

**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 16 Avril 2021

Section du dépôt légal

Bien prescrire, mieux prescrire pour ne pas avoir à déprescrire

James Hill^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., BCPS

¹Pharmacien, Centre intégré de santé et de services sociaux du Bas-Saint-Laurent, Hôpital régional de Rimouski, Rimouski (Québec) Canada;

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

Reçu le 14 novembre 2020; Accepté après révision le 26 janvier 2021

Il est bien connu que plusieurs médicaments peuvent être délétères lors de l'hospitalisation des personnes âgées¹. L'article présenté dans le présent numéro par Papillon-Ferland et coll. décrit le taux de prescription de sédatifs et d'antipsychotiques chez la clientèle de 75 ans et plus au Centre universitaire de santé McGill, taux rapporté à l'aide d'audits effectués annuellement durant trois ans². Ceux-ci ont été réalisés dans le cadre de *L'Approche adaptée à la personne âgée (AAPA)*. Le but de la démarche était de documenter et d'implanter des solutions afin d'améliorer l'utilisation de ces deux classes pharmacologiques. Des ordonnances pré-rédigées ont été révisées pour en retirer les sédatifs et des rencontres ont eu lieu avec les équipes interdisciplinaires. Lors du dernier audit, 21,4 % des patients de 75 ans et plus hospitalisés se sont toujours vu prescrire des sédatifs et 10,3 %, des antipsychotiques, même si les risques de ces médicaments chez la clientèle gériatrique sont bien connus.

L'AAPA, publiée en 2011, doit être implantée dans les centres hospitaliers de soins généraux et spécialisés à la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux, et comprend certaines recommandations, telles que la mise en place de mesures non pharmacologiques et l'utilisation réduite des médicaments potentiellement inappropriés chez le patient âgé³. Toutefois, cette implantation a vu le jour dans seulement 66 % des milieux hospitaliers en 2018-2019⁴. Elle est donc inégale d'un établissement, d'une installation et même d'une unité à l'autre. Plusieurs professionnels de la santé au Québec, dont les pharmaciens, n'ont qu'une idée vague de ce qu'est cette approche et ignorent toujours le contenu de ces recommandations. Tous les membres des équipes multidisciplinaires (du préposé au médecin en passant par le personnel infirmier, les physiothérapeutes, etc. et, bien sûr, les pharmaciens) doivent être parties prenantes.

Depuis une dizaine d'années, un courant important s'impose dans la littérature de la santé concernant les soins aux aînés : celui de la déprescription des thérapies médicamenteuses⁵. Les pharmaciens sont de plus en plus engagés dans ce processus. Des initiatives québécoises et canadiennes comme OPUS-AP, le modèle PEPS et deprescribing.org en font état⁶⁻⁸. Mais quel serait le visage de la déprescription si la prescription initiale était faite par le pharmacien ?

Depuis le 25 janvier 2021, la Loi sur la pharmacie a été mise à jour, et ces nouveautés sont mieux connues par les

pharmaciens sous le nom de « projet de loi 31 »⁹. Parmi les nouveaux actes, le pharmacien peut désormais « ... prescrire un médicament visé à l'annexe I du Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments [...] dans le cadre d'une entente de pratique avancée en partenariat⁹ ». Le pharmacien peut donc, lorsqu'il a signé une entente avec un prescripteur ou un groupe de prescripteurs, prendre en charge la thérapie médicamenteuse de façon plus complète en ajoutant l'amorce à l'ajustement et la cessation des médicaments. Il peut maintenant être proactif plutôt que réactif, donc bien prescrire dès le départ plutôt qu'avoir à déprescrire plus tard.

Au cours des derniers mois, les regroupements des pharmaciens experts (RPE) de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) ont justement créé des modèles d'entente afin d'aider les pharmaciens en établissement de santé à rencontrer leurs partenaires prescripteurs. Le RPE de gériatrie s'est attardé à un modèle pour les soins de longue durée. Toutefois, il ne s'est pas encore penché sur la question de la courte durée.

La personne âgée est présente partout dans notre réseau (urgences, services médicaux et chirurgicaux), comme décrit par Papillon-Ferland et coll². Il est donc difficile de cibler là où le pharmacien en gériatrie sera le plus efficace. Il n'est d'ailleurs pas exclusif au pharmacien qui exerce en gériatrie de bien prendre en charge la médication du patient âgé.

Il est possible pour le pharmacien en établissement de santé de croire qu'il pourrait mieux prescrire les médicaments dans certaines situations vécues par la personne âgée, dont le traitement de l'insomnie, de l'agitation et du délirium. Toutefois, des embûches subsistent.

Tout d'abord, la Loi réglementant certaines drogues et autres substances ne permet toujours pas l'amorce des benzodiazépines par un pharmacien¹⁰. Ainsi, ce dernier n'a pas tous les outils pour lui permettre de bien traiter l'insomnie, par exemple.

Ensuite, même si le pharmacien a pour objectif de bien prescrire dès le départ une thérapie médicamenteuse, seulement lorsqu'indiquée et appropriée, le pourra-t-il facilement ? Si le médicament n'est pas prescrit à l'avance, l'amorce de la thérapie pour l'insomnie, l'agitation ou le délirium survient souvent tard en soirée ou durant la nuit. Le pharmacien sera-t-il disponible 24 heures sur 24? Nos

effectifs nous permettent-ils de créer des gardes de ce type? Le groupe de pharmaciens d'un centre hospitalier donné est-il prêt, tout comme le médecin, à se faire réveiller en plein milieu de la nuit pour amorcer une dose appropriée d'halopéridol pour un patient qu'il ne connaît pas?

Également, la diminution de l'utilisation de plusieurs médicaments potentiellement inappropriés implique souvent l'implantation de mesures non pharmacologiques. Celles-ci représentent la première étape pour traiter l'insomnie, l'agitation et le délirium chez la personne âgée avec le moins d'effets indésirables possibles¹¹⁻¹³. Toutefois, il est déjà difficile d'avoir accès à ces solutions. Ces mesures sont parfois onéreuses (p. ex., chambres individuelles afin de favoriser un environnement plus calme pour dormir). Elles peuvent être peu coûteuses, mais nécessiter plus de personnel afin que les aînés puissent y avoir accès (p. ex., donner un verre de lait chaud avant de se coucher, rassurer un patient dément désorienté) dans une conjoncture où une pénurie de personnel est bien réelle. Le patient ne pourra pas plus en bénéficier qu'actuellement, même si le pharmacien croit qu'une mesure non pharmacologique doit être instaurée.

Malgré ceci, le pharmacien en établissement de santé ne doit pas hésiter à se mobiliser et à signer des ententes de

pratique avancée en partenariat. Il n'a pas nécessairement à débiter par l'amorce de la thérapie pour le traitement de l'insomnie, l'agitation ou le délirium. Une meilleure utilisation de plusieurs autres médicaments pourra avoir de nombreux impacts positifs sur sa clientèle gériatrique.

Le pharmacien devient ainsi un nouveau partenaire dans le réseau de la santé pouvant amorcer la meilleure thérapie médicamenteuse pour toutes les clientèles, dont celles qui sont parmi les plus vulnérables, nos aînés. Il y a encore plusieurs choses à construire, à modifier..., mais il est permis de croire que nous pourrions bien prescrire, mieux prescrire afin de ne pas avoir à déprescrire !

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Références

1. Riaz M, Brown JD. Association of adverse drug events with hospitalization outcomes and costs in older adults in the USA using the Nationwide Readmissions Database. *Pharmaceut Med* 2019;33:321-9.
2. Papillon-Ferland L, Bonnici A, Guèvremont C, Mallet L. Approche adaptée à la personne âgée : suivi de l'utilisation des sédatifs et antipsychotiques au Centre universitaire de santé McGill. *Pharmactuel* 2021;54:58-64.
3. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Approche adaptée à la personne âgée en milieu hospitalier - Cadre de référence. [en ligne] <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2010/10-830-03.pdf> (site visité le 13 novembre 2020).
4. Ministère de la santé et des services sociaux. Rapport annuel de gestion 2018-2019. [en ligne] <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002394/> (site visité le 13 novembre 2020).
5. Sirois C, Gagnon C, MacCarthy LM, Schuster B, Turner JP. La déprescription : aller au-delà de la gériatrie. *Pharmactuel* 2019;52:151-2.
6. Cossette B, Bruneau MA, Couturier Y, Gilbert S, Boyer D, Ricard J et coll. Optimizing practices, use, care and services-Antipsychotics (OPUS-AP) in long-term care centers in Québec, Canada : A Strategy for Best Practices. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21:212-9.
7. Garland CT, Guénette L, Rouleau R, Sirois C. Polymédication en CHSLD, le modèle PEPS : une organisation basée sur la collaboration infirmière-pharmacien. *Perspective infirmière* 2020;17:22-7.
8. Farrell B, Grad R, Howell P, Quast T, Reeve E. Deprescribing guidelines: value of an interactive mobile application. *PRIMER* 2020;4:26.
9. Éditeur officiel du Québec. Projet de règlement - Règlement sur l'amorce et la modification d'une thérapie médicamenteuse, sur l'administration d'un médicament et sur la prescription de tests par un pharmacien. *Gazette officielle du Québec* 2020. [en ligne] https://www.opq.gouv.qc.ca/fileadmin/documents/Actualites/2020/Projets-de-reglements/72682_1_.pdf (site visité le 13 novembre 2020).
10. Gouvernement du Canada. Loi réglementant certaines drogues et autres substances. [en ligne] <https://lois-laws.justice.gc.ca/fra/lois/c-38.8/index.html> (site visité le 13 novembre 2020).
11. Hoang LUA, Gravel J. Gestion des hypnotiques en UCDG - 2^{ème} édition. Montréal (Québec, Canada) : Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ);2018.
12. Hill J, Clerc D. Gestion des antipsychotiques dans le traitement des SCPD en UCDG - 2^{ème} édition. Montréal (Québec, Canada) : Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ);2018.
13. Paré C, Hill J. Gestion des antipsychotiques dans le traitement du délirium en UCDG - 2^{ème} édition. Montréal (Québec, Canada) : Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ);2018.

Mettre en place les recommandations du guide de l'A.P.E.S. sur les soins pharmaceutiques : Mise en perspective et réflexions du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Sarah-Jane Gagnon-Lépine¹, Carla Karamé¹, Claire Chabut¹, Maxime Bergeron¹, Denis Lebel², B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Jean-François Bussièrès^{3,4}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Candidate au Pharm.D., Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacien, chef adjoint, soins pharmaceutiques, enseignement, recherche, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacien, chef, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁴Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 27 novembre 2020; Accepté après révision le 2 décembre 2020

La pratique pharmaceutique est en pleine évolution¹. En 2018, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) a publié ses recommandations sur les soins pharmaceutiques². Ces dernières incitent les départements de pharmacie à revoir leur offre de soins, à identifier les patients non couverts et à proposer un plan d'effectifs conséquent. Elles trouvent également un écho dans le projet de loi 31 qui bonifie les activités réservées aux pharmaciens, y compris le concept d'ententes de partenariat³. Deux années après la publication de ces recommandations, où en sommes-nous?

Ces recommandations font partie intégrante de la planification stratégique du département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine. L'évolution du plan d'effectifs pharmaceutiques et la couverture progressive de toutes les unités d'hospitalisation et de certaines cliniques externes se sont appuyées sur une révision de la littérature, une évaluation des besoins des clientèles et des cliniciens, une discussion avec les pharmaciens cliniciens impliqués et la publication de ces démarches par secteur⁴⁻¹⁶.

En publiant ces articles, plusieurs collègues du réseau de la santé nous ont demandé de partager cette approche et cette expertise. Avec l'appui financier du ministère de la Santé et des Services sociaux, nous avons mis en place une plateforme francophone permettant de recenser les données relatives aux rôles du pharmacien et aux retombées de son travail. Ainsi sont nés ImpactPharmacie.org en 2012 et le blogue « pharmacienincontournable.org » en 2014. Avec la contribution de nombreux étudiants en pharmacie du Québec et de la francophonie, et de l'équipe de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, nous avons constitué la plus grande plateforme internationale sur le sujet¹⁷⁻¹⁸.

L'été 2020 a marqué le huitième anniversaire de la plateforme, et l'ajout de plus de 300 articles a eu lieu pendant cette

période. Malgré la COVID-19, nous avons réussi à poursuivre cette aventure en télétravail. Un résumé structuré de tous les articles inclus dans la plateforme est établi selon un mode opératoire normalisé, mis à jour périodiquement.

Afin de soutenir la démarche de mise à jour de l'offre de soins pharmaceutiques en établissement de santé, nous pensons utile de partager avec la communauté pharmaceutique l'état des connaissances relatives aux rôles du pharmacien et aux retombées de son travail. Ainsi, au 1^{er} novembre 2020, la plateforme comptait 2880 articles publiés du 1^{er} janvier 1990 au 31 juillet 2020. Chaque article portait sur une ou plusieurs affections, les programmes de soins ou les activités pharmaceutiques.

En ce qui concerne les activités pharmaceutiques ($n = 40$ thèmes), les articles le plus couramment publiés concernent notamment les thèmes suivants : évaluation de la pharmacothérapie ($n = 1492$), conseils individuels aux patients ($n = 1208$), éducation thérapeutique ($n = 663$), évaluation de l'utilisation des médicaments ($n = 658$), surveillance de la pharmacothérapie ($n = 544$), pharmacovigilance ($n = 410$), bilan comparatif des médicaments à l'arrivée ($n = 344$) et participation aux réunions multidisciplinaires ($n = 294$).

