évaluations peut donner lieu à des actions correctives. Un recueil prospectif sur des fiches de suivi et d'observation spécifiques pour ces facteurs de risques de mise en place du cathéter veineux central pourrait être entrepris (nombre de ponctions, nombre d'opacifications, expérience de l'opérateur de pose du cathéter veineux central, nombre de réfections du pansement, etc.). Cet outil de surveillance des facteurs de risques liés à l'utilisation de cathéters veineux centraux, en permettant de comparer les résultats par période et d'en voir ainsi l'évolution, pourrait contribuer à vérifier les effets d'actions correctives sur la diminution du taux d'incidence des BLC chez les nouveau-nés de moins de

1500 grammes à la naissance. Cet élément objectif peut contribuer à convaincre le personnel soignant de l'éventuelle nécessité d'améliorer les pratiques.

L'étude PRÉMACAT a fait l'objet d'une collaboration étroite entre médecins et pharmaciens. Dans les établissements de santé français, un pharmacien doit faire partie des membres du Comité de lutte contre les infections nosocomiales³⁵. Ce comité a pour mission : la coordination des actions de lutte contre les infections nosocomiales conduites par les établissements de soins; l'organisation du recueil épidémiologique standardisé de données d'incidence et de prévalence des infections nosocomiales d'établissements de soins; l'élaboration et la mise à jour d'un guide de l'hygiène et des pratiques de soins à l'intention des établissements ou d'organismes publics ou privés de prévention ou de soins³⁶. Les recommandations émises concernent les pratiques, mais aussi les thérapeutiques en relation avec le Comité des anti-infectieux, dont fait également partie le pharmacien. Ce professionnel de la santé est un acteur important de communication pour la transmission de ces recommandations, il est sollicité à de nombreuses occasions pour sa fonction de conseil. En France, la matériovigilance a pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux³⁷. La matériovigilance comporte notamment le signalement et l'enregistrement des incidents ou des risques d'incidents, l'évaluation et l'exploitation des informations signalées dans un but de prévention, la réalisation de toute étude ou de tout travail portant sur la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux, la réalisation et le suivi des actions correctives décidées, les mesures préventives nécessaires et l'information des spécialistes concernés³⁸. L'incident englobe tous les événements avérés ou potentiels nuisibles, en relation avec les dispositifs médicaux. Tout membre d'une profession de santé, ayant constaté ou eu connaissance d'un incident ou risque d'incident, doit en faire la déclaration au centre national de matériovigilance et au pharmacien³⁹.

La surveillance des dispositifs médicaux, tels que les cathéters veineux centraux, fait partie intégrante de l'activité du pharmacien dans un établissement de soins français, cependant, selon l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la survenue d'une BLC à cause d'un cathéter veineux central n'entre pas dans le cadre de la matériovigilance, car elle ne résulte pas d'une erreur manifeste d'utilisation du dispositif médical lui-même mais plutôt de l'évolution clinique du patient⁴⁰. Dans chaque établissement français, le pharmacien participe pleinement au choix des références de dispositifs médicaux stériles. Pour lutter contre les infections nosocomiales, la connaissance des résultats d'études, telles que l'étude PRÉMACAT, peut être un soutien pour le pharmacien, qui doit argumenter auprès des fournisseurs lors de la sélection des dispositifs médicaux utilisés par l'établissement. En effet, la recherche de facteurs de risques de

BLC dans l'étude PRÉMACAT inclut les caractéristiques, notamment techniques, des cathéters veineux centraux (les matériaux, leur durée de vie, le siège d'insertion). Une étude, telle que celle de PRÉMACAT, peut permettre d'orienter la demande auprès des fournisseurs en imposant certains critères de sélection au cahier des charges lors d'un appel d'offres de dispositifs médicaux.

Dans les services de l'étude PRÉMACAT, aucun document décrivant le protocole de pose des cathéters veineux centraux n'est actuellement en place. L'équipe suit les recommandations non formalisées de l'équipe d'hygiène du Centre hospitalier de Tours et un protocole écrit de désinfection de la peau saine¹⁷.

La rédaction d'un protocole après réalisation éventuelle d'un audit et validation par l'équipe d'hygiène pourrait être un point de départ pour sensibiliser le personnel afin de diminuer progressivement l'incidence des infections.

Dans la littérature scientifique, certaines mesures sont reconnues dans la prévention des infections liées aux cathéters veineux centraux :

- a. La limitation des indications et de la durée des cathétérismes³⁰;
- b. La surveillance clinique par l'inspection et la palpation quotidienne du site³⁰;
- c. Le choix du type de cathéter et de son site d'insertion pour prendre en compte le traitement prévu et la durée de traitement du patient³⁰;
- d. Les produits perfusés par la voie veineuse : la prophylaxie par un antibiotique lors de la pose d'un cathéter veineux central ne réduit pas le risque d'infection liée au cathéter veineux central³⁰;
- e. Le respect d'une asepsie rigoureuse, de type chirurgical, lors de l'insertion : lavage chirurgical des mains, préparation du site, utilisation d'une casaque et de gants stériles, bavette et calot, large champ stérile. La fixation doit être solide pour éviter les mouvements de va-et-vient au site d'insertion. Ces mesures d'asepsie doivent être respectées lors de la manipulation des lignes et de la réfection des pansements³³.
- f. La désinfection cutanée est une mesure préventive indispensable. La solution antiseptique utilisée préférentiellement pour l'adulte est la chlorhexidine aqueuse à 2 %³⁰.

Le Service de réanimation et de médecine néonatale de l'Hôpital Clocheville, selon les recommandations des *Bonnes pratiques d'antisepsie chez l'enfant de la Société française d'hygiène hospitalière*, a choisi d'utiliser la Biseptine^{MD}, qui est mieux tolérée par la peau pour réaliser une antisepsie de haut niveau avant la pose d'un cathéter veineux central¹⁹.

Les données de l'étude PRÉMACAT reflètent les méthodes d'une seule équipe soignante d'un seul hôpital.

Les résultats ne peuvent donc pas être généralisés aux autres établissements. Le facteur humain peut influencer sur les résultats. Les pratiques de cette équipe peuvent nécessiter des améliorations mentionnées dans des études récentes et la mise en place de nouvelles procédures de soins, dont certaines peuvent déjà être effectives dans d'autres unités de soins. La formation du personnel soignant avec la mise en place de programmes éducatifs est bénéfique⁴¹. Coopersmith, dans une étude récente, notait, après la présentation d'un module d'enseignement à l'équipe soignante d'une unité américaine de réanimation pour adultes, une diminution du taux d'incidence des bactériémies nosocomiales de 10,8 % à 3,7 % (soit une baisse de 66 %) et une diminution de la morbidité, de la mortalité et du coût. Ces données sont encourageantes même si les mesures de protection contre les infections liées aux cathéters veineux centraux sont difficiles à mettre en œuvre⁴². En effet, selon l'étude de Valizadeh et Zamanzadeh, portant sur les pratiques d'une équipe iranienne, seulement 54,7 % des infirmières participant à l'étude ont déclaré avoir « parfois » recours à des recherches sur les avancées dans le domaine de la pratique clinique, et 29,4 % n'y ont jamais recours. Deux infirmières sur trois, dans cette même étude, pensent que la recherche ne s'intègre pas dans leur pratique quotidienne⁴³. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Parahoo : sur 1368 infirmières en Irlande, seulement 50 % ont recours à la recherche d'études récentes⁴⁴. Les freins à la mise en place des pratiques efficaces décrites dans les études concernent aussi les médecins qui admettent avoir des difficultés à vaincre l'inertie des anciennes méthodes⁴⁵.

Conclusion

Les cathéters veineux centraux restent des éléments essentiels aux soins en unité de néonatalogie, mais les infections liées aux cathéters veineux centraux peuvent provoquer des complications.

Dans l'étude PRÉMACAT, le taux d'incidence des BLC chez les nouveau-nés pesant < 1500 grammes à la naissance et hospitalisés dans les services de réanimation et de médecine néonatales est comparable à celui trouvé dans la littérature scientifique. Bien que le nombre d'infections soit toujours trop élevé dans un service de soins, les suspicions portant sur un nombre élevé de BLC, émises par des médecins des services de réanimation et de néonatalogie, n'étaient donc pas totalement fondées, puisque les résultats ne sont pas plus élevés que ceux de la littérature scientifique. Cependant, ce constat ne doit pas empêcher la communication des résultats de l'étude PRÉMACAT au personnel du service de soins dans un but de sensibilisation et d'amélioration des pratiques. Une discussion sur l'application des recommandations, notamment en matière d'hygiène, et la rédaction d'un protocole d'antisepsie et d'un protocole de pose et de surveillance des cathéters veineux centraux adaptés pourrait être engagée. Certains facteurs de risque décrits

dans la littérature médicale ne sont pas ressortis de l'étude PRÉMACAT en raison de l'accès rétrospectif limité à certaines données. Ce constat doit pouvoir aboutir à un recueil prospectif sur des fiches de surveillance des cathéters veineux centraux dans les services.

Enfin, cette étude a été l'occasion d'une collaboration étroite entre des personnes de différents services, ce qui a permis d'apporter des points de vue différents, une collaboration qui reste toujours à privilégier dans une approche plus générale, dans l'intérêt du patient.

Déclaration des auteurs

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

Pour toute correspondance :

Anne-Sophie Gaudy
CHRU Trousseau
Service Transversal de Stérilisation
37044 Tours Cedex 9
Téléphone : 02 18 37 05 26
Télécopieur : 02 47 47 88 62

Références

1. Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales. Rapport des résultats 2009 du réseau NEOCAT de surveillance des cathéters veineux centraux en néonatalogie. [en ligne] http://whhttp://www.cclinparisnord.org/NEOCAT/2009/NEOCAT09_Rapport.pdf (site visité le 11 novembre 2011).
2. Direction des soins des hôpitaux universitaires de Genève. Groupe de travail GRESI. Technique de soins n° 2.34 « Soins, surveillance, entretien et ablation d'un cathéter veineux central ». [en ligne] http://soins.hug-ge.ch/techniques_soins/techniques/injections_perfusions/cath_central_contenu.html (site visité le 5 novembre 2011).
3. Société Française d'Hygiène Hospitalière Bordeaux 2010. Particularités de l'abord vasculaire en néonatalogie sous l'angle hygiène. [en ligne] http://www.sf2h.net/congres-SF2H-productions-2010/catheters-vasculaires-et-pratiques-pros_abords-vasculaires-en-neonat.pdf (site visité le 16 novembre 2010).
4. Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé - Les risques d'infections nosocomiales liés aux bris de peau en néonatalogie - Avis préliminaire. Rapport préparé par Marc Rhainds, MD, M.Sc., FRCPC, Chantale Simard, inf., MAP et Brigitte Larocque, M.A., avec la collaboration de Nadia Loidighi, Ph.D., (UETMIS 02-09). Québec, 2009, xiii- 36 p. [en ligne] http://www.chuq.qc.ca/NR/rdonlyres/25639F2B-0FF3-4ED5-A1ED-9954673CDAAD/0/avis_bris_peau.pdf (site visité le 9 juillet 2011).
5. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Évaluation de la qualité de la pose et de la surveillance des cathéters veineux courts. Juin 1998. [en ligne] <http://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/2770.pdf> (site visité le 20 juillet 2011).
6. Claudet I, Rebouissoux L, Chabernaud J. Abords veineux et pédiatrie d'urgence, 2006. [en ligne] http://www.e-campus.uvsq.fr/claroline/backends/download.php?url=L2Fib3JkX3ZlaW5ldXgucGRm&cidReset=true&cidReq=SAMU92_PED. (site visité le 20 juillet 2011).
7. Lemarié C, Savagner C, Leboucher B, Le Bouedec S, Six P, Branger B. [Central-venous-catheter-related bacteremia in neonatology] *Med Mal Infect* 2006;36:213-8.
8. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ et coll. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003;31:1312-7.
9. Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, Perl TM, Milstone AM. Catheter duration and risk of CLA-BSI in neonates with PICCs. *Pediatrics* 2010;125:648-53.
10. Ministère de la Santé et de la Protection sociale. Programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005-2008. [en ligne] programme_2005_2008.pdf http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_2005_2008.pdf (site visité le 23 juillet 2011).
11. Organisation Mondiale de la Santé. The prevention of perinatal mortality and morbidity. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1970;457:1-60.
12. Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales. Protocole 2010 du réseau NEOCAT de surveillance des cathéters veineux centraux en néonatalogie NEOCAT10_protocol.pdf [en ligne] http://www.cclinparisnord.org/NEOCAT/2010/NEOCAT10_protocol.pdf (site visité le 12 janvier 2010).
13. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Scoring systems for ICU and surgical patients CRIB II (Clinical Risk Index for Babies). [en ligne] <http://www.sfar.org/scores2/crib22.html> (site visité le 20 février 2011).

14. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 de l'Assemblée nationale et du Sénat, relative à la politique de santé publique (JORF n° 185 du 11 août 2004). [en ligne] http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=AA450E9F0667D6B0A494D129D8CE4520.tpdjo09v_3?cidTexte=JORFTEXT000000787078&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id (site visité le 16 octobre 2011).
15. Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires) (Journal officiel du 27 avril 2006). [en ligne] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000458901&dateTexte=> (site visité le 16 octobre 2011).
16. Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (Journal officiel des Communautés européennes du 1^{er} mai 2001). [en ligne] http://pharmacoclin.hug-ge.ch/_library/pdf/12120010501r00340044.pdf (site visité le 16 octobre 2011).
17. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
18. Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales Paris-Nord. Guide de définition des infections nosocomiales. 1^{re} éd. Ed. Paris : Frison Roche; 1995.
19. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Guide des bonnes pratiques de l'antisepsie chez l'enfant. Mai 2007. [en ligne] http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_bonnes-pratiques-antisepsie-enfant-2007.pdf (site visité le 5 novembre 2011).
20. Marschall J, Mermel LA, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ et coll. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29 Suppl 1:S22-30.
21. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:490-4.
22. Yogaraj JS, Elward AM, Fraser VJ. Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics* 2002;110:481-5.
23. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002. *Am J Infect Control* 2002;30:458-75.
24. Schwab F, Geffers C, Bärwolff S, Rüden H, Gastmeier P. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. *J. Hosp. Infect* 2007;65:319-25.
25. Société de réanimation de Langue Française. Infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation. Actualisation de la 12^e Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence (Paris 1994). [en ligne] <http://www.srlf.org/actualisation/reactualisation-12-conf/actualisation-12e-Confere.html> (site visité le 5 novembre 2011).
26. Brodie SB, Sands KE, Gray JE, Parker RA, Goldmann DA, Davis RB et coll. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:56-65.
27. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP et coll. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
28. Urrea M, Iriando M, Thio M, Krauel X, Serra M, LaTorre C et coll. A prospective incidence study of nosocomial infections in a neonatal care unit. *Am J Infect Control* 2003;31:505-7.
29. Rosenthal VD, Maki DG, Mehta A, Alvarez-Moreno C, Leblebicioglu H, Higuera F et coll. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary for 2002-2007, issued January 2008. *Am J Infect Control* 2008;36:627-37.
30. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG et coll. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2002;30:476-89.
31. Alfandari S. Infections sur cathéters vasculaires. [en ligne] www.infection-lille.com/diaporamas/2010/2010-KT-SA.ppt (site visité le 3 août 2010).
32. Center for disease control and prevention type of healthcare-associated infections - HAI. [en ligne] <http://www.cdc.gov/HAI/infectionTypes.html> (site visité le 20 février 2011).
33. Zenkhrif F. Dispositifs invasifs en unité de réanimation pédiatrique : étude prospective sur 12 mois, de la pose à l'ablation. (Thèse de doctorat) - Université de Paris 5, 2006. [en ligne] <https://www.medecine.univ-paris5.fr/IMG/pdf/Zenkhrif.pdf>. (site visité le 12 juillet 2011).
34. Chien L-Y, Macnab Y, Aziz K, Andrews W, McMillan DD, Lee SK. Variations in central venous catheter-related infection risks among Canadian neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:505-11.
35. Circulaire DGS/DHO S/E 2 n° 2000-645 du 29 décembre 2000 du Secrétariat d'Etat à la santé et aux handicapés, de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins et de la Direction générale de la santé, relative à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé. [en ligne] <http://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2001/01-03/a0030151.htm> (site visité le 16 octobre 2011).
36. Arrêté sur la lutte contre les infections nosocomiales - beh 36 1992.pdf. [en ligne] http://www.invs.sante.fr/beh/1992/36/beh_36_1992.pdf (site visité le 8 juillet 2011).
37. Décret n° 96-32 du 15 janvier 1996 du ministère du Travail et des Affaires sociales relatif à la matériovigilance exercée sur les dispositifs médicaux et modifiant le code de la santé publique (Journal officiel n° 14 du 17 janvier 1996). [en ligne] http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=892FDF0A42600A914877ACB4779DA307.tpdjo14v_1?cidTexte=JORFTEXT000000557885&categorieLien=id (site visité le 16 octobre 2011).
38. Article R5121-2 du Code de la Santé Publique modifié par l'ordonnance n° 2001-198 du 1^{er} mars 2001 relative à la transposition de la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (JORF du 3 mars 2001). [en ligne] http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=935066AB5895EB367198AF8F61CC6DB9.tpdjo11v_1?cidTexte=JORFTEXT000000588097&dateTexte=20110819 (site visité le 16 octobre 2011).
39. Article R5121-170 modifié par le Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique (JORF n° 0136 du 12 juin 2011). [en ligne] http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=28180FF83EE709AF40BCA26569CA3C66.tpdjo07v_2?cidTexte=JORFTEXT0000024153599&dateTexte=20110819 (site visité le 16 octobre 2011).
40. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé - Signalement d'un incident ou risque d'incident - Fiche_de_signalement_materiovigilance.pdf. [en ligne] http://www.centres-pharmacovigilance.net/decla/Fiche_de_signalement_materiovigilance.pdf (site visité le 8 juillet 2011).
41. Kilbride HW, Wirtschafter DD, Powers RJ, Sheehan MB. Implementation of evidence-based potentially better practices to decrease nosocomial infections. *Pediatrics* 2003;111(4 Pt 2):e519-33.
42. Coopersmith CM, Rebmann TL, Zack JE, Ward MR, Corcoran RM, Schallom ME et coll. Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30:59-64.
43. Valizadeh L, Zamanzadeh V. Research utilization and research attitudes among nurses working in teaching hospitals in Tabriz, Iran. *J Clin Nurs* 2003;12:928-30.
44. Parahoo K. A comparison of pre-Project 2000 and Project 2000 nurses' perceptions of their research training, research needs and of their use of research in clinical areas. *J Adv Nurs* 1999;29:237-45.
45. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA et coll. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458-65.

Abstract

Objectives: To determine the rate of occurrence of bacteremias related to central venous access catheters in newborns weighing less than 1500 grams at birth. To identify risk factors.

Methods: A retrospective, single-centre study was conducted January 1, 2009–January 31, 2010. Included were newborns of less than 1500 grams at birth that were hospitalized in the first 48 hours of life under neonatal medicine and resuscitation services. To evaluate risk factors, Student T and Chi-squared tests were used, followed by logistic regression.

Results: One hundred and eleven newborns and 26 bacteremias related to central venous catheters were included, revealing an incidence of 11.98 per 100 central venous catheters and an incidence of 10.22‰ central venous catheter-days. If a distinction is made between umbilical venous catheters and other central venous catheters, the incidence is 3.33‰ umbilical venous catheter-days and 11.15‰ epicutaneo-cava venous catheter days. Early gestational age appears as a risk factor for bacteremias related to central venous catheters ($p = 0.03$ significant). In the population requiring epicutaneo-cava venous catheters, independent risk factors are low gestational age, and the duration of epicutaneo-cava central venous catheters (respectively $p=0.001$ and 0.002 significant).

Conclusion: In the study sample, the incidence of bacteremias related to central venous catheters is comparable to the incidence found on the NEOCAT 2009 network observing several French neonatal medicine and resuscitation services.

Key words: newborn, bacteremia, central venous catheter

Prévention de la néphrotoxicité chez les patients subissant des examens comportant des agents de contraste : mise à jour (Partie 1)

Karine Lejeune et Marie-Josée Boily

Résumé

Objectifs : Déterminer les facteurs de risques de néphrotoxicité chez les patients subissant des examens avec des agents de contraste. Revoir la littérature médicale portant sur la prévention de la néphrotoxicité. Discuter du suivi que nécessite cette population.

Sources des données : Une revue de la littérature scientifique a été effectuée sur PUBMED (1996 – 2010). Les données ont été extraites d'études cliniques, de revues de la littérature et des lignes directrices disponibles.

Analyse des données : La néphrotoxicité secondaire aux agents de contraste est la troisième cause d'insuffisance rénale aiguë chez les patients hospitalisés. Cette pathologie n'a pas de traitement spécifique pour le moment. Une fois les patients à risque identifiés, il est toutefois possible de prendre des mesures de prévention à l'aide de divers agents, tels que l'hydratation par des solutés de chlorure de sodium ou de bicarbonate de sodium, la N-acétylcystéine et l'arrêt temporaire de certains médicaments. Par contre, il existe peu d'études démontrant clairement quel agent de prévention est préférable à un autre.

Conclusion : La prévention de la néphrotoxicité chez les patients subissant des examens comportant des agents de contraste est un sujet controversé. Toutefois, certaines recommandations peuvent être dégagées, telles que l'importance de l'hydratation ainsi que le retrait des médicaments néphrotoxiques. Le pharmacien peut ainsi aider à identifier les patients à risque et les médicaments néphrotoxiques, proposer une thérapie préventive ainsi que gérer l'arrêt des médicaments pouvant contribuer à l'atteinte rénale.

Mots clés : Néphroprotection, néphrotoxicité, agent de contraste, N-acétylcystéine, bicarbonate de sodium

Introduction

Avec le vieillissement de la population et l'avènement de nouvelles technologies, de plus en plus d'examen utilisant des agents de contraste sont prescrits pour effec-

tuer le diagnostic et le suivi des patients. L'une des principales conséquences de ces examens est la néphropathie secondaire aux produits de contraste (NPC)¹. La NPC serait d'ailleurs la troisième cause de dommage rénal aigu parmi les patients hospitaliers². Actuellement, la littérature médicale dans ce domaine est si abondante qu'il peut être difficile d'appliquer une ligne de conduite valable à tous les patients. De plus, puisqu'il existe peu de traitement pour la NPC, sa prévention prend toute sa place dans la gestion de cette pathologie¹.

L'incidence de la NPC varie selon la définition choisie^{1,2}. Dans la population générale de patients sans facteurs de risque, elle serait inférieure à 5 % selon des opinions d'experts³. Parmi les patients présentant des pathologies rénales ou du diabète de type II, l'incidence de NPC (définie comme une augmentation de 25 % de la créatinine) varie de 15 % parmi les patients sans insuffisance rénale chronique à 27 % (parmi les patients ayant une insuffisance rénale chronique préalable)⁴. Étant donné que les facteurs de risque s'additionnent, l'incidence de NPC peut atteindre 50 % chez les patients présentant plusieurs facteurs de risque^{5,6}.

L'objectif principal de cette revue de littérature consiste à tenter de clarifier les positions parfois contradictoires portant sur la prévention de la NPC. Dans la première partie, nous aborderons principalement la définition de la NPC, la présentation clinique ainsi que le diagnostic différentiel de la maladie. Nous réviserons également les facteurs de risque, le rôle que jouent les différents agents de contraste sur le risque de néphrotoxicité, l'utilisation de l'hydratation intraveineuse par l'administration de chlorure de sodium et de bicarbonate de sodium. Dans la deuxième partie de cet article, nous aborderons le sujet des agents dont l'effet sur la prévention de la néphropathie induite par des agents de contraste, comme le N-acétylcystéine, s'est révélé neutre ou bénéfique. Nous discuterons aussi d'autres stratégies pour atténuer le risque de NPC, dont le retrait des agents néphrotoxiques ainsi que l'utilisation préventive de la dialyse. La deuxième partie de l'article abordera aussi le suivi des patients exposés à un risque de contracter ou ayant présenté une NPC.

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

Marie-Josée Boily, B.Pharm, M. Sc., est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval)

Définition de la néphropathie secondaire aux produits de contraste

Aucun consensus clair n'a été établi pour définir la néphropathie secondaire aux produits de contraste (NPC). Les définitions varient selon l'utilisation de valeur absolue ou relative et l'amplitude de l'augmentation de la créatinine ainsi que le moment de la mesure de la créatinine après une exposition à un agent de contraste. Ces définitions sont généralement basées sur une augmentation relative de la créatinine pouvant varier de 25 à 100 % ou une augmentation absolue de 44,2 $\mu\text{mol/L}$ sur une période de 48 à 96 heures à la suite d'une exposition à l'agent de contraste^{1,7,8}.

L'une des définitions de la NPC fréquemment utilisée est une augmentation de la créatinine sérique d'au moins 0,5 mg/dl (44,2 $\mu\text{mol/L}$) en chiffre absolu ou supérieure à 25 % de la valeur de base dans les 48 heures suivant l'administration d'un produit de contraste sans autre cause probable^{7,8}. La créatinine sérique augmente habituellement dans un laps de temps de 48 à 72 heures après l'administration du produit de contraste et atteint généralement un niveau maximal cinq jours après l'examen⁹. Toujours selon cette définition, s'il y a atteinte rénale, la créatinine retourne généralement à la valeur de base dans les 14 jours après l'examen, toutefois l'insuffisance rénale peut persister chez certains patients et nécessiter une thérapie rénale de remplacement^{1,8, 10,11}.