En ce qui concerne les pathologies ($n = 29$), les articles le plus couramment publiés portent sur le diabète ($n = 292$), les infections ($n = 184$), l'hypertension ($n = 158$), le virus de l'immunodéficience humaine ($n = 136$), l'insuffisance cardiaque ($n = 110$), le cancer ($n = 109$), l'hyperlipidémie ($n = 105$), l'asthme ($n = 79$), l'insuffisance rénale ($n = 66$) et l'infarctus du myocarde ($n = 59$).

En ce qui concerne les programmes de soins ($n = 28$), les articles le plus couramment publiés portent sur les thèmes suivants : cardiologie ($n = 357$), infectiologie ($n = 295$), endocrinologie ($n = 275$), gériatrie ($n = 194$), pneumologie ($n = 165$), anticoagulothérapie ($n = 131$), hémato-oncologie

Pour toute correspondance : Jean-François Bussièrès, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, Canada; Téléphone : 514 345-4603; Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

($n = 131$), psychiatrie ($n = 105$), pédiatrie ($n = 101$) et soins intensifs ($n = 96$).

En ce qui concerne les indicateurs, les articles publiés mettent en évidence 14 211 indicateurs descriptifs (66,5 %, 9450/14 211) et de retombées (43,5 %, 6184/14 211) de l'activité pharmaceutique. Parmi ces 6184 indicateurs de retombées, 62,5 % (3854/6 184) démontrent l'impact positif des interventions pharmaceutiques. Seulement 32 % des articles publiés comportent un groupe témoin.

En ce qui concerne l'impact des interventions, les indicateurs d'impact ont été regroupés en huit catégories réparties comme suit : observance (43 %), morbidité (23 %), erreurs (11 %), satisfaction (7 %), observance (6 %), coûts (5 %), pharmacovigilance (4 %) et autres (1 %).

En ce qui concerne le lieu d'exercice, les articles publiés présentent des interventions en établissement de santé (42,7 %, 1230/2880), en pharmacie communautaire (19,8 %, 571/2880), en clinique externe (18 %, 517/2880), en pratique mixte (8,6 %, 248/2880) ou dans d'autres milieux (10,9 %, 314/2880).

En ce qui concerne la provenance de ces travaux de recherche, les articles proviennent des États-Unis (45,2 %, 1302/2880), d'une combinaison d'au moins deux pays (8,8 %, 254/2880), du Canada (7,3 %, 211/2880), de France (5,8 %, 166/2880), du Royaume-Uni (5 %, 143/2880), d'Australie (3,5 %, 102/2880), d'Espagne (2,4 %, 70/2880), de Chine (1,6 %, 45/2880), des Pays-Bas (1,4 %, 40/2880) et du Brésil (1,3 %, 38/2880).

À l'été 2020, nous avons exploré l'ajout d'un score de qualité des articles inclus dans la plateforme afin de prioriser la visibilité des articles jugés plus pertinents. Il s'agit d'un score composite et subjectif, calculé automatiquement, qui tient compte du devis, de la présence d'une répartition aléatoire des patients et de la présence de paramètres de retombées. Le score varie de 0 à 10 (figure 1).

L'été 2020 a également marqué l'ajout de plusieurs fonctionnalités à la plateforme Web. Il est maintenant

possible de générer une liste bibliographique des articles de la banque de données en ordre décroissant d'année de publication par pays, par revue scientifique, par devis d'étude et par score de qualité. De plus, la consultation des données par pathologie, programme de soins ou activité pharmaceutique génère non seulement le nombre d'indicateurs (positifs, neutres ou négatifs), mais également le nombre d'indicateurs issus de revues systématiques et de méta-analyses. On peut également établir pour chaque thème la présence ou non de revues systématiques et consulter leur résumé. Enfin, nous avons revu la mise en forme du blogue de « Le pharmacien incontournable » et planifié la publication de 40 fiches en tant que résumés de revues systématiques publiées récemment.

Dans la foulée des recommandations de l'A.P.E.S., la plateforme ImpactPharmacie.org et son blogue constituent deux outils utiles à la réflexion de chaque département de pharmacie qui mettent en valeur le rôle des pharmaciens et les retombées de leur travail, offrent des opportunités de formation aux étudiants et de réflexion aux cliniciens dans leur secteur respectif, constituent des sources de données pour alimenter des clubs de lecture, un portail utile pour le partage de ces données avec les équipes de gestion et de direction des établissements de santé, parce que le pharmacien est incontournable.

Financement

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

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Jean-François Bussièrès est membre du comité de rédaction de *Pharmactuel*. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

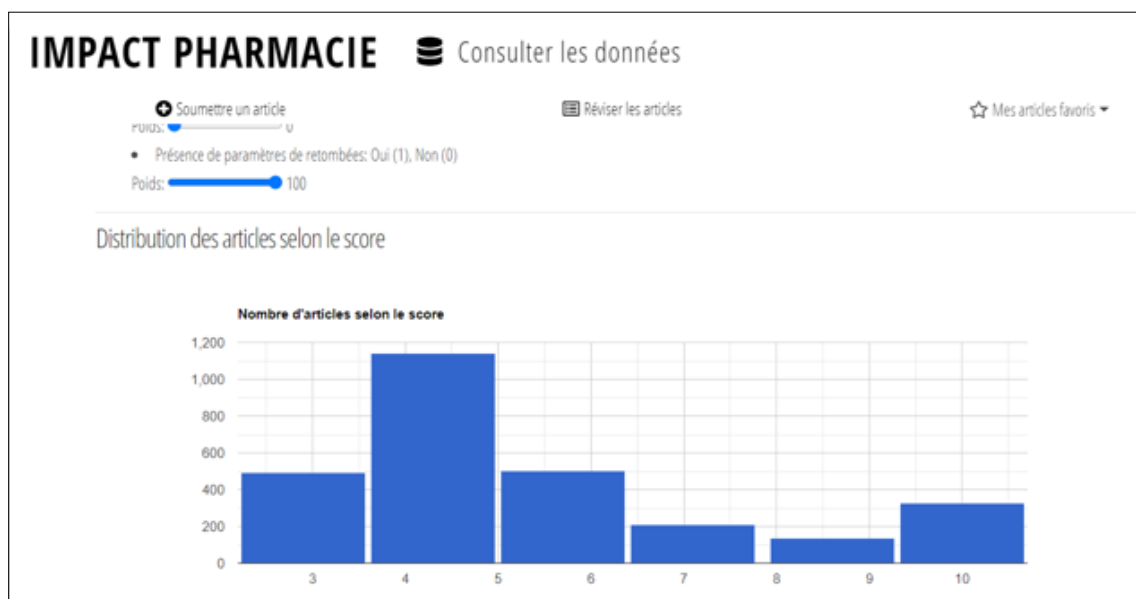


Figure 1. Profil du score de qualité des articles contenus dans Impact Pharmacie

Références

1. Bader LR, Bates I, Galbraith K. Trends in advanced practice and specialisation in the global pharmacy workforce: a synthesis of country case studies. *Int J Pharm Pract* 2020;28:182-190.
2. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Recommandations sur la pratique de la pharmacie en établissement de santé. Axe 1 – soins pharmaceutiques. 2018. [en ligne] https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/ouvrages_specialises/20180424_publications_pubspec_projet1.pdf (site visité le 5 novembre 2020).
3. LégisQuébec. Projet de loi 31. Loi modifiant principalement la Loi sur la pharmacie afin de favoriser l'accès à certains services. [en ligne] <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-31-42-1.html?appelant=MC> (site visité le 5 novembre 2020).
4. Bussièrès JF, Robelet A, Lavoie A, Marquis C, Lebel D. Réévaluation du secteur de soins pharmaceutiques en réanimation pédiatrique. *J Pharm Clin* 2007;26:217-27.
5. Touzin K, Robelet A, Therrien R, Bussièrès JF. Démarche pour la mise à niveau d'un secteur de soins pharmaceutiques : le cas de l'hématologie. *Can J Hosp Pharm* 2010;63:119-29.
6. Bussièrès JF, Tollec S, Martin B, Malo J, Tardif L, Thibault M. Démarche pour la mise à niveau d'un secteur de soins pharmaceutiques : le cas de la néonatalogie. (IMPACTNEONAT) *Ann Pharm Fr* 2010;68:178-94.
7. Guérin A, Caron E, Ouellette-Frève JF, Lebel D, Bussièrès JF. Mise à niveau d'un secteur de soins pharmaceutiques : le cas de la fibrose kystique. *Can J Hosp Pharm* 2014;67:230-9.
8. Guérin A, Thibault M, Nguyen C, Lebel D, Bussièrès JF. Démarche pour la mise à niveau d'un secteur de soins pharmaceutiques : le cas de la chirurgie. *Ann Pharm Fr* 2014;72:267-86.
9. Stöckel F, Bédard P, Métras ME, Bussièrès JF. Mise à jour des activités pharmaceutiques dans une clinique externe de VIH/SIDA pédiatrique. *Pharm Hosp Clin* 2015;50:422-33.
10. Guérin A, Thibault M, Nguyen C, Lebel D, Bussièrès JF. Démarche pour la mise à niveau d'un secteur de soins pharmaceutiques : le cas de la nutrition parentérale. *J Pharm Clin* 2015;34:147-59.
11. Guérin A, Bédard P, Lebel D, Bussièrès JF. Approach to upgrading pharmaceutical care: the example of immunization. *Santé publique* 2015;26:813-28.
12. Marino C, Ferreira E, Morin C, Brochet MS, Fortin G, Bussièrès JF. Impact et rôle du pharmacien en obstétrique gynécologie : optimisation d'un secteur de soins pharmaceutiques. *J Pharm Clin* 2016;35:119-39.
13. Guérin A, Leroux A, Bussièrès JF, Lebel D, Tremblay S, Roy H, Métras ME, Beauchemin M, Bédard P. Mise à niveau d'un secteur pédiatrique de soins pharmaceutiques au Québec. *Arch Péd* 2016;23:117-27.
14. Marino C, Ferreira E, Morin C, Brochet MS, Fortin G, Bussièrès JF. Impact et rôle du pharmacien en obstétrique gynécologie : optimisation d'un secteur de soins pharmaceutiques. *J Pharm Clin* 2016;35:119-39.
15. Béland F, Boulé M, Coulombe Jérôme, Des Roches A, Bussièrès JF. Démarche pour la mise à niveau d'un secteur de soins pharmaceutiques : le cas de la dermatologie-allergologie. *J Pharm Clin* 2020;39:5-28.
16. Bourdeau K, Boulé M, Major P, Osterman B, Bussièrès JF. Démarche structurée pour la mise à niveau d'une offre de soins pharmaceutiques : le cas de la neurologie et la prise en charge de l'épilepsie. *Pharm Hosp Clin* 2020;55:56-66.
17. Guérin A, Tanguay C, Lebel D, Bussièrès JF. Recension des preuves sur le rôle et sur les retombées du pharmacien : développement d'un site Internet francophone. Review and analysis on the role and the impact of pharmacists' activities – development of an online tool. *Ann Pharm Fr* 2015;73:229-38.
18. Malaure C, Ferrand E, André S, Lebel D, Bergeron M, Bussièrès JF. Rôles et impacts du pharmacien de 1990 à nos jours : revue de littérature et perspective de recherche. *Ann Pharm Fr* 2019;78 :58-69.

Étude TRANSFORM-2 : l'eskétamine intranasale à dose ajustable combinée à un antidépresseur oral nouvellement initié est-elle efficace et sécuritaire dans le traitement de la dépression résistante ?

Patrick Jean Francesco Deschênes^{1*}, Pharm.D., M.Sc., Cindy Lam^{2*}, Pharm.D., M.Sc., Walid Nahi^{3*}, Pharm.D., M.Sc., Dan Son Nguyen^{4*}, Pharm.D., M.Sc., Philippe Vincent^{5,6}, B.Pharm., M.Sc., BCPP

¹Pharmacien, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park (Québec) Canada;

³Pharmacien, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Hôpital de la Cité-de-la-santé, Laval (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, Institut de cardiologie de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁶Professeur agrégé de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

*Patrick Deschênes, Cindy Lam, Walid Nahi et Dan Son Nguyen ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article

Reçu le 25 mai 2020; Accepté après révision par les pairs le 14 octobre 2020

Titre de l'article : *Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study.* Am J Psychiatry 2019;176:428-38¹.

Auteurs : Popova V, Dally EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P et coll.

Commanditaires : L'étude a été subventionnée par Janssen Research and Development. Certains des auteurs principaux sont des employés de l'entreprise qui commercialise l'eskétamine en vaporisateur nasal et y détiennent des capitaux propres.