Puisqu'il existe plusieurs définitions de la NPC, le groupe de Jabara et coll. a tenté de vérifier la portée des différentes définitions de la NPC sur l'incidence de la maladie. L'incidence variait de 3,3 % (augmentation de créatinine > 44 $\mu\text{mol/L}$) à 7,6 % (diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) de 25 %) et à 10,5 % (augmentation de créatinine de 25 %)¹². La mesure de la créatinine serait plus sensible que celle du DFG pour détecter la NPC, mais la corrélation clinique de cette variation d'incidence reste à évaluer. En effet, près de la moitié des patients souffrant d'une NPC définie comme une diminution de 25 % du DFG ou comme une augmentation de 25 % de la créatinine sérique avait une fonction rénale qui se situait encore dans la normale. Lorsque la NPC était définie comme une augmentation de créatinine de plus de 44 $\mu\text{mol/L}$, la fonction rénale d'aucun patient ne se situait dans la normale. La grande variation dans le taux d'incidence de NPC entre les différentes études peut donc s'expliquer par le manque d'une définition standardisée, la variation dans le moment de la mesure de la créatinine lors du diagnostic, la différence dans les caractéristiques des patients inclus dans les études, la différence dans les procédures utilisées et la quantité ainsi que le type d'agent de contraste utilisé.

Physiopathologie et symptômes cliniques

Comme pour plusieurs pathologies, la cause exacte de la NPC n'est pas bien connue. Plusieurs mécanismes ont

été avancés pour tenter d'expliquer sa survenue¹³. La toxicité rénale d'un agent de contraste serait due à deux mécanismes, soit une atteinte prérénale et un effet cytotoxique direct. Dans un premier temps, Rauch et coll. ont rapporté *in vitro* une vasoconstriction dépendante de la dose, tant sur le modèle animal qu'humain¹⁴. Dans un second temps, un effet cytotoxique direct de l'agent de contraste sur la paroi du tubule est lié à l'osmolarité du produit lorsque ce dernier est capté par les cellules tubulaires. De plus, il a été démontré, sur des modèles animaux, que la production de radicaux libres pourrait causer des dommages aux tubules rénaux par un stress oxydatif¹³.

La NPC produit peu ou ne produit pas de symptômes autres qu'une atteinte de la fonction rénale¹⁵. Certains symptômes non spécifiques pourraient apparaître selon le degré de l'atteinte rénale, dont l'œdème, la dyspnée, la nausée, etc. Cette diminution de la fonction rénale est généralement réversible et transitoire.

Diagnostic différentiel

Le principal critère diagnostique de la NPC est basé sur une augmentation de la créatinine (généralement 25 %) débutant dans les 48 heures après l'administration de l'agent de contraste^{7,8}. Les principaux diagnostics différentiels de la NPC sont l'atteinte prérénale (soit une hypoperfusion rénale réelle ou relative), l'atteinte rénale tubulo-interstitielle (nécrose tubulaire aiguë et néphrite interstitielle) ou l'atteinte rénale glomérulaire ou vasculaire (dont l'atteinte athéroembolique) ainsi que l'atteinte post-rénale (obstructive).

Il n'y a pas de test diagnostique spécifique qui puisse confirmer la présence d'une NPC. Le premier élément qui permet d'orienter le diagnostic de NPC est le délai entre l'exposition à l'agent de contraste et l'augmentation de la créatinine, délai généralement de quelques jours. Ensuite, il est possible d'éliminer les autres causes d'insuffisance rénale en observant l'anamnèse du patient ainsi que certains tests diagnostiques. La biopsie rénale peut aider à différencier les atteintes rénales.

L'atteinte rénale prérénale survient lors d'une modification de la perfusion rénale à la suite d'une diminution du volume circulant efficace (saignement, déshydratation, etc.) ou d'une altération des mécanismes de maintien de la perfusion rénale, notamment par certains médicaments. Lorsqu'une réhydratation et l'arrêt de médicaments modifiant la perfusion rénale sont instaurés rapidement, ils permettent généralement la reprise de la fonction rénale.

La nécrose tubulaire aiguë survient à la suite d'une ischémie (évolution d'une insuffisance rénale prérénale non traitée) ou à la suite d'une toxicité médicamenteuse directe¹⁶. La nécrose tubulaire aiguë se présente habituellement par une urine non concentrée (osmolarité

proche de celle plasmatique), une augmentation de l'excrétion urinaire de sodium et la présence à l'analyse urinaire de cellules épithéliales ou de cylindres granuleux.

La néphrite interstitielle aiguë (NIA) est caractérisée sur le plan histopathologique par une inflammation de l'interstice rénal. Elle se caractérise par une hématurie, une leucocyturie et la présence de cylindres dans le sédiment urinaire. La protéinurie est habituellement inférieure à 1,5 g/24 heures, mais peut être plus importante lorsqu'elle est secondaire à la prise d'AINS. Les NIA médicamenteuses sont aujourd'hui responsables de 85 % des NIA, les antibiotiques et les AINS étant le plus souvent les agents impliqués¹⁷. La NIA étant associée à une activation immunologique, elle peut être accompagnée de symptômes extrarénaux, comme la fièvre, l'éosinophilie, l'éruption cutanée et l'arthralgie¹⁸. La NIA survient généralement dans les 10 jours qui suivent l'exposition à un nouveau médicament (le plus souvent antibiotique), mais peut aussi survenir dans l'intervalle d'un an lors d'exposition aux AINS^{18,19}. Son diagnostic est généralement confirmé par biopsie rénale, et sa cause est souvent médicamenteuse, mais aussi parfois infectieuse ou secondaire à une maladie systémique, telle que le lupus¹⁸.

L'atteinte rénale post rénale est généralement caractérisée par une diminution du débit urinaire. À l'imagerie, l'hydronéphrose témoigne de l'obstruction et de la difficulté d'élimination du volume liquidien.

La survenue d'insuffisance rénale par embolisation athéromateuse doit impérativement être exclue. L'hypothèse a été émise que les embolies athéromateuses sont une cause fréquente d'insuffisance rénale aiguë après une angiographie²⁰. Toute procédure artérielle a le potentiel de provoquer ce type d'embolie et d'atteinte rénale subséquente. La fréquence exacte des embolies athéromateuses est inconnue. Le principal facteur de risque est l'athérosclérose de l'aorte thoracoabdominale. Les autres facteurs de risque comprennent un âge supérieur à 60 ans, l'hypertension, l'hyperlipidémie, le tabac, le diabète et la protéine C. Une procédure vasculaire invasive (telle une angiographie), une chirurgie vasculaire ou cardiaque majeure peuvent précipiter une embolie athéromateuse, quoiqu'elle puisse se produire spontanément sans être provoquée par une procédure²⁰. La littérature scientifique rapporte que les patients anticoagulés, ayant reçu une thrombolyse ou ayant un trauma, pourraient être plus sensibles à cette complication^{20,21}. L'insuffisance rénale par embolisation peut s'accompagner de signes cutanés, de douleurs abdominales et aux extrémités et du syndrome de l'orteil pourpre. Le déclin de la fonction rénale s'accompagne généralement d'une défaillance d'autres organes. La diminution de la fonction rénale est retardée et survient habituellement de trois à huit semaines après la procédure, mais elle peut aussi survenir dans les jours qui suivent la procédure^{13,22}. Le tiers des patients ne récupèrent pas leur fonction rénale et de-

meurent sous suppléance rénale après une embolisation; les autres peuvent bénéficier d'une récupération partielle de leur fonction rénale²³.

Facteurs de risque

Outre les facteurs de risque de NPC cités ci-dessus, d'autres sont présentés au tableau I^{1,2,7,8,24}.

Tableau I : Facteurs de risque de la NPC I^{1,2,7,8,24}.

Diabète
Âge > 70 ans
Insuffisance rénale préexistante
Débit de filtration glomérulaire
> 60 mL/min/1,73m² : faible risque de NPC 30 à 60 mL/min/1,73m² : risque modéré de NPC < 30 mL/min/1,73m² : risque élevé NPC
Hypotension
Déshydratation et hypovolémie
Atteinte cardiaque
- Insuffisance cardiaque - Infarctus du myocarde - Choc cardiogénique - Instabilité hémodynamique (utilisation ballon intra-aortique)
Anémie (hématocrite < 39 % (homme) ou < 36 % (femme))
Albumine sérique < 35 g/L
Myélome multiple
Agents de contraste
- Réexposition à un agent de contraste dans un délai de moins de 72 heures - Volume d'agent de contraste - Type agent de contraste utilisé - Administration intra-artérielle
Médicaments concomitants (liste non exhaustive)
- IECA/ARA/inhibiteur de la rénine - Diurétiques - Aminosides - Anticalcineurines - Amphotéricine B - AINS/COX-2

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; AINS : anti-inflammatoire non-stéroïdiens; COX-2 : inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2

Les patients les plus touchés par la NPC sont ceux souffrant de pathologie rénale chronique²⁵. En effet, cette dernière augmente le risque de NPC de plus de 20 fois²⁵. Les patients diabétiques et souffrant d'insuffisance rénale grave sont exposés à des risques importants de développer une NPC, une incidence de 50 % ayant été

rapportée par Manske et coll²⁶. Le laps de temps qui s'écoule depuis le début du diabète, les complications découlant du diabète ainsi que l'utilisation d'insuline sont des facteurs augmentant l'incidence de la NPC⁵.

L'insuffisance rénale peut être évaluée à partir de certaines variables, telles que la créatinine, le DFG et la clairance à la créatinine (Clcr)^{10,11}. La créatinine comme mesure absolue n'est pas un indicateur fiable de la fonction rénale. Le DFG ou la Clcr sont recommandés par les associations canadiennes et américaines pour évaluer la fonction rénale et guider le choix de néphroprotection^{1,8}. Pour les besoins de l'article, ces deux outils (DFG et Clcr) seront considérés comme interchangeables. Il est essentiel d'évaluer le niveau de risque selon la fonction rénale du patient⁸ :

- DFG > 60 mL/min : risque faible de NPC;
- DFG entre 30-60 mL/min : risque faible à modéré de NPC;
- DFG entre 15 et 30 mL/min : risque élevé de NPC;
- DFG < 15 mL/min : risque très élevé de NPC.

L'effet des différents facteurs de risque s'additionne. Plusieurs études rapportent que l'incidence de NPC augmente avec la présence de facteurs de risque, et ce, tant pour les patients ayant subi une coronarographie que ceux ayant subi une angiographie périphérique^{24,27-31}. Dans une étude menée auprès de 2034 patients ambulatoires ne présentant aucun facteur de risque, 0,1 % d'entre eux seulement ont présenté une élévation de la créatinine³².

Plusieurs données tendent à démontrer le lien entre la quantité d'agents de contraste administrée et la survenue de NPC^{24,25,30,33}. L'administration de faibles doses d'agents de contraste serait moins risquée. Toutefois, la notion de « faible dose » varie beaucoup d'une étude à l'autre (moins de 70 mL, moins de 125 mL, etc.). De plus, il importe de noter que des doses aussi faibles que 20 à 30 mL d'agents de contraste peuvent causer une NPC à certains patients à risque²⁶. Il est donc difficile de fixer un volume d'agent de contraste pouvant être sans danger pour tous, d'autant plus qu'il peut être difficile de prédire de quelle quantité d'agent de contraste le médecin aura besoin pour effectuer l'examen. Des volumes d'agent de contraste dépassant 5 mL/kg sont un facteur prédictif d'une atteinte rénale requérant une dialyse³⁴.

Le risque de NPC serait aussi supérieur lors d'expositions répétées et rapprochées à des agents de contraste. L'Association canadienne des radiologistes (CAR) propose, pour les patients avec un DFG < 60 mL/min, d'éviter la réexposition à un agent de contraste dans un délai de 72 heures ou de prendre en considération une imagerie sans agent de contraste lorsque cela est possible⁸.

Afin de mieux cibler les patients présentant des facteurs de risque, la CAR recommande la vérification de la

créatinine, durant les trois derniers mois, de tous les patients non hospitaliers exposés à au moins un facteur de risque⁸. Pour les patients hospitalisés stables, une mesure doit être faite dans la semaine précédant l'examen⁸. Par contre, si le patient est instable ou a une maladie pouvant affecter la fonction rénale, il est recommandé d'obtenir une mesure plus rapprochée de la date de l'examen. La Société Européenne de Radiologie Urogénitale (ESUR), quant à elle, recommande de doser la créatinine dans les sept jours précédant l'examen⁷ pour les patients ayant un DFG < 60 mL/min/1,73 m², les patients diabétiques recevant de la metformine, les patients qui recevront un agent de contraste intra-artériel ou les patients qui risquent d'avoir un faible DFG^{6,7}. Dans le cas où aucune mesure n'est disponible, les recommandations préconisent de considérer le patient comme courant un risque de NPC et de lui administrer une néphroprotection⁸. L'American College of Radiology (ACR) recommande une mesure de la créatinine avant l'administration d'un agent de contraste à tous les patients qui reçoivent certains médicaments (metformine, anti-inflammatoire non stéroïdiens, antibiotiques néphrotoxiques, etc.), qui sont diabétiques ou hospitalisés. Il recommande également de mesurer la créatinine des patients ayant des antécédents de problèmes rénaux (y compris les néoplasies et la greffe rénale), des antécédents familiaux d'insuffisance rénale, un syndrome avec paraprotéïnémie (dont le myélome), une maladie vasculaire de type collagénique (dont le lupus ou la sclérodermie) ou ayant eu une chirurgie rénale¹.

Dans le but de déterminer les patients pouvant bénéficier d'une prévention de la NPC, plusieurs auteurs ont vérifié la possibilité de créer un outil de stratification du risque⁵. Par contre, aucun de ces outils n'a été utilisé dans un contexte autre que celui d'une coronarographie et n'a été validé de manière prospective. Actuellement, ces échelles sont d'un apport négligeable en clinique, puisqu'à partir du moment où un patient présente un facteur de risque, il devrait recevoir un traitement préventif de la NPC.

Complications possibles de la NPC

Bien que, dans la majorité des cas, la NPC soit modérée et transitoire, il est impératif de prévenir la NPC dans le contexte où elle peut augmenter significativement la mortalité. La littérature médicale montre que, même si la majorité des patients présentent déjà une augmentation des facteurs de risque de mortalité, la NPC à elle-seule entraînerait une hausse de la mortalité de deux à cinq fois selon les études^{4,35,36}. De surcroît, la survenue d'une NPC à la suite d'un examen est associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, de complications neurologiques, du besoin de revascularisation des coronaires ainsi que d'une augmentation de la durée d'hospitalisation^{9,15,35}.

De plus, des dommages rénaux irréversibles peuvent résulter d'une NPC. En effet, certains patients pourraient nécessiter une thérapie de remplacement rénale (telle la dialyse) de manière permanente à la suite d'une NPC. La littérature scientifique rapporte que de 1 à 3,1 % des patients souffrant de NPC nécessiteront de la dialyse à long terme⁹. Bien que cette complication demeure rare, elle affecte considérablement la survie du patient. En effet, le besoin de dialyse à long terme serait associé à un taux de mortalité intrahospitalière plus élevé^{9,35}. Selon une étude, le taux de survie médian à deux ans des patients nécessitant la dialyse à la suite d'une intervention coronarienne était de 19 %⁹.

Différents agents de contraste

Les agents de contraste ont évolué dans les dernières années. Ils font principalement partie de deux classes distinctes, soit les agents ioniques et ceux non ioniques³⁷. Les agents non ioniques causeraient moins de NPC. De plus, l'osmolarité varie d'un agent à l'autre. Les agents hypo ou iso-osmolaires seraient moins dommageables pour les reins des patients ayant une altération de la fonction rénale que les agents hyperosmolaires^{38,39}. Il est à noter que bien que ces agents sont qualifiés d'hypo-osmolaires, la plupart d'entre eux ont une osmolarité plus élevée que celle du plasma^{1,37}. La classification et la dénomination des différents agents de contraste débordant ici le cadre de l'article, le lecteur peut se référer à McCullough PA et coll.³⁷ pour connaître les différents agents sur le marché ainsi que les différentes études les ayant comparés.

Pour les patients ayant une fonction rénale normale, le choix d'un agent plutôt que d'un autre aurait peu d'influence sur la survenue d'une NPC, puisque ce groupe de patients présenterait déjà peu de risque de développer une NPC^{15,25,40,41}. Par contre, pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée, l'avantage d'administrer un agent non ionique et hypo ou iso-osmolaire est mieux démontré²⁵. Ces patients bénéficieraient donc de l'utilisation de ces agents dans le cadre d'une prévention de NPC. Le consensus canadien de l'Association des radiologistes recommande l'utilisation d'agents hypo ou iso-osmolaires (sans distinction en raison de l'insuffisance des données démontrant l'avantage d'utiliser un agent iso-osmolaire) plutôt que les agents hyperosmolaires pour les patients avec un DFG inférieur à 60 mL/min⁸. Le choix d'un agent plutôt que d'un autre est laissé au médecin effectuant l'examen, puisque chaque agent de contraste a ses avantages et ses inconvénients du point de vue des images obtenues. Les différents types d'agents ne seront donc pas soumis à discussion dans le présent article, et le lecteur est donc invité à consulter les différentes lignes directrices de la CAR et de l'ACR quant au choix de l'agent de contraste pour chacun des examens^{42,43}.

Autre fait à noter, certains agents de contraste contenant de l'iode peuvent interférer avec la mesure de la protéinurie. Le mécanisme d'action de cette interférence est pour le moment inconnu, mais la surestimation de la protéinurie est de l'ordre de 1,5 à 2 g/L. Il est donc préférable d'attendre au moins 24 heures après l'examen avant de faire une telle mesure⁴⁴.

Prévention de la NPC :

Comme nous l'avons mentionné précédemment, bien que certains traitements de soutien puissent diminuer les effets d'une NPC, il n'existe actuellement aucun traitement spécifique pour cette affection. Il est donc impératif de prévenir la survenue d'un tel événement.

Dans le contexte où le mécanisme exact de la NPC n'est pas encore bien élucidé, plusieurs méthodes de prévention de la NPC ont été étudiées au fil des années. Il est important de mentionner qu'à ce jour, aucune molécule n'a l'indication officielle au Canada pour prévenir la NPC. Nous présenterons tout d'abord les données démontrant l'importance d'une bonne hydratation de cette population. Ensuite, nous aborderons les traitements ayant démontré un effet délétère sur cette population. Les traitements ayant montré un effet bénéfique ou neutre seront abordés dans la deuxième partie de cet article.

Hydratation par voie orale et par voie intraveineuse

Il est reconnu depuis longtemps qu'une bonne hydratation est la pierre angulaire de la prévention de la NPC. Il s'agit d'une méthode efficace, peu onéreuse et sans danger. Les consensus canadien et américain s'entendent pour dire qu'elle devrait constituer la première option de prévention pour tous les patients subissant des examens nécessitant l'usage d'un agent de contraste^{1,8}. L'utilisation de cette méthode se base sur le fait qu'une bonne hydratation favorise la diurèse et donc une élimination plus rapide de l'agent de contraste, ce qui diminuerait le risque d'une atteinte tubulaire, puisque l'exposition du tubule rénal à l'agent sera écourtée. De plus, en augmentant le volume plasmatique par l'hydratation, il y aurait inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone et ainsi dilution de l'agent de contraste, ce qui empêcherait la vasoconstriction rénale et l'obstruction du tubule rénal¹³.

Voie orale

Comme l'administration intraveineuse de volume n'est pas toujours possible, certains auteurs se sont attardés sur la possibilité d'effectuer une hydratation par voie orale, pouvant être facilement réalisable à domicile.

Une première petite étude menée sur 36 patients ayant une créatinine de base supérieure à 124 µmol/L a com-

paré l'utilisation d'une hydratation orale d'une durée de six heures avant la procédure, suivie d'une perfusion intraveineuse de salin à 0,45 % avec une hydratation intraveineuse à l'aide d'une solution de salin à 0,45 %⁴⁵. Aucune différence n'a été notée sur le taux de la créatinine. Toutefois, il s'agit d'une très petite cohorte de patients, et le salin à 0,45 % s'est révélé ultérieurement moins efficace que l'hydratation avec un salin à 0,9 %¹³. Une autre étude portant sur 312 patients ayant une créatinine moyenne de base à 200 µmol/L a comparé l'administration orale de chlorure de sodium (1 g/10 kg en deux ou trois doses durant les deux jours précédant l'examen) à l'hydratation intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % (15 mL/kg/heure durant les six heures précédant l'examen)⁴⁶. Aucune différence du taux de la créatinine n'a été notée entre les deux groupes. Toutefois, les groupes comparés étaient très restreints.

La CAR recommande l'utilisation de l'hydratation orale pour les patients présentant un risque faible à modéré de NPC lorsque l'administration de liquide intraveineux n'est pas pratique ou impossible⁸. Le schéma d'hydratation à envisager est la prise de 250 à 500 mL de liquide salé, tel que du bouillon de poulet, qui doit commencer le jour précédant l'examen et se terminer deux heures avant l'examen, puis la prise de liquide doit recommencer pour les 24 heures qui suivent l'examen⁸. L'hydratation orale peut être utilisée pour les patients ambulatoires courant un risque modéré de NPC, soit un DFG situé entre 30 et 60 mL/min/1,73m². Les patients hospitalisés avec un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m² devraient toutefois recevoir une hydratation intraveineuse⁸. Il est à noter que les patients externes ayant un DFG situé entre 30 et 60 mL/min/1,73m² doivent aussi bénéficier d'une hydratation intraveineuse débutant une heure avant l'intervention, ce qui ne nécessite pas une hospitalisation préalable. Il n'est pas possible de fournir des recommandations basées sur des données probantes pour les patients exposés à un risque modéré, mais il importe de s'assurer que le patient ne présente pas d'autres facteurs de risque demandant une prévention plus intense⁸. L'ACR recommande l'atteinte d'un état euvolémique à l'aide d'une hydratation orale¹. Il ne mentionne toutefois pas de régime à favoriser par rapport à un autre et ne tient pas compte du niveau de risque de NPC dans sa recommandation.

Voie intraveineuse

Certaines données probantes tendent à démontrer que les cristalloïdes isotoniques sont préférables aux solutions hypotoniques⁴⁷. En effet, plusieurs protocoles d'hydratation par voie intraveineuse ont été étudiés, et il semble que l'administration intraveineuse d'une solution isotonique de cristalloïdes à raison de 1 à 1,5 mL/kg/heure, débutée 3 à 12 heures avant la procédure et se poursuivant jusqu'à 6 à 24 heures après la procédure, puisse réduire le risque de développer la NPC⁴⁸. Mueller et coll. ont

réparti aléatoirement 1620 patients qui ont reçu soit du salin à 0,9 % ou du salin à 0,45 % avec du dextrose à 5 % à raison de 1 mL/kg/heure, débutant le matin même de la procédure, lors d'une procédure élective, ou immédiatement avant dans les cas de procédure urgente⁴⁷. L'incidence de NPC (définie comme une augmentation de la créatinine d'au moins 44 µmol/L dans les 48 heures suivantes) était significativement inférieure dans le groupe salin à 0,9 % (0,7 % *versus* 2 %, $p = 0,04$). Les analyses de sous-groupes démontrent que l'avantage du salin à 0,9 % comparativement au salin à 0,45 % était plus marqué pour les patients diabétiques que pour ceux qui ne l'étaient pas (0 % *versus* 5,5 %; $p = 0,01$), pour les femmes (0,6 % *versus* 5,1 %; $p = 0,01$) et pour ceux ayant reçu plus de 250 mL d'agent de contraste (0 % *versus* 3 %; $p = 0,01$)⁴⁷. En résumé, le salin à 0,9 % est généralement recommandé, puisqu'il a démontré une meilleure protection contre la NPC par rapport à celui dosé à 0,45 %^{1,8}.

Selon la CAR, l'expansion volumique doit se faire de façon intraveineuse pour les patients ayant un DFG < 30 mL/min/1,73m² ainsi que pour les patients hospitalisés avec DFG situé entre 30 et 60 mL/min. Toujours selon la CAR, la recommandation consiste, pour les patients hospitalisés, à entreprendre l'administration intraveineuse du salin à 0,9 % à raison de 1 mL/kg/heure pendant 12 heures avant la procédure et à la poursuivre 12 heures après celle-ci⁸. Pour les patients devant recevoir une hydratation pour une procédure prévue le jour même, la posologie recommandée est de 1 à 2 mL/kg/heure à débiter 3 à 6 heures avant la procédure (300 à 500 mL doivent avoir été administrés avant la procédure) et à poursuivre pendant 6 heures après la procédure⁸. Ceci est un régime d'administration abrégé, qui peut être considéré en remplacement du régime usuel. On propose aussi d'entreprendre un régime avec du bicarbonate une heure avant la procédure, mais cette méthode sera abordée dans la section suivante.

Selon l'ACR, si le patient ne peut pas être hydraté par voie orale, on devrait commencer à lui administrer du salin à 0,9 % à raison de 100 mL/heure 6 à 12 heures avant l'examen et poursuivre son administration pendant 4 à 12 heures après l'examen¹.

Certaines questions portant sur le risque d'une importante hydratation pour les patients présentant une dysfonction du ventricule gauche ont été soulevées. En effet, quelques rares cas d'œdème pulmonaire ont été rapportés dans des études^{49,50}. Toutefois, les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sont généralement exclus des études, ce qui peut expliquer qu'il y ait peu de données publiées à ce sujet. Par contre, dans bien des cas, selon le jugement clinique de l'équipe traitante ainsi que l'urgence de la situation, les avantages de la prévention de la NPC surpassent le risque de complications inhérent à une hydratation accrue, d'autant plus que, contrairement à la NPC, ces complications peuvent généralement être maîtrisées.

Hydratation à l'aide de bicarbonate de sodium

Une hypothèse voulant que l'alcalinisation des urines puisse protéger contre les problèmes causés par les radicaux libres et que l'administration de bicarbonate de sodium puisse être supérieure à l'administration seule de salin à 0,9 % a été émise. De nombreuses études et méta-analyses ont été publiées sur le sujet dans les dernières années, et les résultats sont contradictoires. L'hétérogénéité des résultats pourrait notamment découler de la différence entre les études des doses, de la posologie et du moment de l'administration de l'hydratation.

L'étude de Merten et coll. a été l'une des premières études ayant démontré un effet protecteur du système rénal. La posologie utilisée consiste en l'administration avant la procédure de 3 mL/kg d'une solution de bicarbonate de sodium isotonique (soit 150 mEq dans 850 mL de D5 % ou d'eau stérile), pendant une heure, suivie d'une perfusion intraveineuse de 1 mL/kg/heure durant les six heures qui suivent la procédure⁵¹. Une NPC (définie comme une augmentation de la créatinine supérieure ou égale à 25 % dans les deux jours qui suivent l'administration de l'agent) est survenue chez huit patients (13,6 %) dans le groupe chlorure de sodium et chez un patient seulement (1,7 %) dans le groupe bicarbonate de sodium ($p = 0,02$). Cette étude a été interrompue prématurément pour des raisons éthiques, puisque les patients qui recevaient du bicarbonate semblaient nettement avantagés. Cette étude a suscité plusieurs autres publications, et dans certaines d'entre elles, on pouvait noter le recours au protocole de Merten.

En résumé, comme la méta-analyse de Hoste et coll. l'a démontré, bien que plusieurs études aient été publiées récemment sur le sujet, elles comportent plusieurs biais et sont hétérogènes, ce qui rend difficile la formulation de recommandations claires en faveur de l'utilisation du bicarbonate de sodium⁵². La plupart des études manquent de puissance statistique pour permettre de tirer des conclusions précises⁵². L'utilisation de bicarbonate de sodium tend à démontrer un avantage sur l'utilisation de chlorure de sodium. De plus, selon cette méta-analyse, les patients subissant une coronarographie semblent être ceux qui bénéficient le plus de l'administration de bicarbonate de sodium, principalement les patients devant subir une procédure urgente et souffrant d'insuffisance rénale chronique⁵².

Trivedi et coll. ont aussi effectué une méta-analyse des différentes études faites sur le bicarbonate comparative-ment au salin⁵³. Cette méta-analyse a retenu seulement les études où les régimes d'hydratation avec le NaCl et le bicarbonate étaient semblables et sans autre agent de néphroprotection, ceci afin d'éliminer des variables confondantes. Dix études ont été sélectionnées pour cette méta-analyse ($n = 1090$). Le bicarbonate serait pré-

férable (rapport de cote : 0,33; IC95 %: 0,17 – 0,62). Par contre, ici aussi, les auteurs se sont heurtés au fait que les différentes études sont hétérogènes.

L'hydratation avec le bicarbonate de sodium est une solution proposée dans les recommandations de la CAR publiées en 2007, soit avant les méta-analyses portant sur le bicarbonate récemment publiées⁸. Pour les patients devant recevoir une hydratation pour une procédure prévue le jour même, la posologie recommandée est de 1 à 2 mL/kg/heure à débiter 3 à 6 heures avant la procédure (300 à 500 mL doivent avoir été injectés avant la procédure) et doit être poursuivie pendant les 6 heures suivant la procédure. Un autre schéma posologique court est mentionné dans les lignes directrices, soit celui utilisé par Merten qui consiste en un bolus de 3 mL/kg administré pendant une heure avant la procédure, suivi d'une perfusion intraveineuse de 1 mL/kg/heure pendant les six heures qui suivent la procédure à base de solution de bicarbonate de sodium isotonique⁵¹.

L'ACR, publié en 2010, ne s'est pas prononcé en faveur ou en défaveur de l'utilisation du bicarbonate pour le moment. Les lignes directrices mentionnent que l'utilisation du bicarbonate semble prometteuse, mais que d'autres analyses devront être faites¹.

Aucune étude n'a été réalisée pour démontrer les avantages de l'utilisation de bicarbonate pour les patients diabétiques. Par contre, l'étude de Merten comportait 50 % de patients diabétiques dans les deux groupes, ce qui pourrait laisser penser que le bicarbonate serait aussi plus efficace que le salin pour cette population⁵¹.

Traitements ayant un effet délétère

Diurèse forcée

Puisque les agents de contraste sont majoritairement éliminés par le système rénal, la possibilité d'accélérer leur élimination pour prévenir leur toxicité a déjà été étudiée.

Dans une étude, 78 patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (créatinine moyenne 186 $\mu\text{mol/L}$) ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit du salin à 0,45 % à raison de 1 mL/kg/heure pendant les 12 heures précédant la procédure et les 12 heures suivant la procédure, soit du salin à 0,45 % additionné de 25 grammes de mannitol administrés une heure avant l'examen, soit du salin à 0,45 % avec 80 mg de furosémide⁵⁴. L'incidence de NPC (définie comme une augmentation de 44 $\mu\text{mol/L}$ de la créatinine) était inférieure dans le groupe recevant le salin seul.

Une étude faite par Majumdar et coll. a comparé une perfusion de mannitol additionné de furosémide à l'hydratation à l'aide de NaCl auprès de 92 patients souffrant d'insuffisance rénale (créatinine moyenne 248 $\mu\text{mol/L}$)⁵⁵.

Elle a aussi démontré un risque associé à l'utilisation des diurétiques. En effet, la NPC était plus fréquente chez les patients recevant du mannitol et du furosémide (23 patients *versus* 13 patients; rapport de cote 3,73; $p = 0,03$).

Une diurèse forcée avec soit du mannitol, du furosémide ou une combinaison de ces produits au moment de l'exposition au produit de contraste s'est avérée moins efficace et parfois même néfaste lorsqu'elle était comparée à l'hydratation seule. De plus, le mannitol semble aussi être délétère pour les patients souffrant de diabète, chez qui il cause plus de problèmes rénaux qu'il n'apporte d'avantages⁵⁶.

En résumé de cette première partie, la NPC est une pathologie qui se rencontre principalement chez les patients présentant certains facteurs de risque. Plusieurs options de prévention ont été étudiées, mais les données qui ressortent de ces études sont hétérogènes, et pour la plupart des traitements, il peut être difficile de tirer des conclusions sur la dose et la durée de perfusion optimales. On peut tout de même dégager certaines recommandations. L'hydratation intraveineuse est recommandée pour les patients présentant un facteur de risque de NPC. L'hydratation avec du bicarbonate serait probablement supérieure à celle effectuée avec du NaCl 0,9 % pour les patients présentant des risques de NPC plus élevés. La diurèse forcée n'est pas une option de traitement envisageable et pourrait même être délétère. Le pharmacien peut donc jouer un rôle important en matière d'identification des patients pouvant bénéficier d'une prévention de la NPC et de recommandation du choix de traitement pour éviter cette maladie rénale. Dans la deuxième partie de l'article, nous reverrons l'utilisation de la N-acétylcystéine ainsi que l'approche combinée de même que d'autres avenues de traitements préventifs, telles que l'arrêt de certains médicaments potentiellement néphrotoxiques et la dialyse préventive.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en lien 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
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G5
Tél. : 418 656-8711
Téléc. : 418 656-4656
Courriel : karine.lejeune@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. American College of Radiology A. Manuel on contrast media, version 7. [en ligne] <http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/contrast_manual> (site visité le 18 février 2011).

2. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6.
3. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999;9:1602-13.
4. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z et coll. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94:300-5.
5. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F et coll. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98:27K-36K.
6. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141:1027-33.
7. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003;76:513-8.
8. Benko A, Fraser-Hill M, Magner P, Capusten B, Barrett B, Myers A et coll. Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Can Assoc Radiol J* 2007;58(2):79-87.
9. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F et coll. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(suppl 6A):5K-13K.
10. Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG. Textbook of contrast Media. Oxford: Isis Medical Media Ltd, 1999.
11. Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:3-9.
12. Jabara R, Gadesam RR, Pendyala LK, Knopf WD, Chronos N, Chen JP et coll. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009;103:1657-62.
13. Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, et coll. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(suppl 6A):14K-20K.
14. Rauch D, Drescher P, Pereira FJ, Knes JM, Will JA, Madsen PO. Comparison of iodinated contrast media-induced renal vasoconstriction in human, rabbit, dog, and pig arteries. *Invest Radiol* 1997;32:315-9.
15. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism—a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994;24:713-27.
16. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2008;28:436-46.
17. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F, Distler A. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000;54:179-90.
18. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010;77:956-61.
19. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804-17.
20. Liew YP, Bartholomew JR. Atheromatous embolization. *Vasc Med* 2005;10:309-26.
21. Moll S, Huffman J. Cholesterol emboli associated with warfarin treatment. *Am J Hematol* 2004;77:194-5.
22. Scolari F, Bracchi M, Valzorio B, Movilli E, Costantino E, Savoldi S et coll. Cholesterol atheromatous embolism: an increasingly recognized cause of acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1607-12.
23. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 1999;33:840-50.
24. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, et coll. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:49-58.
25. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF et coll. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
26. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-20.
27. Swartz RD, Rubin JE, Leeming BW, Silva P. Renal failure following major angiography. *Am J Med* 1978;65:31-7.
28. Gussenhoven MJ, Ravensbergen J, van Bockel JH, Feuth JD, Aarts JC. Renal dysfunction after angiography; a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991;32:81-6.
29. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M et coll. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9.
30. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75.
31. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S et coll. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515-9.
32. Tipples RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten DA. Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examinations? *Radiology* 2000;216:481-4.
33. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989;86(6 Pt 1):649-52.
34. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL et coll. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002;90:1068-73.

35. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM et coll. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1542-8.
36. Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Cleve Clin J Med* 2006;73:75-80, 83-7.
37. McCullough PA, Stacul F, Becker CR, Adam A, Lameire N, Tumlin JA et coll. Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel: executive summary. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7:177-97.
38. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-8.
39. Heinrich MC, Haberle L, Muller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009;250:68-86.
40. El-Hajjar M, Bashir I, Khan M, Min J, Torosoff M, DeLago A. Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency undergoing multidetector computed tomographic angiography treated with preventive measures. *Am J Cardiol* 2008;102:353-6.
41. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris kg, Skelton TN et coll. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989;320:149-53.
42. Association canadienne des radiologistes. Lignes directrices pour les examens d'imagerie diagnostique de la CAR. [en ligne] <<http://www.car.ca/fr/standards-guidelines/guidelines.aspx>> (site visité le 18 février 2011).
43. American College of Radiology (ACR). Practices guidelines et technical standards. [en ligne] <http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines.aspx> (site visité le 18 février 2011).
44. Morcos SK, el-Nahas AM, Brown P, Haylor J. Effect of iodinated water soluble contrast media on urinary protein assays. *BMJ* 1992;305:29.
45. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998;114(6):1570-4.
46. Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P, Berland Y. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2120-6.
47. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U et coll. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-36.
48. Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, et coll. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98:59K-77K.
49. Krasuski RA, Beard BM, Geoghagan JD, Thompson CM, Guidara SA. Optimal timing of hydration to erase contrast-associated nephropathy: the OTHER CAN study. *J Invasive Cardiol* 2003;15:699-702.
50. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136:859-61.
51. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ et coll. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-34.
52. Hoste EA, De Waele JJ, Gevaert SA, Uchino S, Kellum JA. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:747-58.
53. Trivedi H, Nadella R, Szabo A. Hydration with sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol* 2010;74:288-96.
54. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-20.
55. Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ, Hervas-Malo M, Taylor DA, Teo KK. Forced euvoletic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;54:602-9.
56. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994;45:259-65.

Abstract

Objectives: To determine the risk factors for nephrotoxicity in patients undergoing tests using contrast agents. To review the literature for the prevention of nephrotoxicity. To discuss the necessary follow-up in this patient population.

Data sources: A review of the scientific literature for the period 1996–2010 was done using PubMed. Data was extracted from clinical studies, literature reviews, and available guidelines.

Data analysis: Contrast agent-associated nephrotoxicity is the third cause of acute renal failure in hospitalized patients. There is no specific treatment for this pathology at the moment. Once high-risk patients are identified, it is possible to use preventive measures such as hydration with sodium chloride or sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and temporary discontinuation of certain drugs. However, few studies exist clearly demonstrating which preventive measure is preferable.

Conclusion: Prevention of nephrotoxicity in patients undergoing tests using contrast agents is a controversial subject. However, certain recommendations such as the importance of hydration and the discontinuation of nephrotoxic drugs can be found. The pharmacist can thus help to identify nephrotoxic drugs and patients at risk, can propose prophylactic treatment, and can manage the discontinuation of drugs that could affect renal function.

Key words: Nephroprotection, nephrotoxicity, contrast agent, N-acetylcysteine, sodium bicarbonate

Hypothyroïdie grave associée à la prise prophylactique de chloroquine chez une patiente traitée avec la lévothyroxine

Vincent Leclerc, Joëlle Flamand-Villeneuve

Résumé

Objectif : Présenter le cas d'une interaction médicamenteuse suspectée entre la chloroquine et la lévothyroxine et déterminer la conduite à suivre au moment d'un tel événement.

Résumé du cas : Cet article rapporte le cas d'une femme de 51 ans, souffrant depuis plusieurs années d'hypothyroïdie stabilisée à une dose de 300 mcg de lévothyroxine, s'étant présentée avec un taux de TSH élevé à l'urgence au retour d'un voyage en République dominicaine. Le taux de TSH est revenu à la normale à la fin du traitement prophylactique de la malaria à la chloroquine et à l'aide d'un court traitement à la liothyronine.

Discussion : De nombreux médicaments sont répertoriés comme pouvant interagir avec la lévothyroxine. Un seul cas d'interaction entre la chloroquine et la lévothyroxine a été recensé, bien qu'une étude effectuée sur l'animal ait démontré que la chloroquine pouvait diminuer la conversion périphérique de tétra-iodothyronine (T4) en triiodothyronine (T3) et pouvait également augmenter la TSH lorsqu'elle est combinée avec le méthimazole. De nombreuses personnes utilisent la chloroquine pendant de courtes périodes seulement, ce qui fait que les interactions avec ce produit peuvent être sous-estimées. Le patient utilisant ces deux produits de manière concomitante devrait être averti de surveiller les symptômes d'hypothyroïdie.

Conclusion : L'interaction entre la chloroquine et la lévothyroxine n'est pas rapportée comme fréquente dans la littérature médicale. Cependant, cette interaction peut augmenter de façon importante les symptômes d'hypothyroïdie. Compte tenu des conséquences sur la qualité de vie des patients, il est important pour les cliniciens de savoir reconnaître et traiter cette réaction.

Mots clés : chloroquine, hypothyroïdie, malaria, lévothyroxine

Introduction

L'hypothyroïdie, l'hypothyroïdie subclinique comprise, touche environ 5 % de la population, obligeant les personnes atteintes de la forme clinique à prendre un traitement à base de suppléments en hormones thyroïdiennes

pour le restant de leur vie¹. Plusieurs médicaments différents peuvent interagir avec ces suppléments et ainsi augmenter ou réduire leur efficacité². Une diminution de l'efficacité des suppléments peut compromettre l'état euthyroïdien et causer une réapparition des symptômes de l'hypothyroïdie. De son côté, la chloroquine n'est pas reconnue par toutes les sources documentaires comme étant un médicament qui risque d'interagir avec la lévothyroxine, puisqu'un seul cas d'interaction avec la lévothyroxine a été retrouvé dans la documentation scientifique³. Ce produit est largement utilisé pour protéger les voyageurs qui se rendent dans des régions où la malaria est endémique et demeure l'antipaludéen de premier recours lorsqu'une résistance du parasite à cette substance n'a pas fait l'objet d'articles bien documentés^{4,5}. Nous présenterons ici un cas d'interaction probable entre la lévothyroxine et la chloroquine.

Description du cas

La patiente, 51 ans, 1,70 m, 73 kg, de race blanche, arrive à l'urgence au jour 1. Elle présente comme antécédents médicaux de l'hypothyroïdie depuis l'âge de 20 ans, de l'asthme, des thromboses veineuses profondes à répétition (cinq reprises), de l'arthrose au dos et aux mains, elle a subi une hystérectomie, une chirurgie de dérivation biliopancréatique six ans plus tôt et une septoplastie pour polyposé nasale. Elle ne fume pas, consomme de l'alcool occasionnellement et est allergique aux chats, aux graminées et à la poussière, mais ne présente pas d'allergie à des médicaments. La patiente adhère à ses traitements médicamenteux. Notons qu'elle revient d'un voyage touristique en République dominicaine au jour 1. La médication usuelle prise par la patiente au moment de l'hospitalisation est répertoriée au tableau I. Cette médication ne changera pas durant toute l'évolution du cas.

Elle présente, depuis environ un mois, une sensation d'oppression thoracique continue sous forme de serrement. Elle ne manifeste cependant ni douleur rétrosternale ni palpitations. Malgré une légère dyspnée sub-

Vincent Leclerc, B.Pharm., M.Sc, est pharmacien à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ), et était résident à la maîtrise en pharmacie d'hôpital à l'Université Laval au moment de la rédaction de l'article

Joëlle Flamand-Villeneuve, B.Pharm., M.Sc, est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)

Tableau I : Médication usuelle de la patiente

Médication	Posologie	Durée d'utilisation
Warfarine 5 mg	Selon RNI	Long terme
Quinine 300 mg	1 capsule au coucher	Long terme
Sulfate ferreux 300 mg	2 comprimés 2 fois par jour	Depuis chirurgie bariatrique
Carbonate de calcium 500 mg	1 comprimé 3 fois par jour	Depuis chirurgie bariatrique
Vitamine B12 1000 µg	½ comprimé 1 fois par jour	Depuis chirurgie bariatrique
Multivitamines	1 comprimé 1 fois par jour	Depuis chirurgie bariatrique
Lactobacilles 6 milliards	1 capsule 4 fois par jour	Long terme
Vitamine D 50 000 UI	1 capsule 2 fois par jour	Depuis chirurgie bariatrique
Docusate sodique 100 mg	2 capsules au coucher	Long terme
Vitamine A 10 000 UI	3 capsules 2 fois par jour	Depuis chirurgie bariatrique
Mométasone	2 inh dans chaque narine 2 fois par jour au besoin	Long terme
Salbutamol 100 µg	2 inh 4 fois par jour au besoin	Long terme
Fluticasone 250 µg	2 inh 2 fois par jour	Long terme

mg : milligrammes; UI : unités internationales; µg : microgrammes; inh : inhalation; RNI : ratio normalisé international.

jective, la patiente ne ressent pas d'orthopnée ou de dyspnée paroxystique nocturne. Il y a aussi présence d'un œdème des membres inférieurs, plus important à gauche qu'à droite. Cet œdème, habituellement présent chez la patiente, a augmenté depuis le voyage. Elle rapporte un accroissement de la fatigue et de la faiblesse, une constipation de longue date, mais depuis le retour du voyage, les selles sont plus abondantes et plus pâles. Un test de réflexe tendineux montre une réponse retardée. Le bilan hépatique demandé se révèle légèrement perturbé. À la lumière de ces résultats et du voyage récent en République dominicaine, on entreprend une recherche d'hépatite A, dont le résultat est négatif. Étant donné les antécédents d'hypothyroïdie et en raison des changements que peuvent entraîner les fluctuations de la fonction thyroïdienne sur le plan du bilan hépatique (notamment des AST, ALT, LDH et CK), une mesure du taux de TSH s'impose^{6,7}. Le tableau II présente l'évolution des valeurs de laboratoire de la patiente.

La valeur de TSH s'avère anormalement élevée (57, 87 mU/L; normale = 0,270-4,20), ce qui peut signifier une élévation du taux des enzymes hépatiques, parfois associée à l'hypothyroïdie. C'est ce que l'on a constaté chez notre patiente. Avec le résultat de T4 qui se situe dans les normales (15,2 pmol/L; normale = 10-22), un dosage de la T3 est alors nécessaire. Le résultat obtenu de 0,98 nmol/L est inférieur aux valeurs normales (normale = 1,30-3,10) et la probabilité d'un diagnostic d'hypothyroïdie causée par une diminution de la conversion périphérique de la T4 en T3 est grande. Au jour 2, on ajoute donc au traitement à la lévothyroxine une thérapie à base de liothyronine, un analogue de la T3, à raison de 50 µg une fois par jour.

À ce moment, les soupçons se portent fortement sur une étiologie médicamenteuse, le principal suspect étant la chloroquine, puisqu'il s'agit du seul médicament récemment introduit. Pour le moment, aucune modification n'est apportée au traitement prophylactique de la malaria; il se poursuit comme prévu. La prophylaxie se terminera au jour 16, soit après une durée d'utilisation de 42 jours. Aucun autre médicament n'est incriminé sur le moment, du fait de la grande stabilité de la médication de la patiente, soit la même médication depuis la chirurgie de dérivation bilio-pancréatique qui a eu lieu six ans auparavant.

Au jour 3, la patiente obtient son congé de l'urgence et on lui demande de revenir à l'hôpital passer d'autres tests de fonction thyroïdienne lors de ses prochains RNI, qui sont plus rapprochés à la suite du déséquilibre de la fonction thyroïdienne. Les tests suivants seront effectués au jour 7 et 9. Elle doit également revoir l'interniste à la clinique externe de médecine interne de l'hôpital au jour 13.

Au moment de la rencontre au jour 13, l'état général de la patiente s'est amélioré. En effet, elle se sent moins fatiguée et elle dort mieux. De plus, le poids de la patiente, qui était de 73 kg au jour 1, se situe maintenant à 70 kg. Devant l'amélioration des résultats de laboratoire, on diminue la dose de liothyronine à 25 µg une fois par jour.

Une deuxième rencontre a lieu au jour 22. L'état clinique de la patiente s'est amélioré par rapport à la dernière visite. La réponse au test de réflexe tendineux s'est normalisée. La patiente continue à perdre du poids et se stabilise à environ 64 kg. La TSH est en légère hausse

Tableau II : Évolution des valeurs de laboratoires de la patiente et de la médication thyroïdienne

Mesure	TSH	T4	T3	AST	ALT	CK	LDH	Bilirubine	-	-	-
Normales	0,270-4,20 mU/L	10-22 pmol/L	1,30-3,10 nmol/L	0-40 UI/L	0-42 UI/L	0-165 UI/L	0-225 UI/L	0-17 µmol/L	-	-	-
Médication	-	-	-	-	-	-	-	-	Chloroquine	Liothyronine	Lévothyroxine
Jour -24	-	-	-	-	-	-	-	-	Début 500 mg 1 fois par semaine	-	0,3 mg
Jour 1	57,87	15,2	-	171	211	265	409	12	-	-	0,3 mg
Jour 2	83,00	14,6	0,98	99	168	187	306	10	-	50 µg	0,4 mg
Jour 7	10,50	13,7	1,30	-	-	-	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 9	6,83	14,1	1,85	-	-	-	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 13	4,16	14,8	2,02	-	-	-	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 16	5,30	14,8	2,02	-	-	-	-	-	Fin	25 µg	0,4 mg
Jour 18	15,60	13,3	1,45	25	43	133	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 32	30,60	12,0	1,19	-	-	-	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 53	15,13	12,0	1,58	-	-	-	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 81	1,81	20,4	1,68	-	-	-	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 91	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Fin	0,4 mg
Jour 101	0,26	29,0	1,68	-	-	-	-	-	-	-	0,4 mg
Jour 136	0,50	19,7	1,31	-	-	-	-	-	-	-	0,4 mg
Jour 187	1,67	21,2	1,38	-	-	-	-	-	-	-	0,4 mg

mU : milliunités; pmol : picomole; nmol : nanomole; mg : milligrammes; µg : microgrammes; UI : unités internationales; µmol : micromole; L : litre.

depuis la dernière visite, à la suite de la baisse du dosage de la liothyronine de 50 µg à 25 µg.

Au jour 45, au cours d'une visite de contrôle subséquente, en tenant compte des derniers résultats de laboratoire, soit la TSH à une valeur de 30,6 mU/L (normale = 0,270-4,20) et la T4 à 12 pmol/L (normale = 10-22), le médecin augmente la dose de lévothyroxine à 400 µg une fois par jour. L'état clinique n'indique aucun symptôme d'hypothyroïdie, mais les résultats de laboratoire demeurent anormaux. Afin d'accélérer le processus de retour à la normale, le médecin traitant demande à la patiente d'espacer la prise de lévothyroxine de celle de son premier comprimé de calcium du matin. Normalement, la patiente prend la lévothyroxine vers cinq heures du matin et le calcium, vers six heures trente. En espaçant les deux comprimés d'environ quatre heures, l'absorption de la lévothyroxine est meilleure⁸. Par ailleurs, au jour 91, on retire la liothyronine de la médication de la patiente. Une dernière visite de routine est prévue au jour 143, afin de s'assurer de l'état général de la patiente et de la normalisation des taux sanguins de la fonction thyroïdienne. À ce moment, l'évaluation clinique et les valeurs de laboratoire sont de retour à la normale.

Analyse

Les causes d'hypothyroïdie sont multiples. La thyroïdite chronique auto-immune en est la cause la plus fréquente lorsque l'apport en iode est suffisant, ce qui est le cas dans la population nord-américaine⁹. Des autoanticorps peuvent bloquer les récepteurs de la TSH et ainsi induire une hypothyroïdie. La thyroïde elle-même peut également être détruite par des lymphocytes T⁹. Une thyroïdectomie, un traitement par de l'iode radioactif, une thérapie d'irradiation, un apport trop grand ou insuffisant en iode, une maladie des tissus conjonctifs sont aussi des causes possibles d'hypothyroïdie¹⁰. Les médicaments peuvent également causer des modifications de la fonction thyroïdienne chez les personnes ayant déjà des antécédents d'hypothyroïdie, soit en diminuant l'absorption exogène, soit en augmentant le métabolisme des hormones thyroïdiennes².

Les symptômes d'hypothyroïdie varient grandement selon l'âge d'apparition, la gravité et la durée de la déficience en hormone thyroïdienne¹¹. Ils peuvent majoritairement s'expliquer par le ralentissement du métabolisme de l'organisme (fatigue et faiblesse, intolérance au froid, dyspnée à l'effort, constipation, bradycardie) ou par l'ac-

cumulation de substances matricielles (peau sèche, enflure de la langue, faciès bouffi, œdème)¹¹. D'autres symptômes peuvent aussi apparaître, tels la dépression, les douleurs musculo-squelettiques et l'hypertension diastolique¹¹. Les critères diagnostiques majeurs de l'hypothyroïdie sont la mesure du taux de TSH et de T4¹¹. Lors d'augmentation du taux de TSH, une vérification du taux de T4 s'impose aussi. S'il est sous les valeurs normales, il est possible de conclure à une hypothyroïdie primaire. Si le taux de T4 se situe dans les valeurs normales et que le taux de TSH est modestement élevé (entre 4 et 10), une hypothyroïdie subclinique est possible¹¹. Dans le cas de la patiente, le taux de TSH est élevé et le taux de T4 est normal. Une hypothyroïdie subclinique serait donc le diagnostic le plus plausible. Il serait discutable de vouloir appliquer un tel traitement à tous les patients ayant une hypothyroïdie, surtout si la TSH n'est que légèrement trop élevée et que le patient est asymptomatique. Cependant, dans le cas de notre patiente, les symptômes et le degré d'élévation de TSH, indiquent clairement que l'hypothyroïdie avait dépassé le stade subclinique.