Cadre de l'étude : Il est estimé que seulement le tiers des patients atteints de dépression majeure obtiendraient une rémission de leurs symptômes avec un traitement antidépresseur initial et que les chances de rémission diminuent à chaque traitement subséquent^{2,3}. Les antidépresseurs nécessitent une utilisation régulière durant un minimum de deux à cinq semaines avant de voir une amélioration des symptômes⁴. Pendant ce temps, le patient est à risque d'avoir un comportement suicidaire, d'abandonner son traitement pour inefficacité et de perdre des acquis psychosociaux, d'où la pertinence de mettre au point une molécule avec un début d'action rapide⁴. La kétamine et l'eskétamine auraient un effet bénéfique dans le traitement de la dépression grâce à un mécanisme de blocage des récepteurs glutamatergiques de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA)⁵. Dans un essai clinique comparant la kétamine par voie intraveineuse au placebo, une amélioration rapide des symptômes dépressifs a été observée dans le groupe recevant la kétamine, particulièrement chez les patients souffrant de dépression résistante au traitement⁶. En effet, parmi 17 patients recevant la kétamine, 71 % et 29 % d'entre eux ont respectivement atteint une réponse ou une rémission dans les 24 heures suivant la première dose de kétamine, alors que les taux de réponse et de rémission étaient nuls dans le groupe placebo⁶. Malgré son efficacité, la voie intraveineuse est peu pratique pour le traitement des patients en contexte ambulatoire, d'où la pertinence de trouver des voies alternatives, telles que la voie intranasale. La biodisponibilité de la kétamine par voie orale ou sublinguale est faible, soit entre 20 et 30 %, alors qu'elle est de 45 % par voie intranasale⁷. Une étude à répartition aléatoire contrôlée a démontré une réduction rapide des symptômes de dépression en 24 heures suivant l'administration de la kétamine intranasale⁸. L'intérêt de l'eskétamine, l'énantiomère S de la kétamine, est son affinité supérieure pour le récepteur NMDA, comparativement à l'arkétamine, l'énantiomère R de la kétamine, ce qui permet de plus petites doses et théoriquement moins d'effets indésirables⁵.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, contrôlée avec comparateur actif, à double insu, comprenant deux groupes de traitement en parallèle, menée d'août 2015 à novembre 2017. L'étude comprenait trois phases : 1) une phase de quatre semaines de dépistage et d'observation prospective durant laquelle la réponse au traitement antidépresseur en cours était évaluée; 2) une phase de traitement de quatre semaines; et 3) une phase de suivi post-traitement pouvant durer jusqu'à 24 semaines. Durant la phase de traitement, le groupe expérimental recevait l'eskétamine sous forme de vaporisateur nasal, alors que le groupe témoin recevait un placebo. Additionnellement, un traitement par antidépresseur oral, non à l'aveugle, était entrepris en même temps selon un schéma d'augmentation fixe, alors que l'antidépresseur en cours était cessé. Le recrutement a été réalisé dans six sites en République tchèque, neuf en Allemagne, sept en Pologne, sept en Espagne et dix aux États-Unis. L'analyse des données a été réalisée en intention de traiter modifiée.

Pour toute correspondance : Patrick Jean Francesco Deschênes, Centre universitaire de santé McGill, 1001, boulevard Décarie, Montréal (Québec) H4A 3J1, CANADA; Téléphone : 514 341-1934 extension 34027; Courriel : deschenespat@hotmail.com

Patients : Les patients admissibles devaient être âgés de 18 à 64 ans et connaître soit un épisode unique (minimalement deux ans), soit une récurrence d'un trouble dépressif caractérisé selon les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5e édition*, sans caractéristiques psychotiques, confirmé par la *Mini International Neuropsychiatric Interview*^{9,10}. Les patients devaient également avoir un score d'au moins 34 au *Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician Rating*, ce qui correspond à une dépression modérée à sévère¹¹. De plus, les patients devaient satisfaire à la définition de dépression résistante au traitement, soit une absence de réponse à l'essai adéquat (dose, durée et adhésion) d'au moins deux antidépresseurs durant l'épisode en cours (dont un était observé pendant la phase 1). Les patients devaient aussi être stables médicalement et être en mesure de s'autoadministrer un médicament par voie intranasale. L'admissibilité des patients était évaluée par un psychiatre ou un psychologue indépendant. Celui-ci confirmait la pertinence de l'instauration du traitement antidépresseur prospectif chez le patient grâce aux diverses échelles employées au moment du dépistage, ainsi que son histoire médicale et ses thérapies concomitantes.

Tous les sujets devaient utiliser un moyen de contraception adéquat durant l'étude. Les patients ayant précédemment montré une non-réponse à la kétamine, à l'eskétamine, à l'électroconvulsivothérapie ou aux antidépresseurs en utilisation prospective dans cette étude étaient exclus. Les principaux critères d'exclusion étaient les antécédents de troubles psychotiques ou bipolaires, de certains troubles de personnalité ou neurodéveloppementaux, de trouble obsessionnel-compulsif, de troubles d'utilisation de substances modérés à sévères dans les six derniers mois, de convulsions, d'hypertension artérielle non maîtrisée ou d'idées suicidaires avec plan ou présence de comportements suicidaires récents. L'utilisation de certains médicaments, dont les antipsychotiques, les inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4, les anticoagulants et certains antihypertenseurs, était interdite.

Interventions : Les patients ont été répartis aléatoirement, dans un ratio 1:1, par blocs permutés et stratifiés selon le pays et la classe d'antidépresseurs oraux entre le groupe eskétamine (56 ou 84 mg) et le groupe placebo, administrés par voie intranasale deux fois par semaine. Afin de maintenir le double insu, un agent amer a été ajouté au placebo pour simuler le goût de la solution d'eskétamine. Pour dissimuler la dose, tous les patients recevaient six vaporisations composées de produits actifs et de placebos à chaque visite. Les emballages des vaporisateurs nasaux d'eskétamine et de placebo étaient identiques. Pour améliorer la tolérance, l'eskétamine était administrée à 56 mg au jour 1. L'investigateur pouvait ensuite, selon son jugement clinique, augmenter la dose à 84 mg ou rester à 56 mg aux jours 4, 8, 11 et 15, après quoi la dose restait stable. Parallèlement, les patients devaient commencer à prendre un antidépresseur oral choisi par l'investigateur parmi les suivants : duloxétine, escitalopram, sertraline ou venlafaxine à libération prolongée. Selon les auteurs, ces quatre antidépresseurs étaient les plus utilisés au moment de l'étude. Le choix de l'antidépresseur reposait sur le *Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire*, l'histoire médicamenteuse du patient et la disponibilité du médicament dans le pays du participant¹². Les horaires d'augmentation des doses tout comme les doses cibles étaient prédéterminés.

Points évalués : L'objectif primaire d'efficacité était le changement au score *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) entre le jour 1 (référence) et le jour 28 (point final). Le score MADRS permet d'évaluer la gravité des épisodes dépressifs¹³. L'évaluation du score MADRS était faite par téléphone par des évaluateurs indépendants qui ne connaissaient pas les détails du protocole. Les trois objectifs secondaires principaux, analysés de manière séquentielle, étaient les suivants : 1) la proportion de patients avec réponse rapide et soutenue (définie par une réduction minimale de 50 % du score MADRS, maintenue du jour 2 au jour 28); 2) la variation du score *Sheehan Disability Scale* (SDS); et 3) la variation du score *9-item Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) entre le jour 1 et le jour 28. Le SDS est un outil d'autoévaluation qui évalue la déficience fonctionnelle au quotidien et le PHQ-9 est un outil permettant d'évaluer l'intensité des symptômes dépressifs présents chez un individu^{14,15}. L'innocuité était évaluée selon les résultats de prises sanguines, d'analyses urinaires, d'exams physiques, d'électrocardiogrammes et les données du *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* permettant d'identifier et d'évaluer les personnes à risque de suicide¹⁶. Une valeur de référence et un suivi ont été établis pour les signes vitaux, le *Clinician-Administered Dissociative States Scale* (CADSS), un outil d'évaluation des symptômes dissociatifs, et une sous-échelle de quatre items du *Brief Psychiatric Rating Scale* pour mesurer les symptômes psychotiques^{17,18}. Les auteurs ont également mis au point un outil, soit le *Clinical Global Assessment of Discharge Readiness*, pour évaluer la capacité du retour à domicile selon la pression artérielle, le niveau de sédation et d'autres effets indésirables 60 minutes et 90 minutes après l'administration du médicament, puis toutes les 15 minutes jusqu'au départ du patient. Des éléments supplémentaires ont été évalués, mais ils ne seront pas discutés dans cet article par souci de concision.

Résultats : Parmi les 435 patients évalués, 227 ont été répartis aléatoirement, soit 116 dans le groupe eskétamine et 111 dans le groupe placebo. 114 patients dans le groupe eskétamine et 109 patients dans le groupe placebo ont été évalués puisqu'ils ont reçu au moins une dose de médicament ou de placebo. La majorité des patients (86,8 %) ont complété la phase de traitement en double aveugle de 28 jours. Le nombre de patients qui se sont retirés de la phase de traitement a été de 18 (15,5 %) et de 12 (10,8 %) dans le groupe eskétamine et placebo, respectivement. Les deux groupes étaient comparables en ce qui a trait aux caractéristiques de base, sauf pour la proportion hommes/femmes (42,2 % d'hommes dans le groupe placebo et 34,2 % dans le groupe eskétamine). L'âge moyen des patients était de 45,6 ans et le score MADRS moyen, de 37,1 (dépression sévère).

Une différence statistiquement significative a été observée dans le groupe eskétamine par rapport au placebo pour la diminution du score MADRS au jour 28 (différence de la moyenne des moindres carrés : -4,0; erreur standard : 1,69; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : -7,31 à -0,64; $p = 0,02$). Cette différence était de -3,3 IC 95 % (i. e. IC 95 % : -5,75 à -0,85) au jour 2.

La proportion de sujets ayant eu un début de réponse clinique au jour 2 était plus élevée dans le groupe eskétamine que dans le groupe placebo, mais non statistiquement significative (rapport des cotes 1,79; IC 95 % : 0,57-5,67; $p = 0,321$). Les résultats aux échelles PHQ-9 et SDS n'ont pu être formellement évalués, la séquence hiérarchique ne le permettant que s'il y avait eu une différence significative au premier objectif secondaire clé, ce qui n'a pas eu lieu. Quant à l'évaluation de l'innocuité, les cinq effets indésirables les plus souvent rapportés avec l'eskétamine étaient les suivants : dissociation (26,1 %), nausée (26,1 %), vertige (26,1 %), dysgueusie (24,3 %) et étourdissement (20,9 %). Pour les mêmes effets indésirables, les patients dans le groupe placebo rapportaient des taux nettement inférieurs : dissociation (3,7 %), nausée (6,4 %), vertige (2,8 %), dysgueusie (11,9 %) et étourdissement (4,6 %). Aucun test statistique ne comparait les fréquences d'effets indésirables.

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. Les patients ont été aléatoirement répartis dans un ratio 1:1 par un programme de répartition généré par ordinateur.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. Le nombre de patients qui n'étaient pas inclus dans les analyses d'efficacité et d'innocuité était faible. L'étude a été effectuée en intention de traiter modifiée. Toutefois, on dispose de peu de détails quant aux raisons de l'exclusion des patients avant la répartition aléatoire.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Malgré un taux d'abandon du traitement de 13,2 %, tous les participants ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter modifiée. Le taux de pertes au suivi était similaire dans les deux groupes ($n = 1$).
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI, pour l'analyse d'efficacité. Or, pour l'analyse d'innocuité, le patient ne devait avoir reçu qu'une dose d'antidépresseur oral ou une dose d'eskétamine. Donc, l'analyse d'innocuité ne tenait pas nécessairement compte de l'assignation du patient.
Les traitements ont-ils été faits à l'insu des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. Les patients, les investigateurs, le personnel concerné, ceux évaluant les objectifs et ceux analysant les données ne connaissaient pas le traitement assigné. L'évaluation se faisait à l'aveugle pour le score MADRS. Toutefois, l'effet dissociatif important de l'eskétamine aurait pu permettre aux patients de déterminer leur attribution et étant donné que la séquence de passation des échelles cliniques n'est pas mentionnée, l'investigateur aurait pu deviner le traitement reçu s'il avait fait la CADSS avant la MADRS.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Mis à part pour le ratio hommes/femmes, les caractéristiques de base des patients étaient relativement similaires entre les deux groupes.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI. Les conditions de traitement à l'extérieur du cadre de recherche étaient similaires entre les groupes. Les traitements par antidépresseurs oraux pris en concomitance ont été rapportés, mais pas le taux d'adhésion. Il est raisonnable de croire que le protocole et le suivi régulier auraient permis de dépister des problèmes d'adhésion.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? L'eskétamine par voie intranasale a permis une diminution statistiquement significative du score MADRS au jour 28 (différence de la moyenne des moindres carrés : -4,0; erreur standard : 1,69; IC 95 % : -7,31 à -0,64; $p = 0,020$), comparativement au placebo. Cet effet est statistiquement et cliniquement significatif dès le jour 2 (-3,3 [IC 95 % : -5,75 à -0,85]) et est maintenu jusqu'à la fin. Les taux de réponse et de rémission étaient de 69,3 % et 52,5 % respectivement. À titre d'exemple, ces taux n'étaient que de 16,8 % et 13,7 % dans une étude prospective évaluant un traitement de troisième intention chez une clientèle similaire ³ . La dose modale à la fin de l'étude était de 84 mg (66,7 % des patients).
Quelle est la précision de l'effet évalué? Pour l'objectif primaire, la précision de l'effet évalué est comparable à celle d'autres études similaires ^{19,20} . Toutefois, lorsqu'on compare avec les études évaluant la thérapie d'association de la fluoxétine et de l'olanzapine dans la dépression résistante, on s'aperçoit que les intervalles de confiance sont moins précis dans l'étude TRANSFORM-2 ²¹ .
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. Les caractéristiques de la population à l'étude sont assez similaires à celles de la population québécoise : une prédominance de femmes atteintes de dépression et une moyenne d'âge similaire ²² . L'étude multicentrique a été effectuée dans des pays développés occidentaux similaires au Québec. Néanmoins, plusieurs critères d'admissibilité restreignent la population pour laquelle les données sont généralisables.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? OUI. Tous les éléments pertinents autour de l'évaluation de l'eskétamine pour la dépression ont été évalués. Par contre, la qualité de vie liée à la santé aurait pu être évaluée étant donné que l'eskétamine intranasale doit être administrée sous supervision médicale lors de visites bihebdomadaires.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? OUI. Les résultats obtenus sont cliniquement significatifs et plus rapides que les traitements standards. Dans la littérature médicale, une différence de deux points au score MADRS entre un traitement et son contrôle est généralement considérée comme étant cliniquement significative ²³ .

Discussion

L'étude explore l'utilisation de l'eskétamine intranasale comme traitement adjuvant aux antidépresseurs oraux chez les patients atteints de dépression majeure résistante au traitement. Cette étude cherche donc à répondre à une

question de recherche pertinente pour un problème de santé prévalent avec des conséquences importantes sur la qualité de vie²⁴.