Dans un tel cas, le taux de T3 peut nous informer davantage sur le fonctionnement de la thyroïde. Le taux de T3 est rarement utilisé dans le diagnostic d'une hypothyroïdie, les taux de TSH et celui de T4 étant suffisants. Toutefois, il est parfois nécessaire de mesurer le taux de T3 : un faible niveau de T3 accompagné d'un niveau de TSH élevé et de T4 bas peut indiquer une thyroïdite d'Hashimoto ou un autre type de thyroïdite chronique¹². De plus, la mesure du taux de T3 peut être utile pour mettre en évidence une hyperthyroïdie, puisque dans certains cas, le taux de T4 sera normal et celui de T3 trop élevé¹¹. Ici, les valeurs de T3, de T4 et de TSH sont inhabituelles comparativement à une présentation classique de ces problèmes. La cause médicamenteuse du déséquilibre reste la seule hypothèse plausible, qui serait explicable par une diminution de la production périphérique de T3.

Certains médicaments sont reconnus pour diminuer la production périphérique de T3 au moyen d'une inhibition de la conversion de T4 en T3. L'amiodarone, les glucocorticoïdes (plus de 4 mg de dexaméthasone par jour), le propylthiouracil et le propranolol (à 160 mg par jour) sont reconnus pour avoir cette propriété². Le délai d'apparition d'un changement des résultats de laboratoire est au minimum de quatre à six semaines⁸. Certains agents, comme l'amiodarone, peuvent cependant exercer leur effet sur la thyroïde dès les premiers jours après l'introduction du médicament ou encore après une certaine période d'utilisation. Un dosage de la TSH est donc recommandé tous les six à douze mois². Les agents de contraste iodés peuvent réduire le taux sérique de T3 et permettre un retour des valeurs à la normale en cinq jours environ, d'où leur utilisation lors de « tempête thyroïdienne »¹³.

La chloroquine possède des propriétés immunomodulatrices et agit sur de multiples aspects de la cascade immunitaire, tels que la prolifération des lymphocytes T, la production de cytokines, la production d'auto-anticorps et la formation de complexes immuns¹⁴. Le mécanisme d'action lui permettant d'exercer son effet antipaludéen est encore méconnu¹⁵. Les effets indésirables les plus fréquents lors d'un traitement à la chloroquine sont d'ordre gastro-intestinaux. D'autres effets, plus rares, peuvent apparaître à long terme, tels les troubles de la vision, le blanchiment capillaire, des dyscrasies sanguines, une hausse des enzymes hépatiques et des changements de personnalité¹⁵.

La patiente ne prend aucun des médicaments connus pour diminuer la production de T3. Depuis plusieurs années, la dose de lévothyroxine est restée la même, et les autres médicaments inscrits au profil de la patiente sont demeurés stables. Le seul nouveau et dernier traitement introduit est la chloroquine, à une dose de 500 mg une fois par semaine. Il a commencé une semaine avant le séjour en République dominicaine et s'est poursuivi pendant quatre semaines après le retour, ce qui est la posologie usuelle d'une prophylaxie de la malaria¹⁵. Il s'agissait du premier traitement à la chloroquine de cette patiente. Le début de l'administration, soit au jour -24, coïncide avec le début des symptômes décrits au jour 1. L'arrêt de la chloroquine au jour 16 ne marque pas immédiatement le retour du taux de TSH à la normale, puisque ce produit possède une demi-vie d'environ 120 heures¹⁵. Il faut donc attendre au moins trente-cinq jours avant que l'élimination de la chloroquine soit totale, ce qui nous amène au jour 51. À compter de cette date, il faut compter environ quatre à six semaines avant que le bilan thyroïdien s'équilibre totalement, soit vers le jour 90. C'est justement après ce laps de temps que le bilan se normalise. L'arrêt de la chloroquine a donc permis un retour à la stabilité de la fonction thyroïdienne de la patiente, ce qui permet d'orienter encore plus les suspicions envers cet agent. C'est aussi la première fois qu'une réaction de ce type se produit chez cette patiente, ce qui diminue les probabilités d'un facteur déclenchant autre que la chloroquine, qu'il soit environnemental, lié à une habitude de vie ou dû à une pathologie sous-jacente.

L'association entre la chloroquine et l'hypothyroïdie est rare, la monographie du produit n'en faisant pas mention¹⁵. Il existe dans la littérature médicale un seul cas similaire publié à ce jour³. Celui-ci fait état d'une femme caucasienne âgée de 52 ans, qui n'avait pas d'autres antécédents médicaux que l'hypothyroïdie et qui a vu son taux de TSH bondir à 44,8 mU/L (normal = 0,270-4,20) quatre semaines après le début d'une prophylaxie à la chloroquine et au proguanil³. La même situation s'est produite au moment d'une réexposition à la chloroquine et au proguanil, avec un retour de la TSH à une valeur normale huit semaines après l'arrêt de la prophylaxie³. Les auteurs de ce rapport de cas avancent l'idée qu'une

induction enzymatique causée par la chloroquine ait pu accélérer le métabolisme des hormones thyroïdiennes^{3,16}.

Un autre mécanisme pourrait être en cause, soit une diminution de la conversion périphérique de T4 en T3. Ce mécanisme a été étudié à quelques reprises. Des études *in vivo* sur des rats ont démontré qu'une administration de chloroquine occasionne une diminution des taux sériques de T3, sans faire changer le taux de T4. Cependant, aucun changement de TSH n'a été rapporté dans cette étude¹⁷. Une autre étude, portant sur l'utilisation de la chloroquine dans la maladie de Graves, a démontré que les patients du groupe méthimazole et chloroquine subissaient une hausse plus importante du taux de TSH et une baisse plus importante du taux de T4 que les patients dans le groupe méthimazole seul, ce qui indique une certaine activité antithyroïdienne¹⁴. L'évolution des valeurs de laboratoire de la patiente cadre avec ces données pharmacologiques, ce qui vient encore une fois renforcer l'hypothèse que la chloroquine soit la responsable des désordres thyroïdiens présentés par la patiente.

Certains autres médicaments présents dans le profil médicamenteux de notre patiente sont connus pour leur interaction possible avec la fonction thyroïdienne. Cependant, ces médicaments agissent plutôt sur l'absorption de T4, ce qui se traduirait par une diminution du taux sérique de T4 et non de T3. Le carbonate de calcium peut réduire l'absorption d'un apport exogène en T4². Dans une étude prospective portant sur 20 patients hypothyroïdiens prenant 1200 mg de calcium par jour pendant trois mois, les taux de T4 ont chuté de 7 %, et les taux de TSH ont bondi de 69 % à la suite de l'introduction du calcium¹⁸. Cependant, seulement 20 % des patients avaient un taux de TSH supérieur à la normale, et le taux le plus haut était de 7,8 mU/L¹⁸. Le fer peut aussi se lier à la T4 exogène, mais son effet serait moins fort que celui du calcium¹⁸. L'existence d'un lien entre la prise de fer ou de calcium et l'augmentation de TSH dans le cas qui nous intéresse semble donc peu probable pour trois raisons : tout d'abord, la patiente prenait ces médicaments depuis près de six ans, ensuite, l'effet serait apparu plus lentement s'il avait été causé par un de ces sels et enfin, le taux de T4 aurait été diminué, ce qui n'est pas le cas ici.

La warfarine est un médicament impliqué dans de nombreuses interactions médicamenteuses. Il existe une interaction médicamenteuse entre la lévothyroxine et la warfarine, mais sa résultante se manifeste plutôt par une augmentation de l'activité anticoagulante de la warfarine, causée par une dégradation accrue des facteurs de coagulation⁸. Cependant, une étude sur des rats a démontré que certains antagonistes de la vitamine K diminuaient la déiodination périphérique¹⁹. Une étude a cependant infirmé cette théorie en montrant l'absence d'un tel effet chez l'humain²⁰. De plus, la patiente utilise la warfarine depuis de nombreuses années, ce qui ne concorde pas avec la chronologie des événements.

La patiente utilise depuis plusieurs années de la quinine 300 mg au coucher contre les crampes aux jambes. La quinine est une molécule apparentée à la chloroquine, toutes deux possédant un noyau quinoline et ayant des propriétés antipaludéennes. Malgré ces ressemblances chimiques et pharmacologiques, aucun cas d'hypothyroïdie n'a été répertorié dans la littérature médicale lors d'une thérapie chronique à la quinine. Qui plus est, dans le cas de notre patiente, la quinine est utilisée depuis plusieurs années, et l'apparition des symptômes ne cadre pas avec son utilisation. Cette association semble aussi être douteuse. Une autre molécule semblable à la chloroquine, l'hydroxychloroquine, n'a, elle non plus, jamais été rapportée comme agent causal d'hypothyroïdie. Des autres agents antipaludéens, seul le proguanil a été impliqué dans ce type d'interaction, tel que nous l'avons mentionné plus haut. La méfloquine, l'atovaquone, la primaquine et l'halofantrine n'ont pas été impliquées dans ce type d'interaction, tout comme les dérivés de l'artémisinine. Il existe cependant un cas d'une altération du bilan thyroïdien rapporté avec la méfloquine, soit une TSH élevée à la suite d'un usage prophylactique²¹. Toutefois, cette patiente ne prenait pas de supplément de lévothyroxine.

Le fait que la chloroquine ait pu être la cause du bilan hépatique perturbé est aussi une hypothèse à explorer. Un cas de toxicité hépatique franche a été rapporté dans la littérature. Il s'agissait du cas d'une femme de 50 ans, ne prenant comme médication que de la lévothyroxine, ayant présenté des vomissements, des urines foncées et des selles pâles au quatrième jour d'un traitement prophylactique de la malaria composé de chloroquine et de proguanil²². Cette patiente a subi une élévation des marqueurs hépatiques de 8 à 14 fois supérieure à leur taux normaux, comparativement à une élévation de 4 à 5 fois pour notre patiente. La valeur de la bilirubine a également dépassé de deux fois la limite supérieure de la normale, comparativement à une valeur de bilirubine dans les normales pour notre patiente. Dans ce cas rapporté, les valeurs des marqueurs hépatiques se sont élevées rapidement après le début de la prise de chloroquine et sont revenues dans les valeurs normales plusieurs jours après l'arrêt de cette médication. De notre côté, les valeurs ont continué de diminuer malgré la poursuite du traitement et se sont trouvées dans les normales deux jours seulement après la dernière prise de chloroquine. Donc, si l'on tient compte de tous ces éléments, la thèse de la toxicité hépatique causée par la chloroquine ne permet pas d'expliquer le cas présenté ici.

Discussion

Il existe donc un lien temporel clair entre la prise de chloroquine et les symptômes de la patiente, puisqu'il s'agit du seul nouveau médicament ayant été ajouté et que les épreuves thyroïdiennes se sont normalisées à la suite de son retrait et des ajustements effectués au traitement de l'hypothyroïdie. De plus, la réaction observée

concorde avec le seul autre cas rapporté dans la littérature médicale sur le plan de l'âge, de la race, de l'élévation des taux de TSH et du lien temporel. Si l'on applique l'échelle d'imputabilité de Naranjo à la chloroquine, le score obtenu est de sept, ce qui indique un lien de causalité probable, et ce, même s'il n'y a pas eu de seconde tentative avec la chloroquine. Si l'on applique l'échelle au calcium et au fer, le score obtenu n'est que de un.

Le traitement associé à ce type d'interaction consiste en l'utilisation de suppléments d'hormones thyroïdiennes. La particularité qui existe avec la réaction décrite ici est qu'un simple ajout de T4 ne suffirait pas à ramener l'état euthyroïdien, puisque la production de T3 par conversion à partir de la T4 semble bloquée. De plus, l'hormone T3 est plus puissante que la T4. L'ajout de la liothyronine permet donc d'aider à rétablir l'état euthyroïdien pendant la présence de l'agent inhibiteur de la conversion. À la suite du retrait de cet agent, la correction avec de la T4 seule permet d'atteindre et de maintenir l'euthyroïdie. Cette conduite est différente du traitement d'une hypothyroïdie entraînant la diminution de production de T4, qui est traitée par la lévothyroxine seule.

Conclusion

Compte tenu du rôle significatif que semble avoir joué la chloroquine dans les événements décrits précédemment, cet antipaludéen sera dorénavant à proscrire pour cette patiente. Nous ne proposons toutefois pas d'éviter de façon systématique l'administration de chloroquine aux patients recevant des suppléments thyroïdiens, puisque cette interaction semble rare. Il faudrait toutefois rappeler les différents symptômes d'hypothyroïdie aux patients recevant des suppléments thyroïdiens et pour qui on voudrait entreprendre une prophylaxie ou un traitement à la chloroquine afin de l'amener à consulter rapidement en présence de signes d'hypothyroïdie et d'éviter ainsi un dérèglement grave de la fonction thyroïdienne.

Déclaration des auteurs

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

Pour toute correspondance :

Vincent Leclerc

Département de pharmacie

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)

2725, chemin Sainte-Foy

Québec (Québec) G1V 4G5

Téléphone : 418 656-8711, poste 3415

Télécopieur : 418 656-4882

Courriel : vincent.leclerc@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Bilous RW, Tunbridge WM. The epidemiology of hypothyroidism - an update. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1988;2:531-40.
2. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:781-92.
3. Munera Y, Hugues FC, Le Jeune C, Pays JF. Interaction of thyroxine sodium with antimalarial drugs. *BMJ* 1997;314:19.
4. Agence de la santé publique du Canada. Protégez-vous de la malaria. [en ligne] <http://www.faitssurlamalaria.ca/protect-yourself.html> (site visité le 25 novembre 2009).
5. Center for Disease Control: Yellow Book. [en ligne] <http://www.nc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/malaria-risk-information-and-prophylaxis.aspx> (site visité le 22 novembre 2009).
6. Miao-Ju H, Yun-Fan L. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:344-50.
7. Saha B, Maity C. Alteration of serum enzymes in primary hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:609-11.
8. Abbott. Monographie de la lévothyroxine. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. [en ligne] www.e-therapeutics.ca (site visité le 23 novembre 2009).
9. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994;15:788-830.
10. Franklyn JA, Daykin J, Drole Z, Farmer M, Sheppard MC. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol* 1991;34:71-6.
11. AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457-69.
12. Brent GA, Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. Dans : Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, rédacteurs. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11e éd. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008 p.377-405.
13. Roti E, Robuschi G, Gardini E, Montermini M, Salvi M, Manfredi A et coll. Comparison of methimazole, methimazole and sodium ipodate, and methimazole and saturated solution of potassium iodide in the early treatment of hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1988;28:305-14.
14. Akbar S. Combination therapy of chloroquine and methimazole in Graves' disease: A pilot randomized controlled trial. *Biomed Pharmacol* 2007;61:241-3.
15. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de la chloroquine. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. [en ligne] www.e-therapeutics.ca (site visité le 23 novembre 2009).
16. Croes K, Augustijns P, Sabbe M, Desmet K, Verbeke N. Diminished sedation during diazepam treatment for chloroquine intoxication. *Pharm World Sci* 1993;15:83-5.
17. Stroev EA, Kochukov MI, Nikolaev VV. The lysosomal proteolytic system and thyroid functional activity in rats administered chloroquine. *Eksp Klin Farmakol* 1997;60:50-2.
18. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 2000;283:2822-5.
19. Goswami A, Leonard JL, Rosenberg IN. Inhibition by coumadin anticoagulants of enzymatic outer ring monodeiodination of iodothyronines. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;104:1231.
20. Wright DL, Carlson HE. Lack of effect of warfarin on L-thyroxine metabolism. *Horm Metabol Res* 1987;19:323-4.
21. Croft AM, Herxheimer A. Adverse effects of the antimalaria drug, mefloquine: due to primary liver damage with secondary thyroid involvement? *BMC Public Health* 2002;2:1-8.
22. Wielgo-Polanin R, Lagarce L, Gautron E, Diquet B, Laine-Cessac P. Hepatotoxicity associated with the use of a fixed combination of chloroquine and proguanil. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:176-8.

Abstract

Objective: To present a practical approach for continuing education in hospitals and related health-care settings.

Context: Concern for safe delivery of health care stems mainly from the scientific literature on drug-related errors and from appreciation of the inherent risks to the medication use and medication management process. Pharmacists and pharmacy technical assistants should actively participate in updating their skills.

Results: We introduce a profile of the various approaches to personnel training (i.e., participants, technological support, time, feedback, procedure, strategies, production tools and distribution, examples). Using the Camtasia Studio software, we developed an approach to content production/distribution, and have created some 20 Web productions 5–12 minutes in length, involving about 20 hours of work per production, all of it done by students.

Discussion: Video production is a task that can be delegated to pharmacy students, in collaboration with pharmacists as content experts in order to effectively target the content and structuring of key messages; and to develop, complete, and evaluate the production scenario. We think that this approach is more realistic than the videos provided by external organizations, of which production costs are estimated to be tens of thousands of dollars.

Conclusion: This pilot study demonstrates the feasibility of a practical approach using online videos for the continuing education of healthcare professionals. A low-cost way to produce videos was achieved.

Key words: continuing education, video

Perspective sur l'utilisation de la vidéo pour la formation des professionnels de la santé

Gabrielle Ferland, Isabelle Goyer, Denis Lebel, Jean-François Bussières

Résumé

Objectif : L'objectif de cet article consiste à présenter une approche pratique de formation continue en établissement de santé.

Mise en contexte : La préoccupation de la prestation sécuritaire de soins découle notamment de la documentation scientifique sur la survenue d'erreurs médicamenteuses et sur l'appréciation des risques inhérents au circuit du médicament. Les pharmaciens et les assistants techniques en pharmacie doivent participer activement à la mise à jour de leurs compétences.

Résultats : Nous présentons un profil des différentes approches pour la formation du personnel (c.-à-d. interlocuteurs, supports technologiques, temps, rétroaction, déroulement, stratégies, outils de production et de diffusion, exemples). Nous avons élaboré une approche de production/diffusion des contenus à l'aide du logiciel Camtasia Studio^{MD}. Nous avons réalisé une vingtaine de productions Web de cinq à douze minutes requérant une vingtaine d'heures de travail par production, le tout fait par des étudiants.

Discussion : La production de vidéos est une activité pouvant être confiée à des étudiants en pharmacie, en collaboration avec des pharmaciens experts en contenu afin de cibler efficacement les contenus, de structurer les messages clés, de développer, de réaliser, de publier et d'évaluer le scénario de production. Nous pensons que cette approche est plus réaliste que les vidéos proposées par les sociétés externes, dont les coûts de développement se chiffrent par dizaines de milliers de dollars.

Conclusion : Cette étude pilote démontre la faisabilité d'une approche pratique de l'utilisation de la vidéo en ligne pour la formation des professionnels de la santé. Elle a permis de déterminer une démarche pour la réalisation de vidéos à peu de frais.

Mots clés : formation continue, vidéo

Introduction

Les gouvernements et les réseaux de la santé se préoccupent plus que jamais de la prestation sécuritaire de soins. En pharmacie, cette préoccupation découle notamment de la documentation scientifique publiée sur la sur-

venue d'erreurs médicamenteuses et sur l'évaluation des risques inhérents au circuit du médicament. Ainsi, les professionnels de la santé, et plus spécifiquement les pharmaciens et les assistants techniques en pharmacie, doivent participer activement à la mise à jour de leurs compétences. L'article 34 du *Code de déontologie des pharmaciens* précise que le « pharmacien doit exercer la pharmacie avec compétence et selon les normes professionnelles et les données actuelles de la science. À cette fin, il doit notamment développer, parfaire et tenir à jour ses connaissances et habiletés »¹. De plus, en vertu des *Standards de pratique* de l'Ordre des pharmaciens du Québec publiés en 2010, l'un des trois plans d'action retenus porte sur le maintien de la compétence (huit énoncés) et le développement professionnel (sept énoncés)². Au moins deux provinces canadiennes (Alberta et Ontario) ont déjà choisi de réglementer le titre professionnel de technicien en pharmacie, afin notamment d'encadrer les obligations de mise à niveau des compétences^{3,4}. Bien que ceci ne soit pas encore fait au Québec, le pharmacien doit s'assurer de la mise à jour des compétences du personnel à qui il confie certaines tâches.

Sur le plan individuel, il existe une variété de sources de formation continue, notamment par le truchement d'ordres professionnels, d'associations professionnelles, de cours de perfectionnement dans les établissements d'enseignement. Sur le plan professionnel, cette mise à niveau peut être offerte dans le cadre de l'emploi. Au Québec, rappelons que la Loi favorisant le développement et la reconnaissance des compétences de la main-d'œuvre prévoit l'obligation d'investir, au cours d'une même année civile, l'équivalent d'au moins 1 % de la masse salariale dans la réalisation d'activités de formation qui visent le

Gabrielle Ferland, B.Pharm., est étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Isabelle Goyer, B.Pharm., est étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, est adjoint au chef à l'enseignement et à la recherche au Département de pharmacie et à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

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

développement des compétences du personnel et de déclarer le montant investi au ministère du Revenu du Québec⁵. Outre cette obligation, l'employeur doit offrir de la formation à son personnel, notamment à l'embauche, pour l'orienter à sa nouvelle fonction ou à la suite de la modification d'une fonction ou d'une tâche.

Il existe une variété d'outils permettant la formation du personnel, de la prestation magistrale traditionnelle en groupe ou individuelle, à la diffusion d'outils papier ou électroniques. Ces outils comportent des coûts et des conséquences qui varient selon les formateurs, les approches utilisées et le contexte.

Au Québec, nous notons une pénurie de pharmaciens et d'assistants techniques en pharmacie depuis plusieurs années. Cette pénurie, combinée à une augmentation progressive des volumes d'activités en pharmacie, oblige tous les acteurs à trouver une méthode optimale pour la formation du personnel. En outre, le déploiement de nombreuses technologies (p. ex. : chariots, cabinets, caméras, pompes, etc.) dans le cadre du projet de mise à niveau du circuit du médicament dans le réseau de santé incite à la détermination de méthodes de formation efficaces. L'objectif de cet article consiste à présenter une approche pratique de formation continue en établissement de santé.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude pilote visant à développer une approche pratique de l'utilisation de la vidéo en ligne pour la formation des professionnels de la santé. La vidéo regroupe l'ensemble des techniques relatives à l'enregistrement et à la reproduction d'images et de sons sur un écran de visualisation⁶.

Dans un premier temps, nous avons mené une revue documentaire à partir de Pubmed et Google Scholar en utilisant les mots clés suivants : *computer assisted instruction, health professional education, inservice training, pharmacy service, telelearning, teaching method, videotape recording*. Les articles retenus devaient porter sur l'utilisation de la vidéo sur support (Cd-ROM, DVD, etc.) ou en ligne. Seuls les articles en français et en anglais ont été retenus. Ont été exclus les articles publiés avant 1990 et ceux traitant de la vidéo comme moyen d'évaluation ou d'éducation en milieu scolaire. Nous avons produit un tableau synthèse des études clés en précisant le premier auteur, l'objectif, la population à l'étude, l'intervention réalisée et l'issue primaire, de même que les résultats, les conclusions et les commentaires des auteurs. Les données recueillies ont fait l'objet d'un échange de points de vue entre les membres de l'équipe de recherche afin d'établir une approche optimale de l'utilisation de la vidéo.

Résultats

Notre démarche a permis de recenser une cinquantaine d'articles, et une vingtaine ont été retenus pour les fins de

l'étude pilote⁷⁻²⁵. Le tableau I illustre le profil des caractéristiques des différentes approches utilisées en formation du personnel, y compris les interlocuteurs, les types de supports technologiques, le facteur temps, la possibilité de rétroaction, le déroulement, les stratégies de présentation du contenu, les outils de production et de diffusion et des exemples de formations professionnelles. La vidéo sur support électronique permet la présentation du contenu avec ou sans intervention humaine, de façon synchrone (c.-à-d. en temps réel) ou asynchrone et avec ou sans interaction.

Notre revue documentaire nous a permis de recenser quatre phases dans l'évolution de la diffusion de la vidéo au fil du temps. D'abord, la diffusion centralisée de la vidéo avec la télévision (1972-auj.), ensuite la diffusion décentralisée à partir de compléments à la télévision (1980-1995) (p. ex. : VHS), puis à l'ordinateur (1995-auj. p. ex. : CD-ROM, DVD, clé USB), jusqu'au retour à la diffusion centralisée, par Internet ou les réseaux internes (2000-auj.). Chacune de ces phases a permis de décrire les avantages et les inconvénients des types de diffusion utilisés.

En ce qui concerne la technologie, nous avons retenu le logiciel Camtasia Studio^{MD} (TechSmith Corporation, Okeanos MI, USA) (environ 200 \$ pour une licence universitaire). Il s'agit d'un logiciel qui permet la création et la production de vidéos intégrant différents types de contenus. À la différence de logiciels intégrés aux suites bureautiques de base et aux systèmes d'exploitation (p. ex. : Windows Movie Maker^{MD}), ce logiciel comporte des fonctions avancées et est axé sur la capture de contenu directement de l'écran.

À partir de cette revue documentaire, nous avons, par essais et erreurs, élaboré une approche scénaristique de production et de diffusion des contenus pouvant être utilisée pour la formation continue. Nous avons réalisé une vingtaine de productions Web de cinq à douze minutes, requérant une vingtaine d'heures de travail par production, le tout fait par des étudiants (Figure 1). Chaque vidéo en format Windows Media a été publiée sur l'intranet de la pharmacie, accessible à tout le personnel soignant de l'établissement ou uniquement au personnel du département de pharmacie, selon le sujet présenté. Les vidéos ont été visionnées par le public cible au cours de différentes activités structurées ou volontaires. La plupart des vidéos intègrent des contenus issus de MS PowerPoint, de séquences vidéo et de montages comportant au moins deux sources sonores. Les fichiers produits ont une taille variable dépendante des sources utilisées, par exemple, une vidéo de 12 minutes, basée principalement sur des captures de procédures à l'écran, occupe une taille de 32 Mo alors qu'une vidéo expliquant le montage d'une pompe pour alimentation parentérale de 22 minutes, basée sur des fichiers vidéo en haute définition (HD) nécessite 1900 Mo. Dans la plupart des cas, la vidéo a contribué à l'implantation de nouvelles technologies combinées à

Tableau I : Profil des caractéristiques des approches utilisées en formation du personnel

Interlocuteur	Sans intervention humaine		Avec intervention humaine		
Support	Papier		Électronique	Électronique	Présence
Temps	Asynchrone*		Synchrone	Asynchrone	Synchrone
Rétroaction de l'interlocuteur	Aucune		Possible	Possible	Possible
Déroulement	Linéaire ou non**		Linéaire	Linéaire ou non	Linéaire
Stratégies de présentation du contenu	Du général au spécifique, de façon chronologique, par problème, par thème, par scénario, par simulation, etc.				
Outils de production	Crayon, ordinateur	Ordinateur, caméra photo, VIDÉO	Ordinateur, caméra photo, VIDÉO	Ordinateur, caméra photo, VIDÉO	Crayon, ordinateur, caméra photo, VIDÉO
Outils de diffusion	Livres, photocopies, etc.	CD-ROM, DVD, clé USB, site Web, etc.	Site Web ou visioconférence	CD-ROM, DVD, clé USB, site Web, etc.	En salle
Exemples de formations professionnelles	Politiques et procédures pour le fonctionnement d'une ensacheuse	Présentations PowerPoint et abrégés d'un congrès scientifique sur clé USB	Vidéo de formation sur l'utilisation du bilan comparatif des médicaments à l'admission avec test de connaissances et rétroaction	Module de formation sur la pandémie de grippe A-H1N1 sur un site gouvernemental	Cours de 2 heures sur la pharmacogénomique et les antiépileptiques

*Asynchrone : l'activité est réalisée en l'absence du formateur au moment choisi par le participant

** Non linéaire : une activité est non linéaire lorsque le scénario permet au participant une consultation des éléments de contenu à discrétion

d'autres mesures (p. ex. : guides pratiques, formation en direct, relances, etc.). À partir de vidéos réalisées, nous avons établi un canevas optimal de scénarisation et de production de ces vidéos, tel que le décrit le tableau II.

Discussion

En tenant compte de l'information obtenue dans le cadre de notre revue documentaire et de notre étude pilote, nous pensons mieux connaître les caractéristiques optimales d'une vidéo de formation. D'abord, son contenu doit convenir au public cible et doit être livré de façon contextuelle, c.-à-d. produit dans un environnement de travail représentant celui de l'auditoire afin de faciliter la compréhension. Il est bénéfique d'user de scénarios de la vie courante pour coupler la réalité et la compétence visée. Une vidéo optimale devrait intégrer la démonstration concrète des principes abstraits par la résolution de problèmes et de contre-exemples. Les objectifs d'apprentissage devraient être clairement définis, et les exercices proposés, clairs et simples d'utilisation. La vidéo ne devrait pas excéder dix minutes et, afin d'éviter une surcharge cognitive, le contenu devrait être présenté étape par étape. La vidéo devrait pouvoir capter et conserver l'attention par l'ajout de réalisme et de divertissement. Afin de favoriser la compréhension, la vidéo devrait savoir stimuler plusieurs sens à la fois (c.-à-d. graphiques, images, effets audio, animations). La narration devrait être cohérente avec le texte tout en étant agréable à écouter. Pour rendre le visionnement optimal, la présentation

devrait être facilement accessible et simple d'utilisation. Ultimement, la vidéo devrait permettre de réduire les contraintes financières et temporelles associées à l'apprentissage traditionnel en permettant une transmission facilitée du contenu et un niveau d'interprétation supérieur de l'auditoire. Une vidéo répondant à ces caractéristiques devrait pouvoir atteindre un vaste auditoire, plaire à un maximum de personnes tout en étant efficace et avantageuse du point de vue coût-efficacité.

Dans un monde idéal et compte tenu du contexte du domaine de la santé (c.-à-d. pénurie de ressources, priorité accordée aux soins directs aux patients, évolution rapide des connaissances, temps limité pour la formation, etc.), la production de vidéos est une activité qui pourrait être confiée à des étudiants en pharmacie dans le cadre de circulaires administratives, en collaboration avec des pharmaciens experts en contenu. Cette collaboration permettrait de cibler efficacement les contenus, de structurer les messages clés, de développer un scénario de production, de le réaliser, de le publier et de l'évaluer. Nous pensons que cette approche est plus réaliste que les solutions mises en place par les sociétés externes, qui proposent des vidéos dont les coûts de développement se chiffrent par dizaines de milliers de dollars. En outre, l'approche proposée permet de s'approprier la démarche, le logiciel et la satisfaction! Cette étude pilote nous a suffisamment préparés à la mise en place d'une approche autonome au sein de notre établissement. Cette revue documentaire

Figure 1 : Extrait de l'intranet présentant les productions vidéo réalisées



nous a permis de développer une approche locale comportant une vingtaine d'étapes afin de créer des vidéos de cinq à sept minutes pour la formation du personnel en pharmacie et du personnel soignant.

L'étude pilote n'évalue pas la satisfaction du personnel formé et l'efficacité des contenus présentés pour la réalisation de tâches. D'autres études sont nécessaires afin de mesurer ces aspects. Parmi les difficultés rencontrées lors de la production du contenu, notons différents problèmes liés à des ordinateurs peu performants. Des ordinateurs à cœurs multiples permettent un gain d'efficacité notable. Dans le cas de la production de vidéos intégrant du contenu HD, il est nécessaire d'avoir un ordinateur très puissant. Une autre difficulté est celle de déterminer le format de vidéo optimal pour l'environnement d'utilisation. Par exemple, un fichier .wmv peut être lu sur certains ordinateurs et ne diffuser que le son sur d'autres. Finalement, d'autres logiciels existent pour la production de contenu vidéo. Nous n'avons pas pu faire d'évaluation comparative, car Camtasia^{MD} était abordable et disponible en version d'essai.

Conclusion

Cette étude pilote démontre la faisabilité d'une approche pratique de l'utilisation de la vidéo en ligne pour la formation des professionnels de la santé. Elle a permis de choisir un logiciel, de déterminer une démarche et de réaliser des vidéos à peu de frais. Nul doute que les travaux doivent se poursuivre afin d'évaluer l'impact de ces outils de formation.

Déclaration des auteurs

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

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières
Chef du Département de pharmacie
CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Tél. : 514 345-4603
Téléc. : 514 345-4820
Courriel : jf.bussi res@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Code de déontologie des pharmaciens. c. P-10, r. 7, Art. 34. [en ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=%2F%2FP_10%2FP10R7.htm (site visité le 17 juillet 2011).
2. Ordre des pharmaciens du Québec. Standards de pratique. [en ligne] http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/2982_standards-pratique_opq_web.pdf (site visité le 17 juillet 2011).
3. Alberta College of Pharmacists. Technicians. [en ligne] <https://pharmacists.ab.ca/nRegistrationLicensure/Technicians.aspx> (site visité le 12 août 2011).
4. 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 12 août 2011).
5. Emploi Québec. Loi favorisant le développement et la reconnaissance des compétences de la main-d'œuvre. [en ligne] <http://emploi.quebec.net/francais/entreprises/loiformation/index.htm> (site visité le 31 octobre 2009).
6. Office québécois de la langue française. Grand dictionnaire terminologique. [en ligne] <http://www.olf.gouv.qc.ca/ressources/gdt.html> (site visité le 17 juillet 2011).
7. Hadaway L. Developing an interactive intravenous education and training program. J Intraven Nurs 1999;22:87-93.
8. Marx RD, Frost PJ. Toward optimal use of video in management education: examining the evidence. Journal of Management Development 1998;17:243-50.
9. Ryan D. A video on discharge planning: an experience in amateur film making. J Nurses Staff Dev 1999;15:64-70.

Tableau II : Canevas optimal de scénarisation et de production de vidéos

1. Élaborer un concept menant à la détermination de l'objectif principal d'apprentissage par la vidéo selon le public ciblé.
 2. Valider l'information connue et chercher de la documentation complémentaire, au besoin.
 3. Déterminer les objectifs spécifiques visés par la présentation.
 4. Rédiger une ébauche de plan de tournage à l'aide de PowerPoint.
 - Utiliser les diapositives pour inscrire le contenu (notions théoriques) devant apparaître à l'écran et à la section « commentaires » si vous avez des spécificités à signaler (images, sons, animations désirées) à l'équipe de tournage.
 5. Envoyer l'ébauche à l'équipe de tournage.
 - S'assurer que le contenu ne prête pas à interprétation, puisque les membres de l'équipe de tournage ne maîtriseront pas nécessairement le sujet et ne doivent donc pas avoir à faire leur propre recherche.
 6. L'équipe de tournage doit élaborer le plan de tournage officiel sous forme de diapositives PowerPoint représentant le visuel et de commentaires de bas de page pour la narration simultanée.
 - Les commentaires de bas de page doivent comprendre des indices de temps en référence à ce qui doit se produire dans la vidéo au moment où une certaine phrase est dite. Le plan de tournage doit comprendre l'aspect visuel, auditif et temporel.
 7. L'équipe de tournage doit faire l'inventaire des séquences vidéo à tourner, des photos à prendre, de l'équipement de tournage et du matériel nécessaire, des lieux de tournage et de la durée d'occupation prévue par l'équipe.
 8. L'équipe de tournage doit faire réviser le plan de tournage et l'inventaire par les experts en contenu, et des membres du public cible si possible.
 9. Sur approbation du plan, l'équipe de tournage doit déterminer un horaire de tournage précis, ainsi que la distribution.
 - L'équipe de tournage doit filmer toutes les séquences vidéo et prendre toutes les photos nécessaires. Par manque de temps, les séquences tournées ne pourront pas toutes être visionnées sur place, donc prévoir en tourner plus d'une pour s'assurer de la qualité. Les séquences vidéo tournées au caméscope doivent être immobiles et ne doivent pas comprendre de bande sonore. Pour une qualité de son maximale, la narration sera enregistrée au micro ultérieurement.
 10. L'équipe de tournage tourne les séquences PowerPoint requises à l'ordinateur, en plusieurs parties de courte durée, afin de faciliter le montage et de limiter les erreurs. Le logiciel à utiliser est Camtasia Studio 6^{MD}. Il faut revoir chaque séquence au fur et à mesure, afin de déterminer celles devant être reprises.
 11. Assembler les séquences en segments de trois minutes pour éviter de surcharger le logiciel de production. La présentation totale ne devrait pas dépasser une durée de 10 à 20 minutes, soit un maximum de quatre à cinq segments.
 12. Intégrer les séquences vidéo aux endroits opportuns dans la chaîne de montage du segment.
 13. Enregistrer la narration correspondant au segment assemblé.
 14. Faire un montage audiovisuel préliminaire.
 15. Réviser et faire approuver la première ébauche de chaque segment de trois minutes par l'expert en contenu, puis apporter les modifications suggérées.
 16. Ajouter les animations, les images, la musique et les effets visuels pour agrémenter chaque segment vidéo et maintenir l'attention de l'auditeur, évaluer la pertinence d'ajouter de l'interactivité.
 17. Produire chaque segment élaboré séparément.
 18. Réunir les segments produits dans un nouveau fichier « projet » du logiciel de production afin d'assembler la vidéo finale.
 19. Faire approuver la version finale par l'expert en contenu.
 20. Avant de distribuer la vidéo selon le mode de diffusion prédéterminé, s'assurer de la compatibilité du fichier vidéo avec plusieurs postes d'ordinateur. Ensuite, la vidéo est prête pour la distribution.
 21. Remercier les personnes ayant participé à toutes les étapes de l'élaboration du projet (lettre de remerciement, copie de la vidéo, etc.).
 22. Publiciser la vidéo afin de maximiser son visionnement et son efficacité.
 23. Évaluer la vidéo selon le nombre de visionnements, l'économie de temps pour la formation et la qualité de la formation en testant si possible l'auditoire. Recueillir les commentaires des auditeurs, ainsi que leurs propositions pour des thèmes de présentations ultérieures.
 24. L'expert en contenu devrait ensuite réviser périodiquement la vidéo et effectuer les mises à jour requises.
-

10. Seo TH, Udeh EC. Videotape programs for pharmacists staff development. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:691-3.
11. Wallen ES, Mulloy KB. Computer-based training for safety: comparing methods with older and younger workers. *J Safety Res* 2006;37:461-7.
12. Hartland W, Biddle C, Fallacaro M. Audiovisual facilitation of clinical knowledge: a paradigm for dispersed student education based on Pavio's dual coding theory. *AANA J* 2008;76:194-8.
13. Morgan SA, Frank JT. Development of a videotape on adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:1340-2.
14. Moule P, Gilbert P, Chalk V. A multimedia approach to teaching basic life support – the development of a CD-ROM. *Nurse Educ Pract* 2001;1:73-9.
15. Nelson EA. E-learning a practical solution for training and tracking in patient-care settings. *Nurs Adm Q* 2003;27:29-32.
16. Nousiainen M, Brydges R, Backstein D, Dubrowski A. Comparison of expert instruction and computer-based video training in teaching fundamental surgical skills to medical students. *Surgery* 2008;143:539-44.
17. Durkin GJ. A comparison of the effectiveness of computer-based learning courses among nursing staff. *J Nurses Staff Dev* 2008;24:62-6.
18. Farel AM, Pfau SE, Paliulis SC, Umble KE. Online analytic and technical training. *J Public Health Mang Pract* 2003;9:513-21.
19. Cantrell SW, O'Leary P, Ward KS. Strategies for success in online learning. *Nurs Clin North Am* 2008;43:547-55.
20. Vigeant D, Lefebvre H, Reidy M. The use of video as a pedagogic tool for the training of perioperative nurses: a literature review. *Can Oper Room Nurs J* 2008;26:8-20.
21. Eshleman KY. Adapting teaching styles to accommodate learning preferences for effective hospital development. *Prog Transplant* 2008;18:297-300.
22. Billings DM, Jeffries PR, Daniels DM, Rowles C, Stone CL, Stephenson E. Developing and using online courses to prepare nurses for employment in critical care. *J Nurses Staff Dev* 2006;22:87-92.
23. Wallen ES, Mulloy KB. Multimedia for occupational safety and health training: a pilot study examining a multimedia learning theory. *Ind Health* 2006;44:661-4.
24. Baggerly J, Crockett M. Managing an educational video production: practical considerations. *Rehabil Nurs* 1991;16:141-3.
25. Franck L, Langenkamp mL. Mandatory education via the computer: cost-effective, convenient, and creative. *J Nurses Staff Dev* 2000;16:157-63.

Abstract

Objective: To present a practical approach for continuing education in hospitals and related health-care settings.

Context: Concern for safe delivery of health care stems mainly from the scientific literature on drug-related errors and from appreciation of the inherent risks to the medication use and medication management process. Pharmacists and pharmacy technical assistants should actively participate in updating their skills.

Results: We introduce a profile of the various approaches to personnel training (i.e., participants, technological support, time, feedback, procedure, strategies, production tools and distribution, examples). Using the Camtasia Studio software, we developed an approach to content production/distribution, and have created some 20 Web productions 5–12 minutes in length, involving about 20 hours of work per production, all of it done by students.

Discussion: Video production is a task that can be delegated to pharmacy students, in collaboration with pharmacists as content experts in order to effectively target the content and structuring of key messages; and to develop, complete, and evaluate the production scenario. We think that this approach is more realistic than the videos provided by external organizations, of which production costs are estimated to be tens of thousands of dollars.

Conclusion: This pilot study demonstrates the feasibility of a practical approach using online videos for the continuing education of healthcare professionals. A low-cost way to produce videos was achieved.

Key words: continuing education, video

Des audits en guise de soutien à la préparation d'une visite d'Agrément Canada

Estelle Huet, Suzanne Atkinson, Louis Rocheleau, Jean-François Bussières

Résumé

Introduction : La préparation à la visite d'agrément nécessite un investissement important en ressources humaines et en coordination compte tenu de l'étendue de la pratique pharmaceutique et du circuit du médicament dans un établissement de santé. L'objectif de cet article consiste à décrire une démarche pratique d'audits en guise de soutien à la préparation d'une visite d'Agrément Canada.

Problématique : Pour satisfaire aux exigences de la norme sur la gestion des médicaments, dont les pratiques organisationnelles requises applicables au circuit du médicament, le pharmacien doit réaliser un minimum de neuf audits. Toutefois, il paraît souhaitable de réaliser également des audits portant sur d'autres critères importants de la norme afin d'avoir un point de départ permettant non seulement le repérage des écarts mais l'évaluation des effets des mesures correctives proposées.

Résolution de la problématique : Vingt-sept de ces audits ont été réalisés en mars 2011 et ont nécessité au total environ 80 heures d'observation, d'analyse et de rédaction de la part de deux résidents en pharmacie, d'un assistant technique en pharmacie et de 10 cadres-conseils infirmiers. Pour chaque audit, nous avons utilisé le gabarit de la méthode scientifique, soit objectif et description de l'audit, méthode, résultats, discussion, limites. Dans plusieurs cas, on note des écarts par rapport aux critères formulés. Un rapport d'audit a été rédigé puis a circulé auprès des membres du département de pharmacie et du comité de pharmacie-soins infirmiers.

Conclusion : Il existe peu de données portant sur la réalisation d'audits en guise de soutien à la préparation d'une visite d'agrément. Les résultats de ces audits seront utilisés afin d'établir un plan d'intervention avant la visite d'agrément.

Mots clés : Pharmacie hospitalière, agrément, indicateurs, audits de pratique

Introduction

La pratique pharmaceutique et le circuit du médicament sont complexes. Afin d'assurer une planification, une organisation, une direction et un contrôle adéquat de l'activité pharmaceutique, nous devons déterminer des indicateurs de structure, de processus et de résultats.

Plusieurs auteurs ont proposé des indicateurs pharmaceutiques bien qu'aucun ne soit formellement requis par les normes et pratiques de gestion ; certains se retrouvent dans les tableaux de bord organisationnels des établissements de santé¹⁻⁵. Depuis 2002, tous les établissements de santé du Québec sont tenus de se prêter tous les trois ans à un exercice d'agrément par un organisme reconnu par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)⁶. La préparation à la visite d'agrément nécessite un investissement important en ressources humaines et en coordination, compte tenu de l'étendue de la pratique pharmaceutique et du circuit du médicament dans un établissement de santé. L'objectif de cet article consiste à décrire une démarche pratique d'audits en guise de soutien à la préparation d'une visite d'Agrément Canada.

Problématique

Agrément Canada propose le programme Qmentum qui inclut notamment une norme sur la gouvernance, trois normes sur l'efficacité organisationnelle, deux normes transversales (c.-à-d. gestion des médicaments et prévention et contrôle des infections), six normes populationnelles (p. ex. mère-enfant, cancer, maladie chronique, maladie mentale, enfants et jeunes, santé publique), 38 normes d'excellence des services (p. ex. urgence, ambulatoire, soins intensifs, etc.) et trois normes de distinction⁷. La norme concernant la gestion des médicaments porte sur l'utilisation sécuritaire et la gestion efficace des médicaments et comporte 135 critères divisés en sept sous-sections, soit : a) travailler ensemble en faveur de la sécurité dans le domaine du médicament, 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

Estelle Huet, interne en pharmacie, Université de Rouen et assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Suzanne Atkinson, B. Pharm., M.Sc., D.E.S.S., est pharmacienne au CHU Sainte-Justine

Louis Rocheleau, coordonnateur à la gestion de la qualité et des risques à la Direction qualité, sécurité et risque au CHU Sainte-Justine

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

médicaments avec exactitude, f) administrer les médicaments aux clients de façon sécuritaire, g) évaluer la qualité et obtenir des résultats positifs⁷. Certains critères concernant la gestion des médicaments se retrouvent également dans les différentes normes de services. La norme sur la gestion des médicaments est appliquée par les organismes disposant ou non d'une pharmacie sur place. En outre, 35 de ces critères sont prioritaires et ont reçu le statut de pratiques organisationnelles requises (POR), dont neuf touchent directement le circuit du médicament.

Le programme Qmentum repose sur un questionnaire d'autoévaluation administré à tout le personnel (pour l'ensemble des normes) ou à un échantillon représentatif (pour les normes transversales) de professionnels et d'employés de l'établissement, un rapport d'autoévaluation découlant de la synthèse des réponses obtenues, un plan d'amélioration de la qualité comportant des signaux d'alerte (vert, jaune, rouge) selon les écarts déclarés par les personnes interrogées et le plan d'action local par critère de conformité, une visite individualisée par une équipe de visiteurs de l'organisme, un rapport préliminaire et un rapport final ainsi que l'octroi d'un agrément pour une durée de trois ans⁷. Outre l'utilisation de questionnaires, le programme comporte des indicateurs nommés « mesure de rendement »⁷. Dans le cadre du circuit du médicament, le programme prévoit un indicateur du bilan comparatif des médicaments à l'admission. De plus, chaque pratique organisationnelle requise comporte un test de conformité (p. ex. POR : « Électrolytes concentrés : 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 » ; Tests de conformité : « On ne retrouve aucun électrolyte concentré dans les unités de soins »)⁷.

Pour satisfaire aux exigences de la norme sur la gestion des médicaments, dont les POR applicables au circuit du médicament, le pharmacien doit réaliser un minimum de neuf audits. Toutefois, il paraît souhaitable de réaliser aussi des audits pour l'évaluation d'autres critères importants de la norme afin d'avoir un point de départ permettant non seulement la détermination des écarts mais aussi l'évaluation des effets des mesures correctives proposées.

De plus, le monitoring de la conformité du circuit du médicament doit être un exercice prospectif continu (p. ex. mesure annuelle de certains indicateurs pour entraîner de réelles répercussions sur les soins) et ne pas se limiter à un exercice réalisé en préparation à une visite d'agrément.

Enfin, nous pensons que la détermination d'indicateurs pertinents devrait s'intégrer à la gestion du département de pharmacie, faire partie du rapport annuel dé-

partemental et être connu non seulement du chef de département et de son gestionnaire de risque, mais de tout le personnel lié au circuit du médicament. Mettre en place un processus structuré et récurrent d'audits pertinents est un véritable défi!

Résolution de la problématique

En guise de préparation à la visite d'agrément prévue pour décembre 2011, le chef du département de pharmacie responsable de la norme sur la gestion des médicaments a proposé au comité pharmacie-soins infirmiers une démarche structurée de préparation. Le CHU Sainte-Justine a reçu un rapport d'autoévaluation en février 2011 généré à partir des réponses provenant de 1859 personnes interrogées et portant sur 17 normes (taux de réponse de 65 %) ; un total de 133 personnes (c.-à-d. pharmaciens, assistants techniques en pharmacie d'expérience, médecins, infirmières, inhalothérapeutes, gestionnaires, etc.) ont rempli le questionnaire relatif à la norme sur la gestion des médicaments (taux de réponse de 54 %).

À partir du rapport d'autoévaluation, chaque gestionnaire responsable du suivi d'une norme a produit un plan d'amélioration de la qualité à partir d'une grille structurée, de format .xls, comportant les éléments suivants : équipe, numéro du critère de la norme, libellé du critère, priorité, interprétation (c.-à-d. non-conformité, problème de constance/conformité partielle, problème de connaissance/personnel mal informé, problème de compréhension/critère non explicite), parties prenantes, actions correctives proposées, responsable, échéancier, progression, explication des écarts et commentaires, audits proposés, actions correctives relevées lors de la précédente visite.

Après la réalisation de la grille, un total de 39 audits portant sur plusieurs critères de la norme ont été relevés. Vingt-sept de ces audits ont été réalisés en mars 2011 et ont nécessité au total environ 80 heures d'observation, d'analyse et de rédaction de la part de deux résidents en pharmacie, d'un assistant technique en pharmacie d'expérience et de 10 cadres-conseils infirmiers. Pour chaque audit, nous avons utilisé le gabarit de la méthode scientifique, soit objectif et description de l'audit, méthode, résultats, discussion, limites. Un rapport par audit a été rédigé puis a circulé auprès des membres du département de pharmacie, du comité de pharmacie-soins infirmiers, le coordonnateur à la gestion de la qualité et des risques compris. Le tableau I présente une synthèse des audits réalisés.