Parmi les points forts de l'étude, on note la préservation de l'insu auprès de l'investigateur par rapport au traitement

reçu par le patient lors de la mesure du score de MADRS, limitant ainsi le risque de biais d'information. Cependant, le maintien de l'insu auprès du patient aurait pu être compromis vu l'effet dissociatif important dans le groupe eskétamine (26,1 %), comparativement au groupe placebo (3,7 %). Par ailleurs, l'analyse de sensibilité visant à évaluer l'impact des pertes au suivi de type « manquant au hasard » ne montrait pas de divergence avec les résultats obtenus avec l'analyse en intention de traiter.

On note également, dans la phase de suivi une à deux semaines après la cessation de l'eskétamine, qu'il n'y avait pas de francs symptômes de sevrage ou d'abus. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les patients inclus dans l'étude étaient à faible risque d'abus en raison des critères d'exclusion.

En contrepartie, la validité externe de l'étude est limitée par les nombreux critères d'exclusion, dont plusieurs comorbidités cardiovasculaires et psychiatriques. Par ailleurs, on compte trois études de phase III évaluant l'eskétamine intranasale à court terme : TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 et TRANSFORM-3. L'étude TRANSFORM-1 évaluait l'eskétamine intranasale à dose fixe (56 ou 84 mg), alors que, dans TRANSFORM-3, la dose était ajustable, mais évaluée dans une population de 65 ans et plus. Aucune des deux études n'a démontré une réduction statistiquement significative au score MADRS, avec une différence de la moyenne des moindres carrés de -3,2 (IC 95 % : -6,88 à 0,45; $p = 0,088$) et de -3,6 (IC 95 % : -7,20 à 0,07; $p = 0,059$), respectivement^{19,20}. Ainsi, seule l'étude TRANSFORM-2, soit l'étude principalement évaluée dans cet article, a démontré des résultats positifs statistiquement significatifs pour la diminution du score MADRS. Malgré cela, la taille de l'effet pour un changement dans le score MADRS au jour 28 par rapport à l'état initial était faible ($d = 0,3$). Il est intéressant de noter que les résultats du premier objectif secondaire, soit une réduction minimale de 50 % au score MADRS en 24 heures, maintenue jusqu'au jour 28, tendaient à favoriser l'eskétamine. Ces résultats ne constituaient pas l'objectif primaire et l'étude n'avait pas la puissance requise pour détecter une différence statistiquement significative à ce niveau. D'autres études seront nécessaires pour clarifier cette relation. Toutefois, le résultat net de l'étude TRANSFORM-2, soit une réduction rapide et soutenue de quatre points au score MADRS, comparativement au témoin, demeure intéressant, étant donné qu'une différence de deux points entre un traitement et son comparateur est généralement considérée comme cliniquement significative, et est observable au jour 2^{23,25,26}.

D'autre part, dans l'étude TRANSFORM-2, l'effet observé est aussi tributaire d'un suivi deux fois par semaine et d'un nouvel antidépresseur. L'effet isolé de l'eskétamine n'est toujours pas connu.

Par ailleurs, le taux d'abandon du traitement est plus important dans le groupe eskétamine ($n = 18$; 15,5 %) que dans le groupe placebo ($n = 12$; 10,8 %), surtout à cause des effets indésirables plus fréquents dans le groupe eskétamine ($n = 8$; 7,8 %) que dans le groupe placebo ($n = 1$; 0,9 %). Ces nombres sont plus faibles que le taux moyen d'abandon par antidépresseurs de 17,4 %²⁷. La titration permise de la dose d'eskétamine a probablement permis l'individualisation et une minimisation de l'abandon du traitement. À noter que le taux de pertes au suivi était similaire entre les deux groupes ($n = 1$).

Plusieurs instruments de mesure ont été utilisés dans le cadre de l'étude, dont plusieurs validés et utilisés couramment en pratique¹⁰⁻¹⁸. Quoique le *Clinical Global Assessment of Discharge Readiness* ne soit pas un outil validé, son utilisation est pertinente compte tenu des effets indésirables immédiats liés à l'usage de l'eskétamine intranasale, d'autant plus que les balises d'aide à la décision d'un congé sécuritaire pour les patients sont les bienvenues en clinique.

L'étude de phase III SUSTAIN-1 a évalué l'efficacité de l'eskétamine par rapport au placebo en ajout à un antidépresseur dans la prévention des rechutes chez les patients ayant une rémission ou une réponse stable (sans rémission) suivant les quatre semaines d'induction et la phase d'optimisation de 12 semaines avec l'eskétamine²⁸. L'eskétamine a réduit le risque de rechute de 51 % chez les patients avec rémission stable (rapport de risque instantané [RRI] : 0,49; IC 95 % : 0,29-0,84) et de 70 % chez les patients avec réponse stable (RRI : 0,30; IC 95 % : 0,16-0,55)²⁸. Quant à l'étude SUSTAIN-2, elle a évalué l'innocuité de l'eskétamine à long terme pendant 52 semaines. Dans cette étude, l'eskétamine a été bien tolérée, et ses effets indésirables, généralement mineurs, incluaient des étourdissements (33,0 % des participants), des nausées (25,1 %) et des céphalées (24,9 %). Seuls 6,9 % des participants ont rapporté des événements indésirables graves²⁹.

L'eskétamine intranasale a récemment reçu l'avis de conformité de Santé Canada³⁰. Un rapport déposé par la Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health, en avril 2019, a soulevé des craintes quant aux risques d'abus avec l'eskétamine, à son impact sur la conduite automobile, à son utilisation hors indication et aux enjeux en lien avec sa distribution³¹. Il reste que le coût estimé du médicament au Québec sera prohibitif, soit 273 \$ par dose de 28 mg, selon le fournisseur³².

Conclusion

En somme, l'eskétamine intranasale en adjuvant serait une thérapie potentielle pour traiter le trouble dépressif caractérisé résistant compte tenu des options thérapeutiques limitées. Son impact rapide sur la réduction du score MADRS est digne de mention. Cependant, les données de cette étude sont difficilement généralisables en raison des critères de sélection stricts. De plus, le coût important suscitera un questionnement sur la disponibilité du traitement au Québec, surtout avec le monitoring médical de deux heures, nécessaire pendant le traitement. En ce qui concerne l'innocuité, les données semblent rassurantes, mais il faudra quand même soupeser avec le patient le risque non négligeable d'effets indésirables et la complexité d'administration par rapport aux bénéfices attendus. La méthode d'administration supervisée et les données d'innocuité permettraient d'utiliser ce médicament comme traitement de dernier recours pour la dépression résistante.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours « Communication scientifique » de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P et coll. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry* 2019;176:428-38.
2. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53: 649-59.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D et coll. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905-17.
4. Gourion D. Délai d'action des antidépresseurs : une problématique clinique, méthodologique et pronostique fondamentale dans le traitement de la dépression majeure. *Encephale* 2008; 34:73-81.
5. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P et coll. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev* 2018;70:621-60.
6. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA et coll. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:856-64.
7. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, Uchino K, Hiraiishi T, Ashizawa N et coll. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Bio-pharm Drug Dispos* 2003;24:37-43.
8. Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L et coll. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76: 970-6.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5^e édition. Arlington, VA : American Psychiatric Association;2013. 947 p.
10. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Janavs J, Weiller E, Keskiner A et coll. The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur Psychiatry* 1997;12:232-41.
11. Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM, Carmody TJ, Biggs MM, Suppes T et coll. The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: A psychometric evaluation. *Psychol Med* 2004;34:73-82.
12. Chandler GM, Iosifescu DV, Pollack MH, Targum SD, Fava M. Research: validation of the Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment History Questionnaire (ATRQ). *CNS Neurosci Ther* 2010;16:322-5.
13. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
14. Leon AC, Olfson M, Portera L, Farber L, Sheehan DV. Assessing psychiatric impairment in primary care with the Sheehan Disability Scale. *Int J Psychiatry Med* 1997;27:93-105.
15. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16:606-13.
16. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA et coll. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011;168:1266-77.
17. Bremner JD, Krystal JH, Putnam FW, Southwick SM, Marmar C, Charney DS et coll. Measurement of dissociative states with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *J Trauma Stress* 1998;11:125-36.
18. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
19. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P et coll. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22:616-30.
20. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL et coll. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020;28:121-41.
21. Luan S, Wan H, Wang S, Li H, Zhang B. Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of treatment-resistant depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:609-20.
22. Institut de la statistique du Québec. Portrait statistique de la santé mentale des Québécois. Résultats de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes. Santé mentale 2012. [en ligne] <https://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/sante/etat-sante/mentale/portrait-sante-mentale.pdf> (site visité le 4 octobre 2020).
23. Montgomery SA, Moller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:111-8.
24. World Health Organization. Depression. [en ligne] <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression> (site visité le 26 janvier 2020).
25. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *J Psychiatr Res* 2004;38:577-82.
26. Lam RW, Michalak EE, Swinson RP. Assessment scales in depression, mania and anxiety. 1^e éd. Londres: Taylor and Francis; 2005. 198 p.
27. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, Vinkers CH, Cipriani A, Furukawa TA. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry* 2020;19:92-107.
28. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X et coll. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: A randomized clinical trial (SUSTAIN-1). *JAMA Psychiatry* 2019;76:893-903.
29. Wajs E, Leah A, Morrison R, Daly E, Lane R, Lim P et coll. Long-term safety of esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment resistant depression: SUSTAIN-2 phase 3 study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29(suppl. 1):S44-5.
30. Gouvernement du Canada. Notice of compliance information. [en ligne] <https://health-products.canada.ca/noc-ac/info.do?lang=en&no=23645> (site visité le 21 août 2020).
31. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Esketamine for treatment-resistant depression. [en ligne] https://www.cadth.ca/sites/default/files/hs-eh/eh0075_esketamine-for-treatment-resistant-depression.pdf (site visité le 24 mars 2020).
32. Dex Medical Distribution Inc. [en ligne] <https://dexordering.com/login.php> (site visité le 14 octobre 2020).

Étude TWILIGHT : réduction de la durée d'une double thérapie antiplaquettaire comprenant du ticagrélor chez les patients à haut risque ischémique ou hémorragique postintervention coronarienne percutanée

Sally Lavallée*¹⁻⁴, Pharm.D., Alissar Mourad*^{1,2,4,5}, Pharm.D., François Robidoux*^{1,2,4,6}, Pharm.D., Gabriel Varinot*^{1,2,4,5}, Pharm.D., Jenny Yan³, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre universitaire de santé McGill, site Glen, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁴Clinicien associé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Centre intégré universitaire du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital de Verdun, Montréal (Québec) Canada;

⁶Pharmacien, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest, Hôpital Anna Laberge, Châteauguay (Québec) Canada

*Sally Lavallée, Alissar Mourad, François Robidoux et Gabriel Varinot ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article

Reçu le 24 mai 2020; Accepté après révision par les pairs le 23 octobre 2020

Titre : Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. N Engl J Med 2019;381:2032-42¹.

Auteurs : Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C et coll.

Commanditaires : La compagnie AstraZeneca, qui commercialise le Brilinta^{MD}, a fourni les ressources financières et les comprimés pour l'étude, mais elle ne s'est pas engagée dans les étapes du processus de recherche (conception, collecte des données, analyse, etc.). La Icahn School of Medicine at Mount Sinai a quant à elle conçu et subventionné l'étude, appuyée par une bourse d'AstraZeneca.

Cadre de l'étude : La double thérapie antiplaquettaire (DTAP) combinant des inhibiteurs du P2Y12 et l'acide acétylsalicylique (AAS) permet de réduire le nombre d'événements cardiovasculaires après une intervention coronarienne percutanée (ICP). La DTAP à base de clopidogrel pour une durée de 12 mois a largement été utilisée après la publication des résultats des études CURE et PCI-CURE ayant démontré des bénéfices quant à la réduction des événements cardiovasculaires, accompagnée toutefois d'une augmentation du risque de saignements mineurs²⁻⁴. Certaines études, comme l'étude DAPT, ont évalué une durée prolongée de la DTAP au-delà de 12 mois, révélant des bénéfices supplémentaires en ce qui concerne le risque thrombotique malgré un risque de saignements augmenté⁵⁻⁹.

Afin de réduire les risques de saignements, les études OPTIMIZE, STOPDAPT-2 et SMART-CHOICE ont évalué des durées plus courtes, soit un à six mois de DTAP à base de clopidogrel, et ces trois études ont montré des résultats similaires en ce qui concerne la non-infériorité d'une DTAP raccourcie quant aux objectifs ischémiques, associée à une diminution du risque de saignements¹⁰⁻¹². Néanmoins, il s'agissait d'études de non-infériorité qui avaient inclus peu de patients avec syndrome coronarien aigu (SCA) à haut risque. Également, ces trois études ainsi que l'étude TWILIGHT ont exclu les patients avec infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI)¹³⁻¹⁶.

La durée optimale de la DTAP continue d'être remise en question à la suite de l'émergence de tuteurs médicamenteux moins thrombogènes et du ticagrélor, agent plus puissant et présentant une pharmacocinétique moins variable que les autres inhibiteurs du P2Y12. Il est à noter que le type de tuteur utilisé dans chacune des études variait au regard de l'alliage et du principe actif qu'il contenait. L'étude OPTIMIZE a utilisé un tuteur à base de zotarolimus, alors que l'étude STOPDAPT-2 a utilisé des tuteurs médicamenteux à base de cobalt-chrome et d'évérolimus. L'étude TWILIGHT a accepté une gamme plus large de tuteurs selon les pratiques locales^{12,13}. L'objectif ultime était de réduire au minimum le risque de saignements tout en conservant les bénéfices en matière d'événements ischémiques.

L'étude TWILIGHT avait pour but d'évaluer une durée de DTAP plus courte avec un retrait précoce de l'acide acétylsalicylique, suivi d'une monothérapie au ticagrélor. Cette étude est novatrice, car elle se distingue par son utilisation du ticagrélor et par sa population de patients à risque ischémique ou hémorragique élevé ayant subi une ICP élective ou urgente, excluant toutefois les patients avec STEMI.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire contrôlée, à double insu, avec placebo, et multicentrique, réalisée au sein de 187 sites dans 11 pays. Un comité indépendant était responsable de la conduite de l'étude, de l'intégrité

Pour toute correspondance : Gabriel Varinot, Centre universitaire de santé McGill, 1001, boulevard Décarie, Montréal (Québec) H4A 3J1, CANADA; Téléphone : 514 934-1934; Courriel : gabriel.varinot.1@gmail.com

de l'analyse des données et de la publication des résultats. Il fallait disposer d'au moins 8200 patients pour montrer une diminution du risque relatif de saignements de 28 % avec une puissance de 80 %. La répartition aléatoire était stratifiée selon le centre. Grâce à ce nombre de patients, on obtenait une puissance de 80 % permettant d'exclure une différence absolue du risque pour l'objectif secondaire des thromboses de 1,6 %. Un suivi téléphonique était réalisé au premier mois, complété par une visite en personne aux sixième et douzième mois suivant la répartition aléatoire, et par un dernier suivi téléphonique trois mois après la fin de l'étude. Un rapport des risques instantanés a été établi pour l'objectif primaire de saignements avec un test statistique bilatéral pour évaluer la supériorité. Quant à l'objectif secondaire des thromboses, une analyse de non-infériorité a été effectuée.

Patients : Les patients inclus dans l'étude étaient des patients avec infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), angine instable, angine stable ou maladie coronarienne asymptomatique ayant subi une intervention de revascularisation réussie avec la pose d'au moins un tuteur médicamenteux de deuxième génération, et qui étaient admissibles à recevoir une DTAP à base de ticagrélor. Les patients qui n'adhéraient pas à la prise d'AAS ou de ticagrélor durant les trois mois post-ICP étaient exclus de l'étude. L'observance était définie par la prise d'au moins 80 % des doses en faisant le décompte manuel des comprimés. De plus, les patients qui avaient présenté des événements ischémiques définis comme un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde (IM) ou une revascularisation coronarienne avant la répartition aléatoire ont aussi été exclus de l'étude. Ils devaient également ne pas avoir de saignements majeurs définis comme des saignements de grade 3b ou supérieur selon l'échelle validée du Bleeding Academic Research Consortium (BARC) durant la période de trois mois précédant la répartition aléatoire¹⁷. De plus, ils devaient avoir au moins un critère clinique ou angiographique additionnel les mettant à haut risque d'événements ischémiques ou de saignements postrevascularisation. Les patients sous anticoagulants oraux ou ayant subi un STEMI étaient exclus. Les autres critères d'exclusion se retrouvent au tableau I.

Interventions : Après une période initiale ouverte de trois mois de DTAP à base de ticagrélor et d'AAS à la suite du congé d'hôpital, les patients admissibles ont été répartis aléatoirement à l'aveugle selon un ratio 1:1 afin de poursuivre l'AAS à raison de 81 à 100 mg une fois par jour (groupe AAS) ou un placebo identique (groupe placebo) pour une durée additionnelle de 12 mois. Tous les patients ont poursuivi la prise de ticagrélor 90 mg deux fois par jour pendant 12 mois, puis à la discrétion du médecin traitant.

Points évalués : L'objectif primaire consistait en la première apparition de saignements de grade 2, 3 ou 5 selon l'échelle BARC durant la période de 12 mois de traitement supplémentaire suivant la répartition aléatoire (voir tableau II). Le premier paramètre secondaire évalué était un composite de la survenue de décès toutes causes confondues, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal durant cette même période.

D'autres paramètres secondaires de saignements ont été évalués, soit les saignements de type 3 ou 5 selon la classification BARC, les saignements majeurs et mineurs selon la classification *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI), les saignements modérés, importants ou menaçant le pronostic vital selon les critères *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries* (GUSTO), et les saignements majeurs selon les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Enfin, d'autres paramètres secondaires individuels d'efficacité, tels que la mortalité d'origine cardiovasculaire, les infarctus du myocarde, l'AVC et les thromboses définitives ou probables de tuteurs, ont été évalués.

Résultats : Les caractéristiques des patients de l'étude sont présentées dans le tableau III. Parmi les 9006 patients initialement enrôlés, 7119 ont été répartis aléatoirement durant une période supplémentaire de 12 mois suivant la période initiale de trois mois. Parmi les 1887 patients non inclus, les principales raisons de leur exclusion étaient les suivantes : apparition d'un événement ischémique chez 111 d'entre eux ayant eu un IM, un AVC ou un décès; non-implantation de tuteur chez 134 d'entre eux; et saignements de grade 3b ou supérieur selon l'échelle BARC dans les trois mois post-ICP chez 52 d'entre eux. L'autre raison principale d'exclusion était la non-observance du traitement pendant la période de trois mois précédant la répartition aléatoire chez 1148 patients.

Tableau I. Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude^a

Critères cliniques de haut risque (minimum un)	Critères d'exclusion
Âge d'au moins 65 ans, syndrome coronarien aigu avec troponines positives, sexe féminin, maladie vasculaire connue ^b , diabète mellitus, insuffisance rénale chronique ^c	Chirurgie prévue dans les 90 prochains jours, revascularisation coronarienne (chirurgicale ou percutanée) prévue dans les 90 prochains jours, besoin d'anticoagulation orale chronique, antécédent d'AVC, insuffisance rénale nécessitant la dialyse, plaquettes inférieures à $100 \times 10^9/L$, intervention coronarienne percutanée de sauvetage pour choc cardiogénique ou STEMI, cirrhose hépatique, espérance de vie de moins d'un an, fibrinolyse dans les 24 heures de la revascularisation index, prise concomitante d'un inhibiteur ou inducteur puissant du CYP3A, saignement actif ou risque de saignement majeur extrêmement élevé (ulcère peptique actif, pathologie gastro-intestinale ou cancer à haut risque hémorragique), traitement requis avec AAS supérieure à 325 mg par jour
Critères de haut risque angiographique (minimum un)	
Coronaropathie pluritrunculaire, longueur totale de tuteur de plus de 30 mm, lésion cible thrombotique, lésion de bifurcation traitée avec deux tuteurs, occlusion du tron commun (minimum 50 %) ou interventriculaire antérieure proximal (minimum 70 %), lésion cible calcifiée requérant une athérectomie	

Abréviations : AAS : acide acétylsalicylique; AVC : accident vasculaire cérébral; CYP : cytochrome P450; STEMI : infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST

^a Adaptation du Tableau S2 sur le matériel supplémentaire de Mehran et coll., avec permission

^b Définie par un antécédent d'infarctus du myocarde, une maladie artérielle périphérique documentée ou un antécédent de revascularisation pour maladie athérosclérotique coronarienne ou périphérique

^c Définie par un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 60 ml/min/1,73 m²

Les caractéristiques des deux groupes étaient similaires en ce qui concerne l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle et les comorbidités associées à un risque élevé de saignements ou de thrombose. La répartition des critères angiographiques était similaire dans les deux groupes. L'observance du traitement durant la période de 12 mois suivant la répartition aléatoire était similaire entre les deux groupes (87,1 % dans le groupe placebo et 85,9 % dans le groupe AAS).

Les principaux résultats sont présentés dans le tableau IV. L'objectif primaire a été observé chez 141 patients (4,0 %) du groupe placebo et chez 250 patients (7,1 %) du groupe AAS (risque relatif instantané [RRI] : 0,56; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,45-0,68; valeur $p < 0,001$). Cette réduction des saignements a également été observée pour les saignements plus importants de grade 3 et 5 sur l'échelle BARC, avec une incidence de 1,0 % dans le groupe placebo et de 2,0 % dans le groupe AAS (RRI : 0,49; IC 95 % : 0,33-0,74). Les autres échelles de saignements utilisées (GUSTO, TIMI, ISTH) ont aussi démontré de telles réductions.

En ce qui concerne l'objectif composite secondaire, englobant les événements de mortalité toutes causes confondues, d'infarctus du myocarde ou d'AVC non fatals, a été observé chez 3,9 % des patients de chaque groupe (RRI : 0,99; IC 95 % 0,78-1,25). Quant aux autres paramètres ischémiques, les résultats étaient comparables entre les deux groupes. Des analyses de sensibilité pour les pertes au suivi ont confirmé ces observations pour l'objectif primaire et secondaire principal.

Tableau II. Définitions BARC^a

Type 0	Aucun saignement
Type 1	Hémorragie sans conséquence ne nécessitant aucun traitement
Type 2	Tout signe d'hémorragie nécessitant une hospitalisation, une prise en charge ou une évaluation par un professionnel de la santé
Type 3	a. Hémorragie avec baisse d'hémoglobine de 30 à 50 g/L (si la baisse d'hémoglobine est due au saignement); saignement nécessitant une transfusion, b. Hémorragie avec baisse d'hémoglobine inférieure à 50 g/L (si la baisse d'hémoglobine est due au saignement); tamponnade cardiaque; saignement nécessitant un traitement vasoactif ou une chirurgie c. Hémorragie intracrânienne confirmée par autopsie, imagerie ou ponction lombaire; saignement intraoculaire compromettant la vision
Type 4	Hémorragie après pontage coronarien
Type 5	Hémorragie ayant entraîné la mort

Abréviations : BARC : Bleeding Academic Research Consortium

^a Adaptation du Tableau 1 de Mehran et coll., avec permission¹⁸

Tableau III. Caractéristiques de base des patients répartis aléatoirement dans l'étude

Caractéristiques	Groupe placebo (n = 3555)	Groupe AAS (n = 3564)
Âge (années), moyenne ± écart-type	65,2 ± 10,3	65,1 ± 10,4
Sexe féminin, n (%)	846 (24)	852 (24)
Ethnicité non caucasienne, n (%)	1110 (31)	1086 (31)
Indice de masse corporelle (kg/m ²), M ± ÉT	28,6 ± 5,5	28,5 ± 5,6
Région géographique, n (%)		
Amérique du Nord	1484 (42)	1488 (42)
Europe	1251 (35)	1258 (35)
Asie	820 (23)	818 (23)
Diabète mellitus, n (%)	1319 (37)	1301 (37)
Diabète insulino-dépendant, n (%)	335 (9)	374 (11)
DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m ² , n/n total (%)	572/3410 (17)	573/3425 (17)
Anémie, n/n total (%)	675/3405 (20)	654/3423 (19)
Tabagisme actif, n/n total (%)	726/3553 (20)	822/3562 (23)
Hypercholestérolémie, n (%)	2157 (61)	2146 (60)
Hypertension, n/n total (%)	2580/3555 (73)	2574/3563 (72)
Maladie artérielle périphérique, n (%)	245 (7)	244 (7)
Antécédent d'IM, n (%)	1020 (29)	1020 (29)
Antécédent d'ICP, n (%)	1502 (42)	1496 (42)
Antécédent de pontage aorto-coronarien, n/n total (%)	362/3554 (10)	348/3564 (10)
Coronaropathie plurifonctionnelle, n (%)	2272 (64)	2194 (62)
Antécédent de saignement majeur, n (%)	31 (1)	32 (1)
Indication de l'ICP, n/n total (%)		
Asymptomatique	234/3554 (7)	223/3563 (6)
Angine stable	1047/3554 (30)	999/3563 (28)
Angine instable	1249/3554 (35)	1245/3563 (35)
NSTEMI	1024/3554 (29)	1096/3563 (31)

Abréviations : AAS : acide acétylsalicylique; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; ÉT : écart-type; ICP : intervention coronarienne percutanée; IM : infarctus du myocarde; M : moyenne; NSTEMI : non-ST-elevation myocardial infarction

^a Adaptation du Tableau 1 de Mehran et coll., avec permission¹

Tableau IV. Résultats des objectifs primaires et secondaires 12 mois après la répartition aléatoire^a

Variables	Groupe placebo	Groupe AAS	RRI (IC 95 %)	Valeur p
Paramètres de nature hémorragique				
Objectif primaire : BARC type 2, 3 ou 5	141 (4,0)	250 (7,1)	0,56 (0,45–0,68)	< 0,001
BARC type 3 ou 5	34 (1,0)	69 (2,0)	0,49 (0,33–0,74)	
TIMI mineur ou majeur	141 (4,0)	250 (7,1)	0,56 (0,45–0,68)	
GUSTO modéré ou sévère	26 (0,7)	49 (1,4)	0,53 (0,33–0,85)	
ISTH majeur	39 (1,1)	72 (2,1)	0,54 (0,37–0,80)	
Paramètres de nature ischémique				
Composite de mortalité toute cause, IM non fatal ou AVC non fatal	135 (3,9)	137 (3,9)	0,99 (0,78–1,25)	< 0,001
Composite de décès cardiovasculaire, IM non fatal ou AVC non fatal	126 (3,6)	130 (3,7)	0,97 (0,76–1,24)	
Mortalité toute cause	34 (1,0)	45 (1,3)	0,75 (0,48–1,18)	
Décès cardiovasculaire	26 (0,8)	37 (1,1)	0,70 (0,43–1,16)	
Infarctus du myocarde	95 (2,7)	95 (2,7)	1,00 (0,75–1,33)	
AVC ischémique	16 (0,5)	8 (0,2)	2,00 (0,86–4,67)	
Thrombose de tuteur confirmée ou probable	14 (0,4)	19 (0,6)	0,74 (0,37–1,47)	