À partir des audits réalisés, nous avons déterminé différentes interventions visant à améliorer la conformité de nos pratiques. La réalisation d'audits de pratique inspirés des critères de conformité peut contribuer à la hiérarchisation des interventions selon leur importance

Tableau I : Profil descriptif des audits de pratique réalisés dans le cadre de la préparation à la visite d'Agrément Canada

Numéro de la norme de gestion des médicaments/libellé court	Objectif (O) Résultat (R)
(2.4) Bilan comparatif des médicaments	O : Évaluer la réalisation et la conformité du bilan comparatif des médicaments à l'admission R : Sur 87 dossiers pris à l'urgence, 94 % contiennent un bilan comparatif des médicaments mais 2 % sont conformes.
(3.2) Médicaments hors formulaires	O : Évaluer le nombre de demandes hors formulaires effectuées (2010-2011) R : 579 demandes hors formulaires, 6090 services et 314 médicaments
(POR 3.4) Normalisation des concentrations	O : Réviser la liste locale de médicaments pour déterminer les produits ≥ 3 concentrations par forme galénique R : 17 médicaments comportant 4 à 11 concentrations
(POR 3.5) Limitation de l'héparine non fractionnée concentrée	O : Vérifier si le stock réel est conforme aux quotas autorisés pour l'héparine non fractionnée concentrée aux unités de soins R : 15 fioles d'héparine non fractionnée dosée à 50000 unités en réserve (1 unité), de 2 à 40 fioles d'héparine non fractionnée dosée à 10000 unités en réserve (12 unités)
(POR 3.6) Limitation des narcotiques concentrés	O : Vérifier si le stock réel est conforme aux quotas autorisés pour les narcotiques concentrés aux unités de soins R : Pas d'hydromorphone > 2 mg/mL et de morphine > 15 mg/mL
(5.3) Étiquetage des produits parentéraux	O : Consulter les infirmières et le personnel de pharmacie pour juger de la pertinence d'ajouter des produits à la liste de préimpression quotidienne d'étiquettes jaunes pour doses préparées à l'étage par l'infirmière R : Le personnel propose l'ajout d'étiquettes préimprimées pour certaines substances contrôlées (p. ex. morphine, midazolam) et doses de médicaments « au besoin »
(6.4) Entreposage des médicaments	O : Évaluer la conformité de la politique et de la procédure de conservation des médicaments réfrigérés aux unités de soins R : 64 % de l'ensemble des réfrigérateurs contiennent le thermomètre spécifié au glycol et 31 % de l'ensemble des réfrigérateurs sont accompagnés d'une feuille de relevé quotidien conforme
(6.7) Entreposage des médicaments	O : Évaluer la conformité des réserves de médicaments aux unités de soins R : Tournée de toutes les réserves en novembre 2010 et identification de 186 produits non autorisés (10 unités) et 193 produits périmés
(POR 7.2) Retrait des électrolytes concentrés	O : Vérifier si le stock réel est conforme aux quotas autorisés pour les électrolytes concentrés aux unités de soins R : Deux fioles de KCl dosé à 20 mEq/10 mL servis aux noms de patients (c.-à-d. conforme); une fiole de KCl dosé à 20 mEq/10 mL en réserve d'étage non autorisé
(7.3) Médicaments prêts à l'emploi	O : Consulter les infirmières pour juger de la pertinence d'ajouter d'autres produits à la liste des produits dont la préparation est centralisée à la pharmacie R : Antibiotiques, méthylprédnisolone, narcotiques
(7.7) Médicaments apportés par les patients	O : Consulter les infirmières afin de qualifier le type et la quantité de médicaments apportés par les patients aux unités de soins R : Événements rares; surtout produits topiques et pilules contraceptives
(8.1) Produits chimiques en vrac	O : Vérifier le stock des produits chimiques à la pharmacie R : Tournée en mars 2011 et identification de 85 produits; élimination de 25 produits, dont 13 périmés
(10.1, 10.2, 10.4, 10.6, 10.9, 10.10) Rédaction des ordonnances	O : Évaluer la conformité des ordonnances à la règle d'émission (c.-à-d. mentions légales, OT, abréviations, FOPR) R : Une sélection de 405 ordonnances analysées, dont 32 % sous forme de FOPR, 11 % en OT, 23 % comportant un total de 148 abréviations, 45 % mentionnant le poids, 26 % le statut allergique, 85 % le numéro de permis de pratique, 97 % la date de rédaction, 92 % la voie d'administration pour une conformité globale de 3,5 %

Tableau I : Profil descriptif des audits de pratique réalisés dans le cadre de la préparation à la visite d'Agrément Canada (suite)

(10.8) Ordonnances illisibles	O : Décrire le nombre d'ordonnances déclarées au programme d'ordonnances illisibles R : 149 ordonnances (2009-2010) et 122 ordonnances (2010-2011) durant 9 périodes sur 13) dont 82 ont été jugées illisibles après réévaluation; le programme ne recense que les ordonnances ayant mené à l'envoi d'une lettre au prescripteur par le Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens
(10.12) Aires de travail tranquilles	O : Mesurer le niveau sonore ambiant dans les aires de saisie et de validation des ordonnances R : Aire de saisie et validation 60, 6dB (A), pharmacie 59, 5dB (A), préparations stériles 70, 3dB (A)
(11.7) Interventions pharmaceutiques écrites	O : Évaluer la conformité des interventions écrites des pharmaciens aux dossiers patients par rapport à la politique et à la procédure R : Une sélection de 23 interventions écrites analysées avec un taux de conformité par variable : identification complète du pharmacien (90 %), date/heure et titre de l'intervention (75 %), âge + sexe + poids (51 %)
(13.4) Délivrer les médicaments	O : Évaluer la présence de paraphes de doubles vérifications par le personnel soignant sur la fiche d'administration des médicaments R : Une sélection de 278 fiches d'administration des médicaments analysées et présence de 68 % des doubles vérifications requises
(13.4) Délivrer les médicaments	O : Évaluer les conditions d'utilisation des médicaments d'urgence dans les unités de soins R : Une sélection de 288 dossiers patients comporte une feuille d'ordonnance pré-rédigée individuelle dans 45 % des cas; parmi les feuilles d'ordonnance pré-rédigées présentes, mention d'un poids conforme dans 66 % des cas
(15.2) Délais de livraison	O : Évaluer le respect du délai pour le traitement des ordonnances urgentes (< 30 min sans préparation, 50 min avec préparation) R : Une sélection de 80 ordonnances analysées avec un délai moyen de 54 min (3-182 min) et un taux de conformité de 39 %
(18.2) Bon médicament	O : Décrire le nombre d'incidents/accidents déclarés liés à la dispensation des médicaments en 2010-2011 R : Sur un total de 227 incidents/accidents imputés à la pharmacie, on note la dispensation d'un autre médicament que celui prescrit (n = 165), d'une dose autre que celle prescrite (n = 134) ou d'une teneur autre que celle requise (n = 28)
(POR18.3) Deux moyens d'identification des patients	O : Évaluer l'utilisation de deux moyens d'identification du patient avant l'administration de médicaments R : Une sélection de 98 observations aboutissant à une conformité de 51 à 67 % selon le type de dose administrée
(18.4) Consultation du dossier d'administration	O : Évaluer la qualité de l'utilisation de la fiche d'administration des médicaments avant l'administration de médicaments R : Une sélection de 98 observations avec une conformité de 95 %

POR : Pratique organisationnelle requise; FOPR : Feuille d'ordonnance pré-rédigée; OT : ordonnance téléphonique

normative, les facteurs d'analyse (c.-à-d. fréquence, criticité, etc.) et le jugement personnel des acteurs concernés (c.-à-d. conséquences présumées exprimées par les différentes parties prenantes). De plus, soulignons qu'en gestion des risques, on vise de plus en plus à introduire un équilibre entre les faits objectifs (p. ex. les audits) et le point de vue des différents groupes interpellés par les risques (p. ex. discussion portant sur les résultats). Cette façon de voir s'inspire notamment de la norme ISO 31000 : 2009⁸.

Dans notre démarche, les interventions retenues ont donc été regroupées en trois catégories, soit l'envoi de courriels par la pharmacie (le chef du département de pharmacie procède à 15 à 20 envois courriels par année aux membres du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens et aux cadres de l'hôpital; le contenu des envois est archivé sur l'intranet de l'établissement et comporte des éléments informatifs, des interventions et des résultats ciblés – deux envois ont été faits en juillet 2011), des activités de formation (c.-à-d. formation présente du personnel de pharmacie et soignant et à l'aide de courtes séquences vidéo sur l'intranet de l'établissement à l'automne 2011) et des mesures contraignantes (c.-à-d. des interventions ciblées durant une courte période afin de mettre en évidence un écart et d'obliger à entreprendre une action correctrice qui comporte une « journée conformité », où les professionnels ont été contactés relativement à tous les éléments non conformes identifiés).

Conclusion

Il existe peu de données portant sur la réalisation d'audits en guise de soutien à la préparation d'une visite d'agrément. Plusieurs écarts ont été notés par rapport aux critères formulés. Les résultats de ces audits seront utilisés afin d'établir un plan d'intervention avant la visite d'agrément.

Pour toute correspondance :
Jean-François Bussièrès
Chef du Département de pharmacie
CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Tél. : 514 345-4603
Télé. : 514 345-4820
Courriel : jf.bussièrès@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Hall K, Bussièrès JF, Babich M, Lefebvre P, Harding J, McGregor P et coll. Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 2009-2010. [en ligne] <http://www.lillyhospitalsurvey.ca> (site visité le 8 juillet 2011).
2. Bussièrès JF, Lefebvre P, Thériault M, Bois D, Vallée M. Indicateurs en pharmacie hospitalière. *Pharmactuel* 2010;43:117-28.
3. Bussièrès JF, Lussier-Labelle F, Duchesneau F, Grégoire J, Malo L. Le tableau bord et les indicateurs de performance : mythes et réalités. *Pharmactuel* 2003;36:274-6.

4. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Direction générale de la planification et de l'évaluation. Les indicateurs et la gestion par résultats. Modules 8 et 13. [en ligne] <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/publication.nsf/b640b2b84246d64785256b1e00640d74/c1294a2d77c120638525707a006ad501?OpenDocument> (site visité le 8 juillet 2011).
5. Société française de pharmacie clinique. Indicateurs de pharmacie. 2^{ème} édition. 2008. [en ligne] <http://adiph.asso.fr/sfpc/indicateurs.html> (site visité le 8 juillet 2011).
6. Loi sur les services de santé et les services sociaux. L.R.Q., c.S-4.2, art. 107.1 [en ligne]; http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/S_4_2/S4_2.html (site visité le 8 juillet 2011).
7. Agrément Canada – Qmentum. [en ligne] <http://www.accreditation.ca/programmes-d-agrements/qmentum> (site visité le 8 juillet 2011).
8. Organisation internationale de normalisation. ISO 31000 :2009 – Management du risque - Principes et lignes directrices. [en ligne] http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm?csnumber=43170 (site visité le 8 juillet 2011).

Abstract

Introduction: Preparation for an accreditation visit requires considerable coordination and investment in human resources given how widespread pharmacy practice and the medication use and medication management process are. The purpose of this article is to describe a procedure for practical audits in preparation for an Accreditation Canada visit.

Problem: To comply with drug management standards, that is, the required organizational practices applicable to the medication use and medication management process, the pharmacist must perform a minimum of nine audits. However, it is recommended to also perform audits dealing with other major criteria of the standard, so as to establish a point of departure that enables both the determination of deviations and the evaluation of the effects of proposed corrective measures.

Resolution: Twenty-seven of such audits were performed in March and required a grand total of 80 hours of observation, analysis and writing by the two pharmacy residents, the assistant pharmacy technician, and 10 nursing administrators. For each audit, we followed the scientific method, namely, objective description of the audit and its method, results, discussion, limits. In several cases, we noted deviations in relation to our criteria. An audit report was prepared and distributed to members of the pharmacy department and to the nursing-pharmacy committee.

Conclusion: There is little data available on performing audits in preparation for an accreditation visit. Results of these audits will be used to establish an action plan before the accreditation visit.

Key words: Hospital pharmacy, accreditation, indicators, practice audits

Évaluation de la conformité des ordonnances par rapport aux règles d'émission des ordonnances au CSSS La Pommeraie

Chantal Koolen, Isabelle Dupont, Christine Hamel

Résumé

Objectif : Évaluer la conformité des ordonnances par rapport aux règles d'émission des ordonnances au CSSS La Pommeraie.

Description de la problématique : Dans le cadre du processus d'agrément, les membres du département de pharmacie désiraient valider l'applicabilité de la règle d'émission des ordonnances et déterminer les situations problématiques.

Discussion : Lors de l'évaluation de la conformité des ordonnances au CSSS La Pommeraie, nous avons observé un taux de non-conformité de 77 %. Ce taux élevé peut s'expliquer par la diversité des prescripteurs concernés, particulièrement de nouveaux acteurs possédant le droit de prescrire au moyen d'ordonnances collectives depuis l'avènement de la *Loi 90*. La plupart des prescriptions étaient lisibles et exemptes de formulations prohibées du genre « médication idem » ou « reprendre médication tel qu'en préopératoire ». Les principaux critères de non-conformité décelés étaient la modification des ordonnances par d'autres professionnels de la santé, la non-conformité des ordonnances « au besoin » ainsi que l'omission de la mention de l'heure de prescription.

Conclusion : Une sensibilisation constante des prescripteurs et des évaluations répétées de la conformité des ordonnances constituent des mesures privilégiées en vue d'améliorer les pratiques de prescription.

Mots clés : conformité, ordonnances, règle d'émission des ordonnances, évaluation de la qualité

Introduction

Malgré l'évolution des technologies, l'ordonnance pharmaceutique reste l'outil principal de communication entre le médecin et le pharmacien. Afin d'en réduire les ambiguïtés et par souci de sécurité, plusieurs centres hospitaliers se dotent de règles encadrant l'acte prescriptif afin de réduire les erreurs d'interprétation et d'assurer une certaine uniformité. Ce concept de règle d'utilisation des médicaments est apparu au début des années 1980 dans la *Loi sur les services de santé et les services sociaux*¹. Puis, retravaillée par l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) dans les années 1990, la règle d'utilisation est devenue un cadre réglementaire uniforme por-

tant sur la rédaction des ordonnances des médicaments en établissements de santé². De plus, selon le Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements, l'élaboration de la règle d'émission des ordonnances demeure la responsabilité première du chef du département de pharmacie, qui la soumet par la suite au comité directeur du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) de l'établissement pour être entérinée^{3,7}. Autre rôle important, le pharmacien en chef doit aussi aviser le CMDP et le directeur des services professionnels (DSP) en cas de non-respect à l'interne⁷.

Mise en contexte

Étant donné la désuétude de la règle interne, au printemps 2010, les membres du département de pharmacie du CSSS La Pommeraie ont entrepris la réactualisation de la règle d'émission des ordonnances en réévaluant, entre autres, les recommandations de l'Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada (ISMP Canada) concernant l'utilisation des abréviations dangereuses^{8,9}. Après approbation du comité directeur du CMDP, la nouvelle règle a été diffusée dans tout le CSSS La Pommeraie en guise de préparation à la visite future d'Agrément Canada, prévue en octobre. Cependant, l'élaboration d'une règle n'en assure pas l'acceptabilité et l'applicabilité par tous. L'évaluation ponctuelle de la conformité des ordonnances par rapport aux règles d'émission constitue une étape importante permettant la vérification du degré de conformité et la détermination des sources de discordance. Ainsi, le présent article expose la démarche et les résultats de l'évaluation de la conformité des ordonnances émises au CSSS La Pommeraie et il présente différentes pistes de solutions en vue de procéder à des améliorations.

Description de la démarche

En juin 2010, dans une atmosphère d'Agrément, notre chef de département a décidé de procéder à l'examen de la gestion de la règle d'émission de l'ordonnance avec l'aide d'une étudiante en pharmacie afin de déterminer le degré de conformité des ordonnances produites dans

Chantal Koolen, B.Pharm., est pharmacienne à la pharmacie Denis Émond à Farnham

Isabelle Dupont, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins à Cowansville

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

notre hôpital (Brome-Missisquoi-Perkins) et dans les quatre centres d'hébergement de soins de longue durée (CHSLD). Après avoir pris connaissance de la règle, l'étudiante a créé une grille destinée à faciliter et à uniformiser sa collecte de données. Néanmoins, certains éléments discordants de la règle n'ont volontairement pas été pris en compte, étant donné le défaut de conformité de la totalité des ordonnances à certains critères de la règle d'émission.

Par exemple, les abréviations servant à désigner le type de soluté (LR pour le lactate Ringer et NS pour normal salin), l'absence de la mention *per os* après le terme comprimé sont autant d'éléments importants qui pourront être inclus ultérieurement dans une autre procédure de vérification. En ce qui a trait aux ordonnances « au besoin » (*prn*), elles étaient considérées conformes lorsque la fréquence d'administration était inscrite, même si la dose maximale quotidienne permise n'était pas indiquée. Il a fallu faire preuve de souplesse, car seuls 2 % des ordonnances répondaient totalement au critère. De plus, afin d'alléger le processus, toutes les ordonnances sur lesquelles étaient indiqués le débit et la dose en milligrammes (mg) étaient considérées conformes malgré l'absence de mention du volume total.

Quant aux CHSLD, étant donné l'omission généralisée de la mention de l'heure, ce critère a été écarté de l'analyse. Ainsi, du 10 juin au 4 août 2010, pour inclure le maximum de prescripteurs, les prescriptions en provenance de tous les départements de l'Hôpital BMP ainsi que des quatre CHSLD ont été évaluées selon un horaire prédéterminé. Par la suite, les résultats obtenus ont été présentés au CMDP. Cependant, aucun comparatif n'était disponible pour les années antérieures. Néanmoins, le résultat de cette analyse a permis de repérer les situations les plus problématiques, qui nécessitent l'implantation de moyens concrets pour pallier les lacunes observées.

Résultats obtenus

À partir d'un échantillonnage de 426 ordonnances, soit 1072 prescriptions, nous avons obtenu certains résultats surprenants. Par exemple, l'abréviation CC utilisée au lieu de mL demeure très fréquemment utilisée bien qu'elle soit à proscrire, 82 % des prescriptions hachurées ne présentaient aucune annotation explicative, et environ 25 % des ordonnances rédigées l'étaient par un prescripteur autorisé autre qu'un médecin ou son résident. De plus, des abréviations dangereuses ont été utilisées à 102 reprises, ce qui représente 23 % des ordonnances ou 9 % des médicaments prescrits. Pour ce qui est de la conformité, seuls 23 % des prescriptions échantillonnées respectaient chacun des points de la règle d'émission des ordonnances. Les principaux critères évalués et les pourcentages de conformité sont présentés au tableau I.

Discussion

Lors de l'évaluation de la conformité des ordonnances au CSSS La Pommeraie, nous avons constaté un taux de non-conformité de 77 %. Ce taux paraît élevé par comparaison au taux de conformité de 99,9 % obtenu récemment dans un centre hospitalier universitaire pédiatrique (200 ordonnances conformes sur 200 000 prescriptions annuelles)¹⁰. Cet écart s'explique principalement par l'utilisation de dénominateurs différents : le nombre total de prescriptions analysées dans notre cas et le nombre de prescriptions annuelles étudiées par Bussièrès et coll.¹⁰. Néanmoins, calculé à l'aide du nombre annuel d'ordonnances, notre taux de non-conformité demeure plus élevé de 1,8 %.

L'hypothèse qui expliquerait ce taux défavorable implique la plus grande diversité de catégories de prescripteurs, dont plusieurs n'ont qu'un droit récent de prescrire au moyen d'ordonnances collectives (infirmières, pharmaciens, inhalothérapeutes, etc.), soit depuis la promulgation de la *Loi 90*¹¹. En effet, nous avons été surpris de constater que, dans 25 % des cas, les prescriptions émises provenaient de prescripteurs autres que des médecins ou des résidents comparativement aux 5,3 % mentionnés par Bussièrès et coll. (20 prescriptions émises par des infirmières ou infirmières praticiennes spécialisées sur 377 ordonnances analysées, dont le prescripteur a pu être identifié)¹⁰. Il semble donc que les acteurs du milieu ayant obtenu récemment le droit de prescrire ont besoin d'une formation et d'une sensibilisation adéquate en ce qui a trait à la règle d'émission des ordonnances.

Nous avons pu observer que plusieurs critères de conformité sont bien intégrés dans notre pratique. En effet, le stylo à bille a été utilisé pour rédiger la totalité des ordonnances évaluées, en outre, la date et la signature du prescripteur étaient presque toujours présentes. Dans la plupart des cas, l'absence de signature d'un professionnel s'expliquait par la prise d'une ordonnance verbale par un autre professionnel, qui oubliait d'apposer sa propre signature. Le nom complet du médicament (sans abréviation) et la fréquence d'administration étaient également indiqués de façon correcte dans la plupart des cas. Comme l'ont reconnu plusieurs auteurs et organismes, l'inscription du nom complet du médicament est cruciale pour diminuer le nombre d'erreurs liées à un médicament. (Ex. : abréviation HCT pourrait être interprétée par hydrochlorothiazide ou hydrocortisone). De plus, les ordonnances étaient lisibles dans 95 % des cas, ce qui contribue à améliorer la sécurité de la prestation de soins aux patients. Notons que nous recevons à la pharmacie les ordonnances originales de l'Hôpital BMP en format papier, ce qui pourrait expliquer la bonne lisibilité comparativement aux données retrouvées dans la littérature médicale^{10,12}. Le faible nombre de prescriptions numérisées (provenant des CHSLD, soit 17 ordonnances) nous empêche de tirer des conclusions sur la lisibilité de ce type d'ordonnance dans nos installations.

Tableau I : Principaux critères évalués et pourcentages de conformité

Critères obligatoires sur chaque ordonnance	% de non-conformité (nombre d'ordonnances non conformes/nombre d'ordonnances évaluées pour le critère)
1. Rédaction au stylo à bille	0 (0/426)
2. Date	2,11 (9/426)
3. Heure	19,56 (80/409)
4. Nom du médicament (pas d'abréviation ex. : mgSO4)	1,21 (13/1074)
5. Voie d'administration	10,06 (108/1074)
6. Teneur (dosage ou concentration du médicament)	4,19 (45/1074)
7. Posologie ou fréquence d'administration	1,02 (11/1074)
8. Solution intraveineuse : a) Volume b) Débit	9,02 (12/133) 16,54 (22/133)
9. Site de la lésion (si usage topique)	42,86 (3/7)
10. Signature du médecin ou d'un autre professionnel autorisé	1,17 (5/426)
11. S'il y a plusieurs parties à l'ordonnance, la signature du médecin, la date et l'heure paraissent sur chaque portion	23,66 (22/93)
12. Les termes IDEM, MÊME MÉDICATION, CONTINUER RX ne sont pas utilisés	2,11 (9/426)
13. L'ordonnance est considérée lisible	5,40 (23/426)
14. Toute inscription erronée a été rayée, datée et signée, et la mention « erreur » figure sur l'ordonnance	82,14 (23/28)
15. Aucune inscription n'a été effacée	100 (2/2)
Ordonnances « au besoin »	
16. Dose totale : a) Concentration maximale en mg b) Fréquence maximale d'administration	11,16 (24/215) 1,86 (4/215)
17. Intention thérapeutique	84,65 (182/215)
Ordonnances faites directement sur la feuille du profil fournie par la pharmacie communautaire	
18. Les initiales du médecin pour chaque médicament continué et la mention « cessé » est indiquée pour ceux qui doivent être interrompus	18,75 (3/16)
19. Signature du médecin	6,25 (1/16)
20. Date	18,75 (3/16)
21. Heure	56,25 (9/16)
22. Utilisation du cachet officiel	81,25 (13/16)
Ordonnance lors d'une nouvelle admission inscrite sur le formulaire « prescription à l'arrivée »	
23. Initiales du médecin pour chaque médicament poursuivi	42,86 (3/7)
24. Coche dans la case « cessé » pour les médicaments devant être interrompus	33,33 (1/3)
25. Signature	0 (0/7)
26. Date	0 (0/7)
27. Heure	28,57 (2/7)
Abréviations prohibées	
U	0,9 (4/426)
IU	0,47 (2/426)
QD	1,17 (5/426)
QOD	0 (0/426)
OD	0 (0/426)
OS	0 (0/426)
OU	0,47 (2/426)
D/C	0,23 (1/426)

Tableau I : Principaux critères évalués et pourcentages de conformité (suite)

Cc	15,96 (71/426)
µg	0 (0/426)
@	0,7 (3/426)
<	0,23 (1/426)
>	1,17 (5/426)
.x mg (manque un zéro à gauche)	0,94 (4/426)
x.0 mg (zéro à droite)	0,94 (4/426)

Nous avons également constaté que les formulations du type « médication idem, même médicament ou continuer médication actuelle », souvent utilisées par les médecins par souci d'économie de temps et particulièrement en période postchirurgicale, n'avaient presque plus cours dans notre CSSS, puisque seuls 2 % des ordonnances portaient cette mention.

Parmi les critères de non-conformité évalués, la modification des ordonnances représentait l'un des aspects les plus problématiques. En effet, aucune prescription n'était conforme, puisque le protagoniste principal se contentait de rayer l'information erronée sans apposer ses initiales, ni la date, ni l'heure. La règle d'émission des ordonnances de notre établissement demande que toute inscription barrée soit signée (ou suivie des initiales) et datée par le prescripteur. En effet, il est difficile de déterminer l'identité du professionnel ayant biffé la prescription si aucune signature n'est présente. De plus, comment s'assurer que le prescripteur est en accord avec le changement? Idéalement, aucune ordonnance ne devrait être modifiée sauf par le prescripteur original. Dans tous les autres cas, afin d'éviter des erreurs, l'élaboration d'une nouvelle ordonnance devrait être la solution à adopter pour laisser une trace au dossier patient.

Un autre problème majeur détecté durant l'étude demeure la prescription des médicaments « au besoin », puisqu'au moins 85 % de ce type de prescriptions étaient non conformes. La principale cause de non-conformité consiste en l'absence de précision concernant la fréquence ou la dose maximale quotidienne. Cet élément est pourtant primordial. De plus, l'absence de mention de l'intention thérapeutique peut accroître le nombre de prises d'un médicament possédant des indications diverses (ex. : acétaminophène : fièvre ou douleur). L'inscription de la raison de l'utilisation d'un médicament est essentielle lorsqu'on veut pouvoir vérifier si la posologie est adéquate en vue de prodiguer les meilleurs soins pharmaceutiques possibles. Un autre problème rencontré pour ce type d'ordonnance est la fréquence d'administration trop évasive. La dose administrée par le personnel infirmier peut facilement passer du simple au double (ex. : morphine 5 à 10 mg toutes les 4 à 6 heures au besoin : la dose quotidienne peut varier entre 20 et 60 mg). Il s'agit d'un problème important, particulière-

ment pour les médicaments à index thérapeutique étroit, dont les analgésiques narcotiques, les neuroleptiques et les benzodiazépines. Quant aux médicaments narcotiques, la règle d'émission des ordonnances a été révisée afin d'offrir de meilleures balises pour la prescription de ces produits. Ainsi, toute prescription permettant une augmentation de plus de 50 % de la dose sur 24 heures est automatiquement modifiée par un pharmacien. Cependant, une campagne de sensibilisation des prescripteurs sera nécessaire afin que cet élément soit pris en compte dès l'élaboration de la prescription, étant donné que plusieurs doses peuvent être administrées avant que l'ordonnance ne soit analysée par le pharmacien. Il faut noter que les auteurs ayant effectué des analyses semblables à la nôtre ne mentionnent pas les résultats obtenus en ce qui a trait à la médication « au besoin »^{10,12-14}. Pour ce qui est des médicaments d'usage topique, environ 57 % des prescriptions concernées n'indiquaient pas le site d'application. Répétons-le, ce type de problème est peu mentionné dans la littérature médicale^{10,12-13}.