Abréviations : AAS : acide acétylsalicylique; AVC : accident vasculaire cérébral; BARC : Bleeding Academic Research Consortium; GUSTO : Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries; IM : infarctus du myocarde; ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis; RRI : Rapport des risques instantanés; TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction

^a Adaptation du Tableau 2 de Mehran et coll., avec permission¹

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. Cependant, seuls les patients qui ont adhéré à une prise de DTAP durant trois mois et chez qui celle-ci a été efficace et tolérée ont été répartis aléatoirement selon un ratio 1:1.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. Une analyse en intention de traiter a été réalisée pour le paramètre primaire des saignements auprès de 7119 patients répartis aléatoirement. En revanche, pour les paramètres secondaires de nature ischémique, c'est une analyse <i>per protocole</i> qui a été effectuée sur 7039 patients.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Au total, 111 patients parmi les 7119 qui ont été répartis aléatoirement (1,6 %) n'ont pas terminé le suivi final à 15 mois, soit 68 pertes au suivi et 43 retraits de consentement. Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour en tenir compte. Les raisons des pertes au suivi ne sont pas rapportées. Le statut vital était quant à lui non disponible pour 19 patients seulement.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. Mais uniquement pour l'analyse de l'objectif primaire.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. Mais seulement après la période initiale ouverte de trois mois précédant la répartition aléatoire. Par la suite, pour les 12 mois suivant la répartition aléatoire, le ticagrélor a été poursuivi en association avec l'AAS ou un placebo identique.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. La plupart des caractéristiques ont bien été réparties entre les deux groupes. On observe tout de même davantage de fumeurs dans le groupe placebo (différence absolue de 2,7 %), mais, en contrepartie, plus de coronaropathies pluritronculaires dans le groupe AAS (différence absolue de 2,3 %). En ce qui a trait à l'indication de l'intervention coronarienne percutanée, on note 2 % plus de NSTEMI dans le groupe placebo et 1,5 % plus d'angine stable dans le groupe AAS. Aussi, on remarque que les patients ont été répartis équitablement entre les deux groupes quant à leurs critères angiographiques.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? NON. Cela est cependant impossible à déterminer hors de tout doute étant donné que plusieurs données essentielles n'ont pas été rapportées, telles que les traitements concomitants au cours de l'étude, dont les médicaments à risque de saignements, la prise d'inhibiteurs de pompes à protons, les statines et les hypoglycémifiants oraux. Le contrôle des comorbidités (p. ex. : pression artérielle et diabète) ainsi que des facteurs de risque cardiovasculaires (p. ex. : arrêt tabagique) n'est pas non plus discutée ailleurs qu'en début d'étude.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? La prise d'une DTAP pendant trois mois, suivie d'une monothérapie par ticagrélor pendant 12 mois supplémentaires, a permis une réduction relative de 44 % des saignements BARC de type 2, 3 ou 5, comparativement à la poursuite d'une DTAP pendant 15 mois, ce qui correspond à une différence absolue de 3,08 % et à un nombre de patients à traiter de 33. En ce qui concerne les paramètres secondaires, le critère de non-infériorité a été atteint et aucune augmentation du risque ischémique, de la mortalité cardiovasculaire ou de toute cause n'a été observée. Également, il n'y a pas eu de différence dans le nombre absolu de thromboses de tuteur certaines ou probables, mais ce nombre est trop petit (inférieur à 20) pour tirer des conclusions à partir de cette donnée.
Quelle est la précision de l'effet évalué? L'intervalle de confiance pour l'objectif primaire est relativement étroit, donc précis. Cependant, quelle que soit la classification utilisée, la réduction des saignements est constante et les bornes supérieures des intervalles de confiance s'éloignent de la valeur nulle. Pour les objectifs secondaires, tous les intervalles de confiance croisent la valeur nulle et sont plus larges, notamment dans le cas des AVC ischémiques.

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. Ces résultats peuvent être appliqués uniquement aux patients qui répondent aux critères d'inclusion et d'exclusion assez stricts de l'étude, qui ont été observants durant la durée initiale de trois mois et dont la DTAP a été efficace et tolérée durant cette période. La population nord-américaine semble assez bien représentée dans l'étude, constituant plus de 41 % de l'échantillon total, avec un pourcentage de 35 % additionnel venant d'Europe. En revanche, en ce qui concerne la validité externe, le manque d'informations au sujet de certaines variables confondantes pourrait représenter une source d'inquiétude, bien que la répartition aléatoire semble avoir été efficace. De plus, ces résultats ne sont pas généralisables aux patients ayant eu un STEMI, car ils ont été exclus de cette étude.

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? NON. Comme mentionné plus haut, les traitements concomitants et le niveau de contrôle de plusieurs facteurs de risque ischémiques tout au long de l'étude (p. ex. : hypertension artérielle, diabète et cholestérol) et de saignements (p. ex. : prise d'inhibiteurs de pompes à protons) ne sont pas mentionnés. La prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien devait être évitée sauf exception si elle était indiquée et les patients sous anticoagulants étaient exclus de l'étude. Une différence de contrôle de ces facteurs de risque entre les deux groupes de traitement peut avoir directement influé sur les événements mesurés dans cette étude. Il faut noter que la répartition aléatoire semble avoir été bien faite, on peut donc supposer que ces facteurs non mesurés ont également été répartis équitablement. Également, il aurait été intéressant de savoir plus précisément dans quel site anatomique une réduction du risque de saignements a été observée.

Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? OUI. Le bénéfice en matière de réduction des saignements avec la monothérapie à base de ticagrélor en comparaison avec la DTAP, bien que prédictible, est statistiquement et cliniquement significatif, et a été obtenu sans l'augmentation du risque du paramètre composite secondaire d'événements ischémiques.

Discussion

L'étude TWILIGHT a permis de démontrer la pertinence de réduire la durée de la DTAP à trois mois, puis de poursuivre le ticagrélor en monothérapie chez certains patients à haut risque de saignements ou ischémique. Le protocole de recherche à répartition aléatoire contrôlé et la conception judicieuse de l'étude ont permis de répondre à certaines inquiétudes méthodologiques soulevées dans les études précédentes STOP-DAPT2 et SMART CHOICE, notamment quant à la taille de l'échantillon et à la sélection d'une population à risque plus élevé^{11,12}. Cela a permis de démontrer la réduction des saignements, de même que la non-infériorité de la durée raccourcie de la DTAP par rapport aux événements ischémiques.

Des paramètres d'évaluation clinique et non des paramètres intermédiaires ont été utilisés. Une réduction des saignements BARC de type 2, 3 ou 5 de 28 % avait été anticipée pour démontrer la supériorité du régime étudié. Finalement, une diminution relative de 44 %, soit 3,08 % en absolu, a été obtenue. Ces résultats amènent d'ailleurs à se demander si les bénéfices généralement attribués à la DTAP postrevascularisation chez les patients à haut risque de thrombose sont le résultat d'un effet favorable exclusivement issu de l'inhibition du P2Y12, en raison d'un manque de documentation concernant l'usage d'un inhibiteur du P2Y12 en monothérapie après un SCA avec pose d'un tuteur médicamenteux. Un autre point positif est le fait que tous les événements cliniques survenus ont été confirmés par un comité externe indépendant, ce qui vient limiter le risque de biais. Une sous-étude expérimentale menée parallèlement à l'investigation principale a démontré dans un modèle *ex vivo* que le retrait de l'AAS ne semblait pas avoir un impact sur les mécanismes sous-jacents de thrombogénicité endovasculaire et de réactivité plaquettaire¹⁹.

Le choix d'un objectif primaire axé sur les saignements plutôt que sur les événements ischémiques était pertinent dans le contexte actuel. Les résultats des études GLOBAL LEADERS, OPTIMIZE et RESET n'ont pas démontré d'effet significatif sur la réduction des saignements avec l'utilisation d'une DTAP plus courte^{10,13}. Les études STOP-DAPT-2 et SMART CHOICE avaient, quant à elles, démontré une réduction des risques de saignements avec une DAPT plus courte, d'où l'intérêt d'utiliser les saignements comme objectif primaire^{11,12,20}. De plus, en sélectionnant des patients à haut

risque ischémique, les auteurs voulaient démontrer qu'une réduction des saignements était possible tout en préservant des bénéfices similaires à ceux d'une DTAP en matière d'événements ischémiques dans une population où une baisse d'efficacité de la thérapie antithrombotique aurait un impact plus facilement observable.

Parmi les limites de l'étude, il faut mentionner que la population étudiée demeure restreinte. En effet, les patients à très haut risque ischémique ou de saignements, dont ceux avec un STEMI et ceux ayant eu un événement ischémique ou de saignements durant les trois mois avant l'arrêt de l'AAS, ont été exclus de cette étude. Les patients qui n'ont pas été répartis aléatoirement étaient à plus haut risque d'événements ischémiques, tel que démontré par une plus grande fréquence d'apparition de l'objectif composite de décès toutes causes, infarctus du myocarde et AVC, chez ceux-ci (6,2 % comparativement à 3,9 % pour les deux groupes à l'étude). Également, on constate une plus grande fréquence de saignements de grade 2, 3 ou 5 selon l'échelle BARC chez les individus non répartis aléatoirement (10,9 % comparativement à 4,0 % pour le groupe placebo et 7,1 % pour le groupe AAS).

Ainsi les résultats semblent être davantage applicables à une population à risque modéré à élevé d'événements ischémiques ou de saignements. Une autre limite non négligeable de l'étude est que l'incidence à un an de l'objectif secondaire principal dans le groupe AAS a été surestimée par les investigateurs. En effet, ceux-ci avaient estimé une incidence d'événement ischémique de 8 %, alors qu'une incidence de 3,9 % a été observée, soit la moitié de l'incidence prédite, causant un manque de puissance pour détecter une différence dans l'objectif secondaire principal. Aussi, les auteurs mentionnent un échantillon nécessaire de 8200 patients, mais ultimement 7119 patients ont été répartis aléatoirement. Ainsi, il est légitime de penser qu'on ne peut pas conclure sur la non-infériorité de la poursuite du ticagrélor en monothérapie par rapport à la poursuite d'une DTAP en ce qui concerne le risque ischémique. De plus, plusieurs caractéristiques de base essentielles concernant les patients sont manquantes, par exemple la prise de médicaments associés à un risque de saignements, certaines pathologies inflammatoires augmentant le risque thrombotique et la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons. Cela pourrait introduire un biais de confusion potentiel non mesuré. Les patients non observants ont été

exclus de l'étude et c'est un facteur à prendre en considération dans le choix du ticagrélol en raison de sa prise deux fois par jour. Enfin, il est à noter que le ticagrélol n'est pas remboursé en monothérapie par le régime général d'assurance médicaments du Québec, ce qui vient limiter son utilisation au Québec.

La courte durée de l'étude suscite un questionnement sur la conduite à tenir après un traitement de 12 mois par ticagrélol en monothérapie, au terme de trois mois de DTAP. Un retour à l'AAS en prévention secondaire semble l'option la plus sécuritaire, mais aucune étude n'a encore abordé le sujet. En comparaison, l'étude GLOBAL LEADERS s'était déroulée sur deux ans et avait d'abord démontré un avantage à un an, mais pas à deux ans quant à l'objectif primaire de mortalité toutes causes et infarctus du myocarde à onde Q pour le ticagrélol en monothérapie par rapport à une DTAP traditionnelle^{10,21}. Cela illustre le fait que certains bénéfices pourraient s'atténuer avec une durée de traitement plus longue. De plus, les résultats de l'étude actuelle doivent être mis en perspective par rapport à d'autres stratégies étudiées. L'étude DAPT a comparé une DTAP prolongée au-delà d'un an avec le clopidogrel et l'AAS, comparativement à l'AAS seule, et l'étude PEGASUS-TIMI54 a étudié une DTAP prolongée avec dose variable de ticagrélol comparativement à l'AAS seule. Ces dernières avaient révélé une diminution du risque ischémique au profit d'une augmentation des saignements^{6,16}. L'étude COMPASS a exploré une stratégie alternative à la DTAP en comparant l'association du rivaroxaban avec l'AAS — rivaroxaban en monothérapie et AAS en monothérapie — chez des patients avec maladie cardiovasculaire stable²². Cette étude a démontré une diminution de l'objectif composite primaire, soit l'incidence de mortalité cardiovasculaire, d'IM ou d'AVC, chez les patients recevant un traitement par rivaroxaban avec AAS, comparativement à l'AAS seul. Une comparaison directe entre ces trois stratégies n'a pas été effectuée.

Conclusion

En somme, l'étude TWILIGHT a démontré qu'une DTAP à base de ticagrélol et d'AAS pendant trois mois, suivie d'une monothérapie à base de ticagrélol pendant 12 mois, permettait de réduire les saignements. Cependant, un doute persiste quant à la non-infériorité en matière de prévention des événements ischémiques, comparativement à une DTAP d'une durée de 12 mois, en raison d'un manque de puissance statistique. Cette étude s'est concentrée sur les patients à haut risque hémorragique ou ischémique pour lesquels le sujet n'avait pas été étudié en profondeur jusqu'à présent. Mais il reste que les populations à très haut risque ischémique (STEMI) ou de saignements ont été exclues. Malgré ses faiblesses, cette étude semble ouvrir la porte à la pertinence d'une durée réduite de la DTAP pour les populations avec un risque ischémique ou de saignements modéré à élevé, associée au maintien d'une diminution du risque thrombotique possiblement non inférieure à la durée usuelle de la DTAP.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Louise Mallet, professeure titulaire de clinique à l'Université de Montréal, pour les avoir guidés dans la rédaction de cet article et lors du processus de révision par les pairs. Les auteurs tiennent aussi à remercier Christine Hamel, pharmacienne et rédactrice en chef de *Pharmactuel*. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C et coll. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-42.
2. Mehta SR, Bainey KR, Cantor WJ, Lordkipanidzé M, Marquis-Gravel G, Robinson SD et coll. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused update of the guidelines for the use of antiplatelet therapy. *Can J Cardiol* 2018;34:214-33.
3. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK et coll. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
5. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG et coll. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.
6. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et coll. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
7. Flather M, Bakhai A, Perez de Arenaza D. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;373:1274.
8. Kikkert WJ, Damman P. Optimal duration of dual antiplatelet therapy for coronary artery disease. *Neth Heart J* 2018;26:321-33.
9. Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, Georges JL, Carrie D, Dreyfus X et coll. OPTImal DUAL Antiplatelet Therapy Trial Investigators. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J* 2016;37:365-74.
10. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D et coll. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940-9.
11. Hahn JY, Song YB, Oh J-H, Chun WJ, Park YH, Jang WJ et coll. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:2428-37.
12. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T et coll. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:2414-27.
13. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV et coll. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310:2510-22.
14. Gwon HC, Hahn J-Y, Park KW, Song YB, Chae I-H, Lim DS et coll. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the efficacy of Xience/Promus versus Cypher to reduce late loss after stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505-13.
15. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T et coll. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;36:1252-63.
16. Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N et coll. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2086-97.
17. Vranckx P, White HD, Huang Z, Mahaffey KW, Armstrong PW, Van de Werf et coll. Validation of BARC bleeding criteria in patients with acute coronary syndromes: the TRACER trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2135-44.
18. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et coll. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736-2747.
19. Baber U, Zafar MU, Dangas G, Escolar G, Angiolillo DJ, Sharma SK et coll. Ticagrelor with or without aspirin after PCI: the TWILIGHT platelet substudy. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:578-86.
20. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG et coll. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET trial (real safety and efficacy of 3-month dual antiplatelet therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1340-8.
21. Ziada KM, Moliterno DJ. Dual antiplatelet therapy: is it time to cut the cord with aspirin? *JAMA* 2019;321:2409-11.
22. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et coll. 272 Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.

Évaluation de l'usage des inhibiteurs du SGLT2 au Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Bianca Beloin-Jubinvill¹, B.Pharm., M.Sc., BCPS, MBA, Lucie Blais^{2,3}, Ph.D., Luc Lanthier^{4,5}, MD, M.Sc., FRCPC, Raphaël Coutu¹, Pharm.D., M.Sc., Amine Allou⁶, MD, Marie-France Beauchesne^{1,7,8}, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D.

¹Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie- Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

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

³Chercheuse, Centre de recherche du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁴Professeur titulaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

⁵Interniste général, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie- Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

⁶Médecin résident, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

⁷Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁸Chercheuse associée, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada

Reçu le 20 février 2020; Accepté après révision par les pairs le 27 août 2020

Résumé

Objectif : Décrire les caractéristiques des patients diabétiques de type 2 qui utilisent un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et les comparer à celles des non-utilisateurs de cette classe d'antidiabétiques.

Méthode : Étude rétrospective dans laquelle les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients diabétiques de type 2 adultes, admis à l'urgence ou hospitalisés au Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke entre le 1^{er} janvier 2015 et le 17 août 2018. Les utilisateurs d'un iSGLT2 ont été pairés (ratio 1:1) aux non-utilisateurs selon la même date d'admission et le même nombre de classes d'agents antidiabétiques.

Résultats : Les caractéristiques de 439 utilisateurs d'un iSGLT2 ont été comparées à celles d'un même nombre de sujets diabétiques de type 2, non utilisateurs. Les utilisateurs d'un iSGLT2 avaient un plus jeune âge (62,9 vs 69,4 ans), moins d'hypertension (38,3 % vs 46,0 %) et une meilleure fonction rénale (débit de filtration glomérulaire 84,7 mL/min/1,73 m² vs 73,4 mL/min/1,73 m²) que les non-utilisateurs. La canagliflozine était l'iSGLT2 le plus souvent prescrit (55,4 %), et la majorité des sujets avaient au moins trois classes d'antidiabétiques.

Conclusion : L'usage de iSGLT2 par des patients plus jeunes, ayant moins d'hypertension et d'insuffisance rénale, pourrait refléter l'instauration plus récente de ces médicaments dans l'arsenal thérapeutique du diabète. Avec la publication croissante de données montrant des bénéfices de protection cardiovasculaire et rénale, ces agents sont susceptibles d'être davantage prescrits en présence de comorbidités.

Mots clés : Canagliflozine, dapagliflozine, diabète de type 2, empagliflozine, inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2

Introduction

La prévalence du diabète au Canada était de 9,3 % en 2015¹. Récemment, des agents oraux ont été introduits pour le traitement du diabète de type 2, soit les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2). Trois d'entre eux sont offerts au Canada, soit la canagliflozine

(commercialisée en 2014), la dapagliflozine (2015) et l'empagliflozine (2016). Ces médicaments sont généralement indiqués en association avec d'autres antidiabétiques¹. Ils permettent de diminuer l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de 0,4 à 0,7 % (lorsque le débit de filtration glomérulaire [DFG] est égal ou supérieur à 60 mL/min) et le poids corporel de 2 à 3 kg¹. Les iSGLT2 peuvent donc être envisagés pour

Pour toute correspondance : Marie-France Beauchesne, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, 2940, chemin de la Polytechnique, Montréal (Québec) H3T 1J4, CANADA; Téléphone : 514 343-2154; Courriel : marie-france.beauchesne@umontreal.ca

améliorer la maîtrise glycémique lorsque les cibles ne sont pas atteintes avec le traitement en cours, et que l'on souhaite minimiser les risques d'hypoglycémie et de gain de poids¹.

En présence de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, la canagliflozine et l'empagliflozine sont recommandées en association avec la metformine¹. En effet, les iSGLT2 ont fait l'objet de trois principaux essais cliniques à répartition aléatoire, contrôlés par placebo, visant à établir leur innocuité cardiovasculaire²⁻⁴. Ces trois études avaient les événements cardiovasculaires majeurs comme issue clinique primaire, lesquels comprenaient les décès de cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals ou les accidents vasculaires cérébraux non fatals²⁻⁴. Certaines issues secondaires, dont le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, ont également été évaluées lors de ces études.

Plus spécifiquement, l'étude EMPA-REG OUTCOME incluait 7020 sujets diabétiques de type 2 ayant une maladie cardiovasculaire (MCV)². Elle a démontré une réduction significative de 14 % du risque d'événements cardiovasculaires majeurs, ainsi qu'une diminution significative de 35 % du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et une réduction significative de 32 % du risque de décès de toutes causes avec l'empagliflozine, comparativement au placebo, et ce après 3,1 ans de suivi². De son côté, l'étude CANVAS incluait 10 142 sujets diabétiques de type 2 ayant une MCV établie (65,6 %) ou à risque de MCV³. Elle a aussi indiqué une réduction significative de 14 % du risque d'événements cardiovasculaires majeurs, ainsi qu'une diminution significative de 33 % du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec la canagliflozine, comparativement au placebo, et ce après 2,43 ans de suivi³. L'étude DECLARE-TIMI 58, incluant 17 160 sujets diabétiques de type 2, mais n'en comportant que 40,6 % avec une MCV établie, a démontré une réduction non significative de 7 % du risque d'événements cardiovasculaires majeurs avec la dapagliflozine, comparativement au placebo, et ce après 4,2 ans de suivi⁴.

Des bénéfices des iSGLT2 pour la protection rénale ont également été observés. Tout d'abord, une réduction significative de 39 % du risque d'apparition ou d'aggravation d'une néphropathie est rapportée avec l'usage de l'empagliflozine, comparativement au placebo⁵. L'étude CREDENCE démontre que l'usage de la canagliflozine, comparativement au placebo, auprès de 4401 sujets diabétiques de type 2 ayant une albuminurie et une dose stable d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine, est associé à une réduction significative de 30 % de la mesure composite de résultats primaires, incluant l'insuffisance rénale terminale, une augmentation du double de la créatinine sérique, ainsi que les décès de cause rénale ou cardiovasculaire après 2,62 ans⁶. Dans l'étude DECLARE-TIMI 58, une réduction significative de 24 % de la même mesure composite de résultats a été observée avec la dapagliflozine⁴. Plus récemment, l'étude DAPA-CKD confirme les bénéfices de protection rénale de la dapagliflozine avec une réduction de 39 % du risque de la mesure composite de résultats, comprenant le déclin du DFG d'au moins 50 %, l'insuffisance rénale terminale, ou le décès de cause rénale ($n = 4304$ sujets ayant une insuffisance rénale chronique, avec un diabète [67,5 %] ou non, répartis aléatoirement à la dapagliflozine 10 mg par voie orale une fois par jour ou placebo)⁷.

Les bénéfices des iSGLT2 auprès de sujets insuffisants cardiaques ayant un diabète ou non ont ensuite été décrits. Tout d'abord, l'étude DAPA-HF ($n = 4744$ sujets) montre une réduction significative de 26 % du risque de la mesure composite de résultats primaires, incluant l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et les décès de cause cardiovasculaire, parmi les sujets sous dapagliflozine (comparativement à un placebo) ayant une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection abaissée et un diabète (41,8 %) ou non⁸. Cette étude rapporte aussi une diminution significative de 17 % des décès de tout cause⁸. Une réduction significative de 25 % du risque de décès pour cause cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque a également été démontrée avec l'empagliflozine, parmi 3730 sujets inclus dans l'étude EMPEROR-REDUCED ayant une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection abaissée et un diabète (50 %) ou non⁹. Cette étude rapporte également une diminution significative de 39 % du risque d'apparition ou de progression d'une néphropathie⁹.

Malgré ces bénéfices, des effets indésirables graves mais rares ont été associés à l'usage des iSGLT2, par exemple un risque plus élevé d'acidocétose diabétique^{3,4,10,11}. Il convient donc de les utiliser judicieusement.

L'évaluation de l'usage en situation réelle de cette classe de médicaments a fait l'objet de quelques études observationnelles, conduites majoritairement aux États-Unis et en milieu ambulatoire¹²⁻¹⁹. Ces études rapportent une amélioration de la maîtrise glycémique suivant leur instauration, et elles décrivent les caractéristiques des utilisateurs d'un iSGLT2. Elles suggèrent que les iSGLT2 sont rarement prescrits aux patients ayant une maladie cardiovasculaire établie, alors qu'ils pourraient en bénéficier^{12-14,16,19}. De telles études ne semblent pas avoir été menées en contexte québécois. C'est pourquoi ce projet avait pour but de décrire les caractéristiques des utilisateurs d'un iSGLT2.

Méthode

L'objectif principal de ce projet était de décrire les caractéristiques des utilisateurs d'un iSGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine et empagliflozine) chez des sujets adultes diabétiques de type 2 admis à l'urgence ou hospitalisés au Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie (CIUSSSE) – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS). L'objectif secondaire était de comparer les caractéristiques des utilisateurs d'un iSGLT2 avec celles de sujets diabétiques de type 2 qui utilisent d'autres classes d'agents antidiabétiques.

Une étude transversale rétrospective a été réalisée. Cette étude a été approuvée par le Comité d'éthique et de la recherche du CIUSSSE-CHUS. Les données extraites étaient dénominalisées, puis consignées dans un fichier Excel^{MD} sécurisé par un mot de passe.

Une archiviste de l'Infocentre du CHUS a identifié les sujets admissibles et extrait les données démographiques et cliniques à partir de l'entrepôt informatisé de données cliniques et administratives du Centre informatisé de recherche évaluative en services et soins de santé (CIRESSS) du CHUS. Ce registre comprend des données sur les hospitalisations et les soins rendus au CHUS.

Sélection des sujets

Tout d'abord, seuls les sujets de 18 ans et plus ayant reçu un diagnostic de diabète de type 2 documenté dans leur dossier médical et admis à l'urgence ou hospitalisés au CHUS entre le 1^{er} janvier 2015 et le 17 août 2018 ont été sélectionnés. Étaient exclus les sujets ayant un diabète de type 1, un diabète gestationnel, un syndrome des ovaires polykystiques ou un diabète induit par la prise de corticostéroïdes systémiques. Une seule admission à l'urgence ou hospitalisation (la première pendant la période à l'étude) était retenue.

Les sujets étaient ensuite assignés au groupe « utilisateurs d'un iSGLT2 » selon qu'ils avaient reçu une prescription de canagliflozine, de dapagliflozine ou d'empagliflozine au moment de leur admission à l'urgence ou de leur hospitalisation. Ensuite, le groupe « non-utilisateurs d'un iSGLT2 » a été formé à partir des sujets qui avaient une prescription pour au moins un agent antidiabétique qui n'appartenait pas à la classe des iSGLT2. De plus, ils ne devaient pas avoir reçu de prescription pour un iSGLT2 au moment de leur admission à l'urgence ou d'une hospitalisation antérieure à celle du CHUS.

Les sujets sous iSGLT2 ont par la suite été pairés aux sujets non utilisateurs d'un iSGLT2 (ratio 1:1). Les deux critères de pairage étaient la même date d'admission (plus ou moins sept jours) ainsi que le même nombre de classes d'agents antidiabétiques. Les classes d'agents antidiabétiques utilisées pour le pairage des sujets étaient les suivantes : 1) biguanides; 2) inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4); 3) sulfonylurées; 4) insulines; 5) méglitinides; 6) agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (GLP-1); 7) thiazolidinédiones; 8) inhibiteurs de l'alpha-glucosidase. À titre d'exemple, un sujet sous metformine et canagliflozine pouvait être pairé à un sujet sous metformine et glyburide. Un sujet sous metformine, sitagliptine et empagliflozine pouvait être pairé à un sujet sous répaglinide, liraglutide et insuline Neutral protamine Hagedorn (NPH). Si un patient recevait plus d'une insuline (p. ex., insuline aspart et insuline glargine), une seule classe d'agents (insulines) était comptée. Le pairage a été réalisé afin de comparer des patients à une étape similaire du traitement pour le diabète de type 2, c'est-à-dire des patients dont l'état nécessitait un nombre comparable de classes d'agents antidiabétiques. Aussi, nous avons comparé les utilisateurs aux non-utilisateurs admis à l'urgence ou hospitalisés à la même date afin de tenir compte de l'évolution du changement de pratique en lien avec l'usage des iSGLT2.