Malgré le fait que la mention de la signature et de la date soit conforme aux critères, l'inscription de l'heure demeure très problématique. Cette information (20 % des ordonnances) manque fréquemment, ce qui complexifie le classement des ordonnances pour l'étape de la validation pharmaceutique. En effet, des erreurs importantes peuvent avoir lieu lorsque les membres du département de la pharmacie reçoivent une ordonnance plus ancienne après avoir traité une ordonnance plus récente. L'inscription de l'heure sur les ordonnances constitue une action importante visant à prévenir des erreurs liées à la médication. Une difficulté propre à notre établissement veut qu'une feuille d'ordonnances soit subdivisée en trois parties. Ainsi, souvent, les prescripteurs inscrivent l'heure sur la première section et ils omettent de remplir les autres subdivisions. Il est donc difficile de procéder à une comparaison avec d'autres auteurs ayant procédé au même genre d'évaluation, puisque l'analyse du critère de l'heure de manière séparée a rarement été effectuée^{10,12-13}.

Nous avons récemment modifié la règle d'émission des ordonnances afin de permettre aux médecins de prescrire directement sur la feuille du profil fournie par la pharmacie communautaire, car de nombreuses erreurs

peuvent être causées lors de la transcription de la liste de médicaments par le médecin. Néanmoins, cette pratique engendre aussi son lot de difficultés, étant donné les oublis fréquents de l'indication de l'heure (56,25 %) ou l'omission d'apposer le cachet officialisant l'ordonnance dans notre établissement (81,25 % de non-conformité.) L'apposition de ce tampon est primordiale, puisqu'il permet que cette ordonnance soit conservée au dossier antérieur par les archivistes médicaux). Toutefois, le fait de pouvoir prescrire directement sur la feuille de profil de la pharmacie externe constitue une amélioration majeure comparativement à la pratique qu'elle entend remplacer, soit l'utilisation d'un formulaire intitulé « prescription à l'arrivée ». Utilisé par les soins infirmiers de l'urgence lorsque le profil externe n'est pas disponible pour créer une liste de la médication à partir de diverses sources d'information (ex. : liste patient pouvant dater de plusieurs mois, en-tête de pilulier, flacons de médicaments apportés, facture, etc.), cette liste est signée par un médecin et devient officiellement une ordonnance. À l'ère du bilan comparatif des médicaments, cette pratique est vivement déconseillée par les pharmaciens du CSSS La Pommeraie, étant donné le risque élevé d'erreurs de retranscription et l'absence d'indication de la provenance de l'information.

Finalement, l'élimination des abréviations dangereuses est une étape primordiale dans la prestation sécuritaire des soins aux patients. L'utilisation des abréviations dangereuses est encore trop répandue, et environ 23 % des ordonnances de notre établissement en comprenaient, ce qui représente le double de ce qui a été obtenu par Bussièrès et coll. (11,5 %, 68 ordonnances non conformes sur 587 ordonnances évaluées)^{9,10}. Malgré la formation donnée aux infirmières et aux médecins et l'affichage de listes des abréviations prohibées aux étages, les changements de comportements sont peu perceptibles jusqu'à maintenant.

Outre les présentations au CMDP, des mesures de renforcement devront de toute évidence être élaborées afin que les médecins se conforment davantage à la règle. Cependant, afin de favoriser l'adhésion de tous et étant donné les transformations structurelles de notre système de santé, les nouvelles mesures devront aussi interpellier les nouveaux protagonistes prescripteurs de manière à faciliter l'applicabilité de la règle d'émission des ordonnances. De plus, des évaluations récurrentes de la conformité des ordonnances seront effectuées dans les prochaines années au CSSS La Pommeraie, puisque cette pratique pourrait être associée à une amélioration des pratiques de prescription¹³.

Conclusion

La règle d'émission des ordonnances permet d'assurer la prestation sécuritaire des soins pharmaceutiques dans les établissements de santé. Il est cependant important

de s'assurer du respect de cette règle. Lors de divergences entre les règles et la pratique, la principale mesure à prendre consiste en la sensibilisation des prescripteurs à l'importance du respect de la conformité des ordonnances pour le bien-être des patients. Des évaluations répétées sont nécessaires pour induire des changements permanents dans les pratiques de prescription.

Pour toute correspondance :

Isabelle Dupont

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

Références

1. Loi sur les services de santé et les services sociaux, L.R.Q., c.S-3.2, art. 189-90. [en ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/S_4_2/S4_2.html (site visité le 2 décembre 2010).
2. Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Guide de rédaction et d'approbation des règles d'utilisation des médicaments en établissement de santé. [en ligne] http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/guide_opq_-_version_finale__16_mai_.pdf (site visité le 2 décembre 2010).
3. Publications du Québec. Règlement sur les ordonnances faites par un médecin. [en ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/M_9/M9R11_2.htm (site visité le 2 décembre 2010).
4. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Énoncé sur le rôle du pharmacien à la direction des services de pharmacie d'un hôpital. [en ligne] http://www.cshp.ca/dms/dmsView/1_S_Pharmacy_Director_FR_2006.pdf (site visité le 4 mai 2011).
5. Publications du Québec. Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements. Article 77. Pharmacie dans les centres hospitaliers. [en ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=%2F%2FS_5%2FS5R3_01.htm (site visité le 2 décembre 2010).
6. Publications du Québec. Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements. Article 84. Pharmacie dans les centres d'hébergement. [en ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=%2F%2FS_5%2FS5R3_01.htm (site visité le 2 décembre 2010).
7. Publications du Québec. Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements. Chapitre VII. Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens dans les centres hospitaliers. [en ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=%2F%2FS_5%2FS5R3_01.htm (site visité le 2 décembre 2010).
8. Département de pharmacie. Règle d'utilisation des médicaments, Centre de santé et de services sociaux La Pommeraie, avril 2010.
9. The Institute for Safe Medication Practices Canada (ISMP Canada). Eliminate use of dangerous abbreviations, symbols, and dose designations. ISMP Canada Safety Bulletin Bulletin de l'ISMP Canada 2006. [en ligne] <http://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/ISMPCSB2006-04Abbr.pdf> (site visité le 2 décembre 2010).
10. Bussièrès JF, Lebel D, Brisseau L, Dubé R. Programme de gestion des ordonnances non conformes : perspective de 36 mois. *Pharmactuel* 2010;43:202-9.
11. Publications du Québec. Projet de loi 90. Loi modifiant le Code des professions et d'autres dispositions législatives dans le domaine de la santé. [en ligne] <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=5&file=2002C33F.PDF> (site visité le 2 décembre 2010).
12. Calligaris L, Panzera A, Arnoldo L, Londero C, Quattrin R, Tronconi mg et coll. Errors and omissions in hospital prescriptions: a survey of prescription writing in a hospital. *BMC Clin Pharmacol* 2009;9:9.
13. Gommans J, McIntosh P, Bee S, Allan W. Improving the quality of written prescriptions in a general hospital: the influence of 10 years of serial audits and targeted interventions. *Intern Med J* 2008;38:243-8.
14. Eichenberger PM, Lampert mL, Kahman IV, van Mil JW, Hersberger KE. Classification of drug-related problems with new prescriptions using a modified PCNE classification system. *Pharm World Sci* 2010;32:362-72.

Abstract

Objective: To evaluate prescription compliance with regulations for valid prescriptions at CSSS La Pommeraië.

Description of the problem: Within the context of the accreditation process, pharmacy department members wanted to validate the application of the regulation for valid prescriptions and to identify problematic situations.

Discussion: During the assessment of prescription compliance at CSSS La Pommeraië, we observed a 75% incidence of non-compliance. This high level can be explained by the diversity of prescribers involved, especially the new professionals who with the passing of Bill 90 have the right to prescribe by means of collective orders. Most of the prescriptions were legible and free of statements like “medication idem” or “resume preop medications.” The main criteria of non-compliance detected were changes in a prescription by other healthcare professionals, non-compliance of “as needed” prescriptions as well as omitting to specify the exact hour of the prescription.

Conclusion: Continuous awareness campaigns for prescribers and repeated assessment of prescription compliance constitute the best measures for improving prescription practices.

Key words: compliance, prescriptions, regulations for valid prescriptions, quality assessment

Quelle utilisation fait-on des émulsions lipidiques dans les cas d'intoxication?

France Dion

Exposé de la question

L'Institut national de santé publique du Québec a inclus les émulsions lipidiques dans la « Mise à jour sur les antidotes et sur leur stockage en établissement de santé » publiée en décembre 2007¹. On y suggère de conserver les émulsions lipidiques de façon à les rendre disponibles en moins de 30 minutes dans le cas de surdosage ou d'intoxication aux anesthésiques locaux. Quelles sont les données appuyant cet usage et peut-on utiliser les émulsions lipidiques en tant qu'antidote pour d'autres types d'intoxication?

Réponse à la question

L'administration d'émulsions lipidiques dans les cas d'intoxication n'est appuyée que par des études animales et des rapports de cas chez les humains^{2,3}. En 2006, on a rapporté leur première utilisation comme antidote chez l'homme^{2,4}. Une perfusion d'Intralipid^{MD} à 20 % avait alors été utilisée pour convertir une asystolie secondaire à un surdosage de bupivacaïne et de mépivacaïne après vingt minutes de réanimation sans succès⁴. La reprise du rythme sinusal s'est faite dans les quinze secondes qui ont suivi la dose de charge et a permis le retour d'une pression artérielle détectable et d'une fréquence cardiaque à 90 pulsations par minute⁴. D'autres auteurs ont par la suite rapporté qu'une émulsion lipidique a permis de renverser une asystolie induite par des doses élevées de ropivacaïne ayant entraîné, entre autres, des convulsions et des extrasystoles ventriculaires⁵. Son efficacité est aussi rapportée lors d'intoxications n'ayant pas mené à un arrêt cardiaque, comme lorsqu'un patient a développé des convulsions et un collapsus cardiovasculaire secondaire à l'administration de levobupivacaïne⁶.

Au total, 39 cas cliniques rapportent l'usage d'émulsions lipidiques comme antidote lors d'intoxications aux anesthésiques locaux (AL), et seulement 16 parmi ceux-ci ont été publiés³. Elles permettraient la normalisation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, du complexe QRS ainsi que la conversion de la torsade de pointes, de la fibrillation ventriculaire et de l'asystolie en rythme sinusal³.

À la suite des résultats encourageants obtenus lors d'intoxications aux AL, les émulsions lipidiques ont été étudiées sur les animaux lors d'intoxications à d'autres agents³. La première utilisation du genre chez l'humain a été réalisée chez une jeune femme de dix-sept ans ayant fait un arrêt cardiaque de 70 minutes réfractaire aux

mesures de réanimation standard après l'ingestion volontaire de bupropion, de lamotrigine et d'amphétamines⁷. Moins d'une minute après l'administration de 100 mL d'émulsion lipidique, les signes vitaux et la circulation se sont rétablis⁷. L'efficacité a aussi été rapportée lors d'un coma qui faisait suite à une intoxication à la sertraline, à la quétiapine et aux benzodiazépines, lors de convulsions associées à une intoxication à des antidépresseurs tricycliques, lors d'hypotension réfractaire due au vérapamil à libération prolongée, à l'aténolol ou à leur association et lors de torsade de pointes secondaire à l'halopéridol^{3,8,9}.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action par lequel les émulsions lipidiques peuvent renverser une intoxication aux anesthésiques locaux ou à d'autres molécules n'est pas encore clairement connu et pourrait varier d'une toxine à l'autre^{1,10}. Cependant, trois principales hypothèses sont avancées :

Augmentation du compartiment plasmatique lipidique

La toxine liposoluble est extraite du compartiment plasmatique aqueux et des tissus pour être solubilisée favorablement dans l'émulsion lipidique^{1-3,8-10}. Une forte liaison aux lipides empêche la toxine d'atteindre son tissu cible ou la déplace littéralement de son site d'action pour en diminuer la biodisponibilité^{1-3,8-10}. Les molécules ayant un coefficient de partage octanol/eau élevé, comme la bupivacaïne ou le bupropion, seraient alors celles qui pourraient bénéficier davantage de cet antidote^{1-3,8-10}.

Modulation du métabolisme du myocarde

Les acides gras sont le substrat énergétique préférentiel du cœur au repos alors que, dans la mitochondrie, leur oxydation fournit 90 % de l'énergie nécessaire à la contraction cardiaque^{1,2,9-11}. L'administration d'une émulsion lipidique lors d'intoxication aux AL semble particulièrement indiquée, étant donné que les AL, comme la bupivacaïne, affectent l'apport énergétique au myocarde en inhibant le transport et l'oxydation des acides gras^{1,2,9-11}.

France Dion, B.Pharm., M.Sc. est pharmacienne à l'Hôpital Hôtel-Dieu du Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Action sur les canaux ioniques

En intoxication, le blocage des canaux sodiques et calciques peut causer des troubles du rythme et une dépression myocardique, puisqu'ils sont essentiels à la génération et à la propagation des potentiels d'action à l'origine de la contraction cardiaque^{1,2,9}. Les acides oléiques et linoléiques, constituants des préparations d'émulsions lipidiques, activent les canaux calciques de façon importante et rapide (deux minutes pour l'acide oléique)^{1,2,9}. Ils sont associés à une augmentation du calcium cytosolique et à une amélioration de la performance myocardique^{1,2,9}.

Indication

Il est encore prématuré de considérer cet agent comme traitement de première intention lors d'intoxication par manque du recul nécessaire pour juger de son efficacité réelle et de son innocuité¹⁰. Son utilisation devrait alors être réservée aux patients ne répondant pas aux manœuvres standards de réanimation^{1,12}. À ce jour, la littérature médicale appuie son utilisation dans les cas suivants :

1. Perte de conscience avec ou sans convulsions, collapsus cardiovasculaire ou arrêt cardiaque causé par un AL, comme la bupivacaïne, la mépivacaïne, la prilocaïne, la ropivacaïne ou la lidocaïne. Le traitement devrait être entrepris dès le début de la réanimation^{1,12}. Cette utilisation est appuyée entre autres par les lignes directrices de l'American Society of Critical Care Anesthesiologists & The American Society of Anesthesiologists, Committee on Critical Care Medicine et par les lignes directrices de l'Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland auxquelles souscrit l'Australian and New Zealand College of Anaesthetists^{13,14}.
2. En tant que solution de secours, après que les mesures standards ont échoué, lors d'astolie provoquée par une intoxication à des bloqueurs des canaux sodiques ou à des médicaments liposolubles, comme le vérapamil, le propranolol, l'aténolol, le carvedilol, le bupropion, la clomipramine, la quétiapine, l'amlodipine, l'amitryptiline, la doxépine, la carbamazépine, la chlorpromazine ou la lamotrigine^{3,7,12}.

Mode d'administration

Plusieurs émulsions lipidiques ont été utilisées dans les différents rapports de cas. À l'heure actuelle, on ne peut faire aucune recommandation sur le type d'émulsion à privilégier, mais on favorise l'usage de concentrations de 20 %. Des régimes posologiques très variés ont été utilisés pour traiter différentes intoxications.

On rapporte des doses de charge variant entre 1 et 3 mL/kg et des perfusions de maintien allant de 0,2 à 0,5 mL/kg/min utilisées pendant une durée variant entre

15 minutes et 6 heures^{3,10,11}. On propose le recours à une dose maximale totale de 8 mL/kg au-delà de laquelle l'efficacité additionnelle serait minime^{1,11}. À la lumière des connaissances actuelles, on peut recommander la posologie suivante^{1-3,11-14} :

- Dose de charge : 1,5 mL/kg en 1 minute;
- Perfusion de maintien : 0,25 à 0,5 mL/kg/min pendant 30 à 60 minutes;
- Répéter le bolus une à deux fois toutes les 5 minutes au besoin si l'astolie persiste.

Précautions

Une allergie croisée est possible avec les œufs et le soya¹². Seuls trois types d'événements indésirables ont été rapportés lors de l'usage d'émulsions lipidiques en tant qu'antidote : une augmentation de l'amylase sérique sans signes de pancréatite, une interférence avec le bilan lipidique et une hématurie probablement sans lien avec l'émulsion lipidique^{3,8}.

Il semblerait possible que le compartiment plasmatique lipidique puisse augmenter l'absorption du toxique liposoluble par le tube digestif ou diminuer l'efficacité des agents donnés en concomitance lors de la réanimation^{1,12}. Par contre, dans la plupart des cas rapportés, on avait administré certains agents, comme l'atropine, le calcium, le bicarbonate, l'insuline ou le flumazénil³. Notons que l'on ne doit pas utiliser le propofol pour remplacer des émulsions lipidiques⁸.

Conclusion

Aucune étude portant sur l'humain n'appuie l'efficacité et la sécurité des émulsions lipidiques comme antidote. Par contre, plusieurs rapports de cas mentionnent leur utilisation principalement lors d'intoxication par les anesthésiques locaux. Leur administration ne doit en aucun cas retarder les manœuvres de réanimation standards. Les émulsions lipidiques peuvent aussi être envisagées en tant que solution de secours lors d'arrêt cardiaque secondaire à une intoxication par un médicament liposoluble.

Pour toute correspondance :

France Dion

Hôpital Hôtel-Dieu du CHUM

Département de pharmacie

3840, rue Saint-Urbain

Montréal (Québec) H2W 1T8

Téléphone : 514 890-8000, poste 14072

Télécopieur : 514 412-7205

Courriel : france.fd.dion.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Centre de toxicologie, Institut national de santé publique du Québec et Centre antipoison du Québec. Mise à jour sur les antidotes et sur leur stockage en établissement de santé. Bulletin d'information toxicologique 2007;23:1-7.

2. Cottrel M, Nguyen BV, Guilloüët M, Deredec R, Pondaven E, L'Azou D et coll. Les émulsions lipidiques dans les intoxications aux stabilisants de membrane. *Réanimation* 2008;17:670-5.
3. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *ClinToxicol (Phila)* 2010;48:1-27
4. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20 % lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-8.
5. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006;61:800-1.
6. Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman JG, Bedford NM. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* 2007;62:516-8.
7. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB et coll. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008;51:412-5.
8. Leskiw U, Weinberg GL. Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really lifesaving? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:667-71.
9. Turner-Lawrence DE, Kerns Li W. Intravenous Fat Emulsion: A Potential Novel Antidote. *J Med Toxicol* 2008;4:109-14.
10. Corman SL, Skledar SJ. Use of lipid emulsion to reverse local anesthetic-induced toxicity. *Ann Pharmacother* 2007;41:1873-7.
11. Weinberg G. Lipid Rescue: resuscitation for cardiac toxicity. [en ligne] <http://www.lipidrescue.org> (site visité le 21 juillet 2011).
12. Bailey B, Blais R, Gaudreault P, Gosselin S, Laliberté M. Les antidotes en toxicologie d'urgence. 3e éd, Québec : Centre antipoison du Québec; 2009 p. 68-71.
13. Gabrielli A, O'Connor MF, Maccioli GA pour The American Society of Critical Care Anesthesiologists & The American Society of Anesthesiologists, Committee on Critical Care Medicine. Anesthesia Advanced Circulatory Life Support. [en ligne] <http://www.asahq.org/For-Members/Publications-and-Research/~media/For%20Members/Publications/Other/Anesthesiology-CentricACLS.ashx> (site visité le 21 juillet 2011).
14. The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland. Guidelines for the Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity. [en ligne] <http://www.aagbi.org/publications/guidelines/docs/latotoxicity07.pdf> (site visité le 21 juillet 2011).

FORMATION CONTINUE

16 mars 2012 — 27e journée annuelle de pharmacothérapie du Centre d'information pharmaceutique de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

• Lieu : Hôtel Sheraton Laval • Renseignements : Louise Pepin, tél. : 514 338-2213 ou www.infocip.com



9 et 10 février 2012 — Journées de formation « Interaction Pharmacien-Pharmaco-PharmaWeb »

• Lieu : Hôtel Classique, Sainte-Foy • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



20 et 22 mars 2012 — Soirées de formation et développement « Insuffisance cardiaque »

• Lieu : 20 mars, Québec – 22 mars, 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.



17 et 18 mai 2012 — Journées de formation « Médecine interne »

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



31 mai, 1^{er} et 2 juin 2012 — Congrès annuel « Maîtres à bord »

• Lieu : Hôtel Universel, Rivière-du-Loup • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org



5 et 7 juin 2012 — Soirées de formation et développement « Maladie inflammatoire intestinale »

• Lieu : 5 juin, Québec – 7 juin, 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.



20 et 21 septembre 2012 — Journées de formation et développement « Activité de surveillance des antimicrobiens »

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

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



25 et 27 septembre 2012 — Soirées de formation et développement « Maladie inflammatoire intestinale »

• Lieu : 25 septembre, Québec – 27 septembre, 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.



17 au 19 octobre 2012 — Séminaire administratif

• Lieu : Manoir des sables, Orford • Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776 ou www.apesquebec.org

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. Vrai ou faux. L'utilisation de l'algorithme *Good Palliative-Geriatric Practice* pour l'arrêt des médicaments a entraîné, chez des personnes âgées, fragiles et demeurant à domicile, une réduction de la mortalité, des transferts en soins aigus et une diminution des coûts.
 - a. Vrai
 - b. Faux
2. Quelle serait la meilleure approche pour évaluer l'utilisation appropriée des médicaments en gériatrie?
 - a. Algorithme *Good Palliative-Geriatric Practice*
 - b. Critères de Beers
 - c. Critères STOP et START
 - d. Approche des soins pharmaceutiques

PHARMACOTHÉRAPIE

3. Vrai ou faux ? Le bicarbonate de sodium est bénéfique pour prévenir la néphropathie secondaire aux produits de contraste (NPC) chez les patients ayant subi une intervention coronarienne percutanée d'urgence.
 - a. Faux
 - b. Vrai
4. Quel énoncé est VRAI ?
 - a. La définition de la NPC est bien établie et est commune à toutes les études
 - b. La NPC semble plus fréquente chez les hommes âgés de plus de 50 ans
 - c. Aucune étude spécifique n'a été effectuée sur l'utilisation de bicarbonate de sodium pour les patients diabétiques
 - d. La NPC peut être traitée avec du mannitol après un examen comportant un agent de contraste
5. Laquelle des caractéristiques ne constitue pas un facteur de risque de NPC ?
 - a. Infarctus du myocarde
 - b. Anémie
 - c. Déshydratation
 - d. Chirurgie récente
6. Lequel des énoncés est FAUX ?
 - a. La NPC présente peu ou ne présente pas de symptômes autres qu'une augmentation de la créatinine
 - b. Le diabète de type II est un facteur de risque de NPC
 - c. L'hydratation orale dans le but de prévenir une NPC peut être utilisée sans restriction pour tous les patients
 - d. La diurèse forcée n'a pas démontré d'effets bénéfiques pour prévenir la NPC

CAS CLINIQUE EN DIRECT DE L'UNITÉ

7. L'interaction entre la chloroquine et la lévothyroxine se ferait par :
 - a. La diminution de l'absorption de cette dernière, et la prise des deux médicaments devrait être espacée d'au moins six heures
 - b. Une augmentation du métabolisme de la chloroquine, diminuant ainsi son efficacité antipaludéenne
 - c. La formation de complexes non absorbés, diminuant l'absorption des deux médicaments
 - d. Une diminution de la conversion périphérique de T4 en T3, nécessitant une augmentation de la dose de maintien de lévothyroxine
8. Lequel des énoncés suivants est VRAI :
 - a. Tout comme la chloroquine, la quinine est rapportée dans la littérature médicale pour interagir avec la lévothyroxine
 - b. La chloroquine ne devrait pas être prescrite à toute personne prenant de la lévothyroxine
 - c. Plus d'une dizaine de cas d'interactions entre la chloroquine et la lévothyroxine sont rapportés dans la littérature médicale
 - d. L'amiodarone, le propranolol, le propylthiouracil et la dexaméthasone sont des médicaments pouvant interagir avec la lévothyroxine de la même manière qu'avec la chloroquine
9. Lequel des énoncés suivants est FAUX :
 - a. Les symptômes d'hypothyroïdie varient grandement selon l'âge d'apparition, la gravité et la durée de la déficience en hormone thyroïdienne
 - b. Il est inutile de vérifier le taux de T3 lorsque le taux de TSH est élevé et que le taux de T4 est normal
 - c. Une dysfonction thyroïdienne peut altérer le bilan hépatique portant sur l'AST, l'ALT, le LDH et la CK
 - d. Certains médicaments sont reconnus pour diminuer la production périphérique de T3 par une inhibition de la conversion de T4 en T3, comme l'amiodarone, les glucocorticoïdes, le propylthiouracil et le propranolol

AU CENTRE DE L'INFORMATION

10. Une des affirmations suivantes est FAUSSE, laquelle?
 - a. Selon l'Institut national de santé publique du Québec, les établissements de santé devraient conserver les émulsions lipidiques de façon à les rendre disponibles en moins de 30 minutes en cas d'intoxication aux anesthésiques locaux
 - b. L'administration d'une émulsion lipidique à une dose supérieure à 8 mL/kg ne semble pas associée à des avantages supplémentaires lors d'une intoxication aux anesthésiques locaux
 - c. L'utilisation des émulsions lipidiques devrait être envisagée dès que l'on soupçonne une intoxication aux anesthésiques locaux, avant même d'entreprendre les manœuvres standards de réanimation
 - d. Le propofol ne doit pas être administré en remplacement des émulsions lipidiques dans un contexte d'intoxication aux anesthésiques locaux

Veuillez noter que le questionnaire sera disponible en ligne et à l'A.P.E.S. jusqu'au 31 mars 2012 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 4 (Octobre-Novembre-Décembre 2011)

Type : Autoapprentissage (publication électronique)

Date(s) : Du 1^{er} janvier au 31 mars 2012

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

Noircir les cases appropriées										
1	A ☐	B ☐				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

Médicaments obtenus par le Programme d'accès spécial de Santé Canada dans les CHU du Québec – Analyse descriptive du programme de gestion thérapeutique des médicaments

Élaine Pelletier¹, B.Pharm., M. Sc.
Benoît Cossette², B.Pharm., M. Sc.
Céline Dupont³, B.Pharm., M. Sc.
Nathalie Marcotte⁴, B. Pharm., M. Sc.
Marie-Claude Michel⁴, B. Pharm., M. Sc.
France Varin⁵, B. Pharm., M. Sc.
Louise Deschênes⁴, M.D.
Paul Farand², M.D.
Daniel Froment⁵, M.D.
Pierre Gaudreault¹, M.D..
Raghu Rajan³, M.D.

1 Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
(CHU Sainte-Justine)

2 Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

3 Centre hospitalier universitaire de Santé McGill (CUSM)

4 Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

5 Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM)

1 à 5 : Programme de gestion thérapeutique des médicaments
(PGTM)

Introduction : Les CHU du Québec ont souvent recours aux médicaments autorisés par le Programme d'accès spécial (« médicaments-PAS »). En effet, plusieurs patients de ces centres présentent des pathologies rares, complexes ou réfractaires aux médicaments classiques disponibles sur le marché canadien. Santé Canada a publié une nouvelle version de sa ligne directrice définissant les principes et les pratiques d'utilisation en 2008.

La description de l'utilisation des médicaments-PAS au sein des CHU permet de détailler un profil global et d'évaluer dans quelle mesure sont appliquées les modalités de gestion proposées par Santé Canada.

Objectifs : Décrire le profil global des médicaments-PAS et la conformité des CHU aux modalités de gestion proposées par Santé Canada.

Méthodologie : Identification rétrospective de tout médicament-PAS utilisé au cours de l'année 2008-2009. Échantillonnage pour définir les principales caractéristiques et mesurer la conformité à cinq critères de gestion et de suivi.

Résultats : Le profil met en évidence la diversité, la répartition et l'importance des médicaments-PAS utilisés. Ces médicaments font l'objet d'environ 12000 ordonnances pour l'année, représentent 10,4M\$ soit 7,5 % du budget annuel global de médicaments des CHU et correspondent à plus de 140 dénominations communes. La fréquence de prescription et les coûts ont été mesurés. La conformité aux critères s'est révélée très variable. Des observations qualitatives intéressantes et des lacunes ont été identifiées à plusieurs étapes du circuit de ces médicaments.

Conclusion : Les CHU doivent améliorer l'encadrement de l'utilisation des médicaments-PAS, notamment la documentation et l'archivage, la surveillance clinique et le financement.

Incidence des événements thromboemboliques post-prothèse de genou à l'Hôpital St-François d'Assise, CHUQ

Sylvie Plante¹, B.Pharm., M.Sc
Dominique Fréchette¹, B.Pharm., M.Sc
Jean Lefebvre², B.Pharm., M.Sc, Ph.D

1 Hôpital St-François d'Assise (HSFA), Centre Hospitalier
Universitaire de Québec (CHUQ)

2 Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec

Introduction : La survenue d'événements thromboemboliques (ETE) à la suite de la pose d'une prothèse du genou (PTG) est une complication connue. En présence d'une thromboprophylaxie, l'incidence d'ETE uniquement symptomatique varie de 0,6 % à 5,7 %. Plus spécifiquement, les thromboses veineuses profondes (TVP) proximales sont de l'ordre de 0,33 % à 2,1 % et les embolies pulmonaires (EP) de 0 % à 1 %. La perception par les pharmaciens travaillant en orthopédie d'une incidence accrue d'ETE a mené à la réalisation de l'étude.

Objectif : Valider l'incidence d'ETE à HSFA et l'analyser en fonction des facteurs de risques thromboemboliques connus.

Méthodologie : Étude rétrospective réalisée à partir des dossiers médicaux couvrant la période du 1^{er} mai 2008 au 30 avril 2010. Tous les patients hospitalisés pour une PTG élective et recevant de la daltéparine à dose prophylactique pendant 14 jours ont été inclus.

Résultats : L'analyse de 246 dossiers a été effectuée. Quinze pour cent (15 %) des patients ont présenté un ETE, soit 2 % une thrombose veineuse superficielle, 11 % une TVP distale, 2 % une TVP proximale et 0,9 % une EP. Trente-cinq pourcent (35 %) des patients ont eu une investigation d'ETE. Le délai d'introduction de la daltéparine après la chirurgie (12 heures *versus* 24 heures et plus) influence significativement le taux d'ETE (< 0,001).

Conclusion : Une incidence plus élevée d'ETE est retrouvée à HSFA. Une proportion importante de patients a été investiguée, ce qui pourrait mener à la détection d'ETE asymptomatiques. Un début plus précoce de la thromboprophylaxie devrait être envisagé. Le risque de saignement (non évalué dans cette étude) devra alors être considéré.

Évaluation de la qualité de l'acte : clinique d'anticoagulation ambulatoire gérée par les pharmaciens

Julie Méthot^{1,2}, M.Sc., Ph.D.

1 Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec

2 Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec

Introduction : Depuis février 1998, les pharmaciens de notre institut ont mis sur pied un programme de suivi à domicile de l'anticoagulation en phase aiguë. Ce projet s'inscrit dans un processus d'évaluation de la qualité de l'acte, nous voulions évaluer ce programme.

Objectif : L'objectif était de décrire les caractéristiques cliniques de la clientèle suivie au sein du programme ainsi que de décrire les paramètres liés à l'anticoagulation.

Méthodologie : Une étude descriptive rétrospective a été réalisée à l'été 2011. Les patients référés à la clinique ambulatoire d'anticoagulation suivis par les pharmaciens ont été inclus. Une fraction d'échantillonnage d'un dossier sur 50 a été utilisée pour sélectionner un échantillon probabiliste incluant 100 patients suivis du 1^{er} janvier 2011 au 31 mars 2011.

Résultats : Les résultats obtenus démontrent que la principale raison d'anticoagulation était la fibrillation auriculaire, suivi de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire. Les types de dossiers suivis incluaient : amorce d'une anticoagulation à la warfarine associée à une héparine de faible poids moléculaire (68 %), corridor de sécurité (suivi unique de

la warfarine) (21 %) ou désanticoagulation (11 %). Les sujets suivis étaient âgés de 70 ans $\pm$ 12. Le nombre moyen de ratio normalisé international (RNI) analysé par sujet était de 11 $\pm$ 9. La durée moyenne de suivi des patients par les pharmaciens était de 30 jours $\pm$ 16.

Conclusions : Les résultats démontrent que la clientèle suivie est relativement âgée. La durée moyenne du suivi est plus élevée comparativement aux objectifs initialement prévus.

Usage optimal et médicaments obtenus par le Programme d'accès spécial : le cas de l'étomidate en pédiatrie

Jean-François Bussi res^{1,2}, B. Pharm., M. Sc., M.B.A., F.C.S.H.P
Guillaume H bert¹, Interne en pharmacie
Christopher Marquis¹, B. Pharm., M. Sc.

1 Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique
pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal

2 Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

Introduction : L tomidate est un agent indiqué pour l'induction en anesthésie générale et le soutien à d'autres agents anesthésiques en maintien lors de procédures. Disponible aux  tats-Unis depuis 1983, il n'est pas commercialisé au Canada.

Objectif :  valuer de façon rétrospective la conformité de l'utilisation de l tomidate à la règle d'utilisation locale.

Méthodologie :   partir des étiquettes nominales complétées par le personnel soignant pour la documentation des doses administrées, un dossier sur deux a été consulté de décembre 2008 à juillet 2010. Des données de conformité relatives au prescripteur, à l'indication, à la dose et au suivi ont été recueillies.

Résultats : Les patients étaient âgés en moyenne de 7,2 $\pm$ 7,3 ans et pesaient 27 $\pm$ 26 kg. Cent pour cent des ordonnances étaient conformes quant au prescripteur et 93% des ordonnances étaient conformes quant à l'indication (intubation rapide d'urgence (n = 6) et induction (n = 22), concernant les patients hémodynamiquement instables). Soixante-dix-sept pour cent des patients inclus avaient une cardiopathie. La dose moyenne utilisée était de 0,297 $\pm$ 0,049 mg/kg en intubation rapide d'urgence (93% des doses conformes à $\pm$ 20% de la dose recommandée localement soit 0,3 mg/kg) et de 0,267 $\pm$ 0,046 en induction (96% des doses conformes à $\pm$ 0% de la dose recommandée localement soit 0,2-0,3 mg/kg). La cortisolémie a été monitorée seulement chez un patient, et on a eu recours à des corticost ro ides pour quatre patients.

Conclusion : Un niveau élevé de conformité de l'utilisation de l tomidate à la règle d'utilisation locale était observé. Il y avait des difficultés administratives à recenser toutes les doses administrées d'un médicament obtenu par le programme d'accès spécial.

Étude comparative des organismes d'agrément en Europe, aux États-Unis et au Canada

Isabelle Barthélémy¹, interne en pharmacie
Lionel Brisseau¹, interne en pharmacie
Jordane Alemanni¹, interne en pharmacie
Régis Vaillancourt², B. Pharm., Pharm.D. F.C.S.H.P
Jean-François Bussi  res^{1,3}, B. Pharm., M. Sc., M.B.A., F.C.S.H.P

1 Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique
pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal

2 Département de pharmacie, Children Hospital of Eastern Ontario

3 Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

Introduction : Depuis la publication de la norme sur la gestion des médicaments par Agrément Canada en 2008, les pharmaciens sont davantage interpellés par les activités d'évaluation. Une bonne compréhension des organismes d'agrément des établissements de santé à l'échelle internationale peut être utile à l'évolution optimale du circuit du médicament.

Objectif : L'objectif de cette étude descriptive était de comparer les organismes d'agrément au Canada, aux   tats-Unis et en Europe.

Méthodologie : L'enquête du Belgian Health Care Knowledge Centre (2008) présentait un état des lieux des organismes d'agrément en Europe. Nous avons consulté les sites web des deux principaux organismes nord-américains afin de recenser les éléments comparatifs et de faire ressortir les similitudes et différences.

Résultats : L'enquête comportait 65 questions regroupées en cinq thématiques (c.-  -d. *policy, governance, methods, funding mechanisms, evaluation*). Il en ressort que 52 % des pays européens avaient un ou plusieurs organismes d'agrément et 7 % en planifiaient la mise en place. La consultation internet de Joint Commission et Agrément Canada a permis de répondre à 26 des 65 questions. Plusieurs pays européens ont développé un cadre d'agrément basé sur les expériences américaines et canadiennes. Si le processus est obligatoire dans sept pays européens, il demeure volontaire au Canada sauf au Québec. Au moins deux pays (UK,   UA) n'annoncent pas forcément leur visite. Au moins huit pays européens et les   UA rendent public les rapports d'agrément contrairement à l'organisme canadien.

Conclusion : Il existe de nombreuses différences entre les organismes d'agrément en Europe et en Amérique du Nord.

Hierarchisation des activités pharmaceutiques : simulation auprès de leaders en pharmacie

Sophie Renet¹, interne en pharmacie
Kevin Hall, B. Pharm., Pharm. D
Jean-François Bussi  res^{1,2}, B. Pharm., M. Sc., M.B.A., F.C.S.H.P

1 Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique
pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal

2 Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

Introduction : Il existe peu de données démontrant le processus décisionnel utilisé par les pharmaciens pour prioriser des activités pharmaceutiques.

Objectif :   valuer le niveau de hiérarchisation des activités accordé par les leaders dans le cadre d'une simulation et identifier et hiérarchiser les facteurs d'influence sur le processus décisionnel individuellement et en équipe.

Méthodologie :   tude descriptive/transversale à partir d'un jeu simulé de 32 activités (142 étiquettes). Une étiquette permet de déterminer un niveau de couverture des besoins ou des patients. Les leaders étaient répartis par équipes (4 à 6). Chaque équipe représentait l'équipe de gestion d'un département de pharmacie devant hiérarchiser les activités et leur niveau de couverture. Individuellement et par équipe, les participants devaient hiérarchiser par ordre décroissant les facteurs d'influence sur le processus.

Résultats : Trente et un (31) leaders en pharmacie répartis en six équipes. Le poids relatif moyen de chacun des domaines était de 35 % pour les activités cliniques, de 29 % pour les activités de distribution, de 19 % pour les activités de gestion, de 11 % pour l'enseignement et de 6 % pour la recherche. Les équipes ont sélectionné de 23 à 28 des activités proposées. Les facteurs identifiés en équipe comme ayant le plus influencé le processus décisionnel étaient la volonté de respecter le cadre législatif ou normatif (né 1), la perception de l'impact favorable des activités sur les résultats de santé (né 2) et sur la prestation sécuritaire de soins (né 3) ainsi que la dynamique départementale favorable (né 4).

Conclusion :    notre connaissance, il s'agit de la première simulation de hiérarchisation des activités pharmaceutiques au Québec.

Hierarchisation des programmes de soins avec présence décentralisée de pharmaciens: technique delphi auprès de chefs pharmaciens

Lionel Brisseau¹, interne en pharmacie
Jean-François Bussi res^{1,2}, B. Pharm., M. Sc., M.B.A., F.C.S.H.P.
Denis Bois³, B. Pharm. M.Sc.
Marc Vall  ⁴, B. Pharm. M.Sc.
Marie-Claude Racine⁵, B.Pharm., M.Sc.
André Bonnici⁶, B. Pharm., M.Sc.

1 Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal

2 Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

3 Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal

4 Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke,

5 Centre hospitalier universitaire de Québec, Québec

6 Centre universitaire de santé McGill, Montréal

Introduction : Le contexte économique et la pénurie de pharmaciens obligent les décideurs à faire des choix.

Objectif :   tablir une priorisation consensuelle des programmes de soins selon l'impact perçu de la présence de pharmaciens décentralisés.

Méthodologie : Cinq chefs de département de pharmacie de CHU ont été exposés aux données canadiennes publiées et aux preuves de l'impact de la présence décentralisée de pharmaciens dans les programmes de soins. Dans une démarche structurée (technique Delphi), chacun a coté individuellement sa perception de l'impact des pharmaciens décentralisés par programme selon trois critères (c.-  -d. résultats de santé, coûts et risque d'erreurs) et attribué un rang à chaque programme en fonction de l'impact pressenti.    partir de ces cota-tions et consensus, il a été convenu du rang final de ces programmes ambulatoires et hospitalisés.

Résultats : En moyenne, 36 % et 53 % des programmes de soins ambulatoires (n = 17) et hospitaliers (n = 18) bénéficient de pharmaciens décentralisés. Nous avons recensé des données probantes « suffisantes » pour 40 % de ces programmes.    l'issue de la démarche, le classement proposé par les répondants obtient une bonne corrélation (0,760 ambulatoire; 0,796 hospitalisation) avec celui de l'enquête canadienne. Cependant, un tel classement ne permet pas d'établir le nombre minimal de programmes à couvrir.

Conclusion : Il s'agit de la première étude explorant la hiérarchisation des programmes de soins avec présence décentralisée de pharmaciens.

  valuation de l'implantation de cabinets décentralisés en établissement de santé

Lionel Brisseau¹, interne en pharmacie
Jean-François Bussi res^{1,2}, B. Pharm., M. Sc., M.B.A., F.C.S.H.P.
Denis Lebel¹, B.Pharm., M. Sc., F.C.S.H.P.
Suzanne Atkinson¹, B.Pharm., M. Sc.,
Michel Lemay¹, M.Sc.

1 Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal

2 Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

Introduction : Peu de données existent sur l'utilisation et les retombées des cabinets automatisés décentralisés (CAD) en établissements de santé.

Objectif : L'objectif principal du projet était d'évaluer la conformité (globale et pour chaque processus du circuit du médicament)    la suite de l'implantation des CAD.

Méthodologie : Sept stations CAD ont été implantées en 2009-2010. La conformité de nos pratiques a été évaluée à partir des lignes directrices portant sur l'utilisation sécuritaire des CAD de l'Institute for Safe Medication Practice (ISMP) et de son outil d'auto-évaluation. La conformité de la pratique a été évaluée par consensus par l'équipe d'implantation à 30 jours et à 120 jours après l'implantation, et l'analyse portait sur les étapes de réapprovisionnement, de planification, de préparation et d'enregistrement des doses.

Résultats : Le profil de conformité globale est passé de 66 % [35 %-93 %] à 74 % [66 %-100 %] en trois mois. La conformité de du processus de formation du personnel (de 35 %    70 %) et de la gestion des retours de médicaments (de 80 % à 100 %) montrent une excellente amélioration. Parmi les critères de non-conformité révélés par l'évaluation, notons au niveau technologique, l'affichage inadéquat des allergies des patients et, au niveau organisationnel, l'absence de restriction des accès par usager en fonction de l'unité de soins.

Conclusion : Cette faible amélioration observée sur trois mois s'expliquait par des écarts technologiques requérant des changements sur le produit. Les difficultés étaient souvent corrélées aux spécificités du contexte de soins pédiatriques. L'utilisation des lignes directrices a permis de cibler les écarts et d'orienter nos actions, dans l'optique de réduire les erreurs médicamenteuses.

Audits en soutien à la préparation d'une visite d'Agrément Canada

Estelle Huet¹, résidente en pharmacie
Suzanne Atkinson¹, B.Pharm., M.Sc.
Louis Rocheleau¹, MA
Jean-François Bussi res^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P.

1 *CHU Sainte Justine, Montréal*

2 *Faculté de pharmacie, université de Montréal*

Introduction : La préparation à la visite d'agrément nécessite un investissement important en ressources humaines et en coordination compte tenu de l'étendue de la pratique pharmaceutique et du circuit du médicament dans un établissement de santé. Pour satisfaire aux exigences de la norme sur la gestion des médicaments et notamment pour les pratiques organisationnelles requises, le pharmacien doit réaliser des audits. Ces audits permettent l'identification des écarts et l'évaluation de l'impact des mesures correctrices proposées.

Objectif : Décrire une démarche pratique d'audits en soutien à la préparation d'une visite d'Agrément Canada.

Méthodologie :   partir du rapport d'auto-évaluation, un plan d'amélioration de la qualité a été établi selon le modèle suivant :  quipe, numéro et libellé du critère, priorité, interprétation (c.- -d. non-conformité, conformité partielle, personnel mal informé, critère non explicite), parties prenantes,

actions correctives proposées, responsable, échéancier, progression, explication des écarts, audits proposés, actions correctives identifiées lors de la précédente visite.

Résultats : Vingt-sept audits ont été réalisés en mars 2011 pour un total d'environ 80 heures d'observation, d'analyse et de rédaction par deux résidents en pharmacie, un assistant technique en pharmacie et dix cadres-conseils infirmiers. Pour chaque audit, nous avons utilisé le gabarit de la méthode scientifique, soit objectif et description, méthode, résultats, discussion, limites.

Conclusion : Il existe peu de données sur la réalisation d'audits en soutien à la préparation d'une visite d'agrément. Dans plusieurs cas, on note des écarts par rapport aux critères formulés. Les résultats des audits seront utilisés afin d'établir un plan d'intervention avant la visite d'agrément.

Mise en œuvre du plan d'indexation du *Pharmactuel* dans Medline

Julie M thot^{1,2}, M.Sc., Ph.D.
Roxane Therrien³, B.Pharm., M.Sc.,
Marie-Claude Poulin⁴, B.Pharm., M.Sc.
Louise Mallet^{5,6}, B.Sc.Pharm., Pharm.D., CGP

1 *Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec*

2 *Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec*

3 *CHU Ste-Justine, Montréal*

4 *Ordre des pharmaciens du Québec, Montréal*

5 *Centre universitaire de santé McGill, Montréal*

6 *Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal*

Introduction : L'indexation dans Medline constitue un objectif du comité de rédaction du *Pharmactuel* qui permettrait une reconnaissance scientifique la revue.

Objectif : Décrire les étapes de mise en œuvre du plan d'indexation de la revue menant au dépôt du dossier d'indexation dans Medline par le comité de rédaction.

Méthodologie : En 2007, la rédactrice en chef adjointe a été nommée responsable du dossier d'indexation dans Medline.

Résultats : La première étape de mise en œuvre a été de placer l'éditorial sous la responsabilité de la rédactrice en chef. Une seconde étape fut la visite auprès d'un rédacteur en chef américain ayant récemment vécu le processus d'indexation dans Medline pour s'en inspirer. Un comité consultatif incluant quatre représentants de la francophonie hors Québec (France

(2), Suisse et Belgique) a été créé pour intégrer un volet international à la revue. Un processus de révision par les pairs a aussi été mis en place. La structure et le fonctionnement du comité de rédaction ont été revus. Les recommandations aux auteurs ont été modifiées. La licence de publication a été mise à jour et l'obligation de signer une déclaration de conflit d'intérêts a été ajoutée au processus de publication. Finalement, un logiciel de soumission et de révision des articles en ligne a été déployé afin de permettre une saine gestion des articles soumis.

Conclusion : Toutes les étapes du plan d'indexation ont été complétées. Le dossier pour l'indexation de la revue dans Medline a été déposé le 1 r avril dernier. L'appui de l'A.P.E.S. dans la réalisation de ce projet fut inconditionnel.

Julie Méthot et Louise Mallet sont respectivement rédactrice en chef et rédactrice en chef adjointe du *Pharmactuel*. Louise Mallet était aussi responsable du dossier d'indexation dans Medline. Tous les auteurs ont été membres du sous-comité d'indexation du *Pharmactuel*.

Mécanismes pharmacologiques comme facteurs modifiables de la prescription de *SITTERS*

Ariane Lessard¹, B. Pharm., M.Sc.
Anne-Marie Charbonneau¹, B. Pharm., M.Sc.
Jessica Fluet², B. Pharm., M.Sc.
Christian Rochefort³, Ph.D.
Robyn Tamblyn^{3,4}, Ph.D.
Louise Mallet^{1,5} B.Sc.Pharm., Pharm.D.

1 Département de pharmacie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal

2 Département de pharmacie, CSSS de Rouyn-Noranda au CHRN

3 Groupe de recherche en informatique de la santé, Université McGill, Montréal

4 Département d'épidémiologie et de biostatistiques, Université McGill, Montréal

5 Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

Introduction : L'usage de médicaments psychotropes a été identifié comme un facteur de risque lié à l'utilisation de sitters, mais les mécanismes pharmacologiques expliquant cette association sont inconnus.

Objectifs : Décrire les associations entre trois mécanismes pharmacologiques potentiellement modifiables (soit la charge anticholinergique, la présence de médicaments non ajustés à la fonction rénale et d'interactions médicamenteuses), et l'usage de sitters.

Méthodologie : Une étude rétrospective de type cas-témoin a été réalisée sur 286 patients, extraits d'une cohorte de patients de 65 ans et plus hospitalisés au Centre Universitaire de Santé McGill entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2010 ayant eu ou non un sitter. L'ensemble des variables significatives dans l'analyse univariée a été utilisé dans une régression logistique multivariée avec une sélection de modèles selon la stratégie pas à pas sur la fonction de vraisemblance.

Résultats : Les deux groupes avaient une moyenne d'âge et une durée de séjour à l'urgence similaire. À la suite de l'analyse multivariée, il a été démontré que pour chaque médicament avec une charge anticholinergique de niveau 1, le risque d'avoir recours à un sitter était augmenté de 40% (RC 1,4 [IC 95% 1,1-1,7], p = 0.005). L'association entre l'ajustement des médicaments en insuffisance rénale ou les interactions et la prescription de sitter n'a pu être démontrée.

Conclusion : Puisque la charge anticholinergique est un facteur prédicteur et modifiable de la prescription de sitter, l'utilisation de médicaments sans charge anticholinergique devrait être favorisée dans la population gériatrique hospitalisée.

Ce projet a été effectué au Centre universitaire de santé McGill, dans le cadre du projet de maîtrise en pratique pharmaceutique, option établissement de santé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

RÉVISEURS POUR LE VOLUME 44 – ANNÉE 2011

Remerciements aux réviseurs et aux membres du comité de rédaction pour 2011

Le *Pharmactuel* désire souligner le travail remarquable effectué par les réviseurs et le comité de rédaction au cours de l'année 2011. En effet, tous les articles du magazine ont fait l'objet d'une révision éditoriale et linguistique. De plus, les articles de quatre chroniques du *Pharmactuel*, soit Cas clinique en direct de l'unité, Évaluation critique de la documentation scientifique, Pharmacothérapie et Recherche ont bénéficié de la révision de deux pairs. Quant aux chroniques de nature clinique (Au centre de l'information; Gestion; Risque, qualité, sécurité; Votre expérience avec), elles ont fait l'objet de révision lorsque cela s'avérait nécessaire. L'expertise des réviseurs et le temps consacré aux révisions ont permis d'améliorer la qualité et le contenu des articles avant leur publication. Nous tenons également à remercier les auteurs qui ont effectué les changements demandés et ont répondu aux commentaires, parfois nombreux, des réviseurs. Leurs efforts ont été récompensés par la publication de leur article. Merci aux membres du comité de rédaction et du comité consultatif qui s'investissent pour faire du *Pharmactuel* une revue de qualité.

Benoît Allenet
Anita Ang
Marie Auclair
Marie-France Beauchesne
Luc Bergeron
Lucie Blais
Denis Bois
Anne Bouchard
Jean-François Bussièrès
Marie-Josée Boily
Julie Boisvert
Nathalie Châteauvert
Lyne Constantineau

Jean-Philippe Côté
Christian Coursol
Valérie Crépeau
Olivia Dalleur
Marie-Soleil Delisle
Annick Dufour
Isabelle Dupont
Antoine Dupuis
France Gauvin
Simon-Pierre Guay
Bertrand Guignard
Christine Hamel
Sylvie Hébert

François E. Lalonde
Marie-Sophie Lambert
Annie Lavoie
Laurent Lebeau-Charbonneau
Nathalie Letarte
Brigitte Martin
Louise Mallet
Julie Méthot
Thanh Thao Ngo
Marc Parent
Marc Perreault
Marie-Claude Poulin

Roxane Pouliot
Mounir Rhalimi
Caroline Robitaille
Yves Rousseau
Maxime Thibault
Daniel Thirion
Roxane Therrien
Eve Tonietto
Annie Viau
Eric Villeneuve
Leon Wilmotte
Ursula Winterfeld