Collecte de données

Les données ont été collectées à partir du CIRESSS et extraites d'un fichier Excel^{MD}. Les variables permettant de décrire les caractéristiques des utilisateurs et des non-utilisateurs d'un iSGLT2 sont premièrement les données démographiques (âge, sexe et indice de masse corporelle au moment de l'admission à l'urgence ou de l'hospitalisation). Deuxièmement, il y a les variables portant sur des comorbidités au moment de l'admission à l'urgence ou de l'hospitalisation (hypertension, dyslipidémie, maladie coronarienne athérosclérotique [MCAS], accident vasculaire cérébral [AVC], ischémie transitoire cérébrale [ICT], maladie vasculaire athérosclérotique [MVAS] autre que AVC/ICT, insuffisance rénale chronique et insuffisance cardiaque).

Troisièmement, d'autres variables associées aux risques d'effets indésirables ont été collectées (infection active [antibiothérapie au moment de l'admission à l'urgence ou de l'hospitalisation] ou dans les trois derniers mois, chirurgie dans les trois derniers mois, antécédent de pancréatite aiguë ou chronique, antécédent d'hypoglycémie noté à la feuille sommaire ou admission antérieure pour hypoglycémie, antécédent de fasciite nécrosante, épisode antérieur d'acidocétose diabétique). Quatrièmement, des valeurs de laboratoire et des signes vitaux ont été collectés à la date du jour de départ de l'hôpital ou du jour le plus près de celui-ci (HbA1c, créatinine sérique, DFG [rapporté par le laboratoire selon l'équation *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* [CKD-EPI], kaliémie, ratio albumine/créatinine, bilan lipidique, pression artérielle [PA] systolique et PA diastolique). Enfin, la répartition de l'usage selon la prise de différents iSGLT2, le nombre des classes d'agents antidiabétiques et les diagnostics d'admission (classés par système) sont rapportés.

Analyse statistique

Les caractéristiques des sujets ont été décrites à l'aide de proportions avec intervalle de confiance à 95 % et de moyennes avec écart-type (ou médianes et quartiles lorsque la distribution n'était pas normale), selon qu'il s'agisse de variables catégoriques ou continues, respectivement. Ensuite, la comparaison des caractéristiques des utilisateurs d'un iSGLT2 avec celles des non-utilisateurs a été réalisée à l'aide d'une régression logistique conditionnelle.

Résultats

Au total, 8650 sujets répondant aux critères d'admissibilité ont été recensés pour la période à l'étude avant le pairage, soit 532 sujets sous iSGLT2 (6,2 %) et 8118 sujets non utilisateurs d'un iSGLT2 (93,9 %). Une fois les critères d'appariement appliqués, 439 utilisateurs ont pu être comparés à 439 non-utilisateurs.

Les données démographiques, comorbidités, facteurs de risque d'effets indésirables, valeurs de laboratoire et signes vitaux des sujets sont présentés au tableau I. L'âge moyen des sujets sous iSGLT2 était plus faible que celui des non-utilisateurs (62,9 ans *vs* 69,4 ans, respectivement; $p < 0,0001$). La proportion d'hommes et l'indice de masse corporelle moyen étaient similaires entre les deux groupes. En ce qui concerne les comorbidités, les utilisateurs avaient moins d'hypertension (38,3 % *vs* 46,0 %, respectivement, $p = 0,0224$) et moins d'insuffisance rénale chronique (2,5 % *vs* 4,6 %, respectivement, $p = 0,0008$) que les non-utilisateurs, mais les proportions de dyslipidémie, de MCAS, de MVAS et d'insuffisance cardiaque étaient similaires entre les groupes.

À propos des facteurs de risque d'effets indésirables, les utilisateurs d'un iSGLT2 avaient moins souvent une infection active ou récente pendant leur admission à l'urgence ou hospitalisation, comparativement aux non-utilisateurs (tableau I). De plus, il y avait davantage de sujets utilisateurs d'un iSGLT2 qui avaient un antécédent de pancréatite, comparativement aux non-utilisateurs (4,6 % *vs* 1,4 %, $p = 0,0097$). Enfin, les valeurs de laboratoire et les signes vitaux étaient similaires entre les deux groupes, à l'exception de la créatinine sérique, du DFG, et de la tension artérielle

diastolique. La créatinine sérique était plus faible (75 mmol/L) et le DFG, plus élevé (84,7 mL/min/1,73 m²) dans le groupe d'utilisateurs d'un iSGLT2, comparativement aux non-utilisateurs (81 mmol/L; $p < 0,0001$ et 73,4 mL/min/1,73 m²; $p < 0,0001$, respectivement). Parmi tous les utilisateurs d'un iSGLT2, deux sujets avaient un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73 m² (le premier, 17,2 mL/min/1,73 m² et le second, 29,2 mL/min/1,73 m²). La tension artérielle diastolique était un peu plus élevée dans le groupe d'utilisateurs (tableau I).

Les médicaments antidiabétiques prescrits ainsi que les diagnostics d'admission sont présentés au tableau II. La canagliflozine est l'iSGLT2 le plus prescrit (55,4 %), la majorité des sujets reçoivent au moins trois classes d'agents antidiabétiques et l'association la plus fréquente est celle avec les biguanides (tableau II). Une maladie du système cardiovasculaire était la cause la plus fréquente d'une admission à l'urgence ou d'une hospitalisation, mais plusieurs causes n'étaient pas spécifiées (tableau II).

Tableau I. Données démographiques, comorbidités, facteurs de risque d'effets indésirables, valeurs de laboratoire et signes vitaux des utilisateurs d'un iSGLT2, comparativement aux non-utilisateurs

	Utilisateurs iSGLT2 (n = 439)	Non-utilisateurs iSGLT2 (n = 439)	Valeur de p
Âge (années), M (ÉT)	62,9 (10,0)	69,4 (11,1)	< 0,001
Genre masculin, % (IC 95 %)	63 (58-67)	66 (61-70)	0,35
IMC ^a (kg/m ²), M (ÉT)	33,7 (8,3)	32,4 (7,9)	0,10
Comorbidités, % (IC 95 %)			
Hypertension	38,3 (33,8-42,9)	46,0 (41,4-50,7)	0,02
Dyslipidémie	34,9 (30,5-39,4)	39,6 (35,2-44,3)	0,15
MCAS	21,2 (17,6-25,3)	25,1 (21,2-29,3)	0,18
MVAS autre que AVC/ICT	10,7 (8,2-14,0)	13,4 (10,6-17,0)	0,22
AVC	2,1 (1,1-3,9)	3,4 (2,1-5,6)	0,23
ICT	0	0,9 (0,4-2,3)	0,06
Insuffisance rénale chronique	2,5 (1,4-4,4)	8,0 (5,8-10,9)	< 0,001
Insuffisance cardiaque	2,5 (1,4-4,4)	4,6 (3,0-6,9)	0,11
Facteurs de risque d'effets indésirables, % (IC 95 %)			
Infection active (prescription d'anti-infectieux)	34,4 (30,1-39,0)	42,4 (37,8-47,0)	0,01
Infection récente (prescription d'anti-infectieux dans les 3 derniers mois)	4,8 (3,2-7,2)	1,6 (0,8-3,3)	0,01
Chirurgie récente (3 derniers mois)	31,4 (27,3-35,9)	31,7 (27,5-36,2)	0,94
Antécédent de pancréatite	4,6 (3,0-6,9)	1,4 (0,6-3,0)	0,01
Antécédent d'hypoglycémie	3,9 (2,4-6,1)	5,2 (3,5-7,7)	0,33
Admission antérieure pour hypoglycémie	0,7 (0,2-2,0)	0,9 (0,4-2,3)	0,71
Antécédent de fasciite nécrosante	0,7 (0,2-2,0)	0,7 (0,2-2,0)	1,00
Antécédent d'acidocétose diabétique	0,2 (0,04-1,3)	1,4 (0,6-3,0)	0,10
Valeurs de laboratoire et signes vitaux n données disponibles			
HbA1c (%), médiane (quartiles)	8,0 (7,3-9,1) n = 108	7,8 (7,0-9,5) n = 153	0,15
Créatinine sérique (mmol/L), médiane (quartiles)	75 (60-92) n = 389	81 (66-107) n = 421	< 0,001
DFGe (mL/min/1,73 m ²), M (ÉT)	84,7 (20,0) n = 389	73,4 (25,4) n = 421	< 0,001
Kaliémie (mmol/L), M (ÉT)	4,1 (0,4) n = 372	4,1 (0,4) n = 407	0,57
Ratio albumine/créatinine, médiane (quartiles)	4,9 (0,9-13) n = 22	3,3 (1,1-15,3) n = 35	0,25
LDL (mmol/L), M (ÉT)	1,9 (1,0) n = 52	1,5 (0,7) n = 70	0,31
PA systolique (mmHg), M (ÉT)	127,8 (17,3) n = 437	130,3 (19,2) n = 438	0,06
PA diastolique (mmHg), M (ÉT)	73,0 (10,3) n = 437	71,3 (10,4) n = 438	0,02

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; ÉT : écart-type; HbA1c : hémoglobine glyquée; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; ICT : ischémie cérébrale transitoire; IMC : indice de masse corporelle; iSGLT2 : inhibiteur du sodium glucose cotransporteur 2; LDL : low density lipoprotein cholesterol; M : moyenne; MCAS : maladie coronarienne athérosclérotique; MVAS : maladie vasculaire athérosclérotique; PA : pression artérielle

^a Données manquantes pour 99 sujets iSGLT2 et 98 sujets non utilisateurs de iSGLT2

Tableau II. Médicaments antidiabétiques et diagnostics d'admission

	Utilisateurs iSGLT2 (n = 439)	Non-utilisateurs (n = 439)
iSGLT2, n (%)		
Canagliflozine	243 (55,4)	NA
Dapagliflozine	155 (35,3)	NA
Empagliflozine	40 (9,1)	NA
Canagliflozine et empagliflozine	1 (0,2)	NA
Nombre de classes d'agents antidiabétiques, %		
1	3,9	3,9
2	16,9	16,9
3	40,1	40,1
≥ 4	39,2	39,2
Classes d'agents antidiabétiques, n (%)		
Biguanides	333 (75,9)	401 (91,3)
Inhibiteurs DPP-4	236 (53,8)	340 (77,5)
Sulfonylurées	205 (46,7)	320 (72,9)
Insulines	165 (37,6)	241 (54,9)
Méglitinides	6 (1,4)	53 (12,1)
Analogues du GLP-1	31 (7,1)	25 (5,7)
Thiazolidinédiones	6 (1,4)	8 (1,8)
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	2 (0,5)	0
Diagnostics d'admission, n (%)		
Diagnostic d'admission non spécifié	178 (40,5)	166 (37,8)
Système cardiovasculaire	111 (25,3)	105 (23,9)
Néoplasie	29 (6,6)	43 (9,8)
Maladie infectieuse	14 (3,2)	20 (4,6)
Système rhumatologique-orthopédique	26 (5,9)	16 (3,6)
Système psychiatrique	9 (2,1)	4 (0,9)
Système gastro-intestinal	11 (2,5)	16 (3,6)
Système neurologique	10 (2,3)	17 (3,9)
Système endocrinologique	10 (2,3)	11 (2,5)
Système néphrologique	2 (0,5)	7 (1,6)
Système respiratoire	2 (0,5)	7 (1,6)
Système gynécologique ou urologique	8 (1,8)	6 (1,4)
Autres	29 (6,6)	21 (4,8)

Abréviations : DPP-4 : dipeptidyl-peptidase-4; GLP-1 : agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1; iSGLT2 : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2

Discussion

Les résultats obtenus indiquent que les sujets diabétiques de type 2 sous iSGLT2 admis à l'urgence ou hospitalisés au CHUS étaient plus jeunes et avaient moins d'hypertension et moins d'insuffisance rénale chronique que les non-utilisateurs. De plus, les utilisateurs d'un iSGLT2 avaient moins fréquemment une infection active ou récente, mais plus d'antécédents de pancréatite que les non-utilisateurs. La créatinine sérique était plus basse et le DFG était supérieur parmi les utilisateurs d'un iSGLT2. La tension artérielle diastolique était plus élevée dans le groupe des utilisateurs, quoique la différence ne soit pas cliniquement significative.

L'âge des utilisateurs d'un iSGLT2 était plus bas que celui des non-utilisateurs, soit 62,9 ans en moyenne. Dans les

études décrivant les caractéristiques des utilisateurs d'un iSGLT2, les âges moyens variaient entre 54 et 71,4 ans^{12-16,18, 20}. Une étude observationnelle a comparé les caractéristiques des utilisateurs de canagliflozine à celles des utilisateurs d'un inhibiteur de la DPP-4⁶. L'âge moyen était similaire entre les groupes (54 ans *vs* 55 ans, respectivement), mais seuls les nouveaux utilisateurs ont été inclus¹⁸. La commercialisation plus récente des inhibiteurs du SGLT2 pourrait expliquer pourquoi les utilisateurs sont plus jeunes que les non-utilisateurs dans notre étude.

Les utilisateurs d'un iSGLT2 avaient une proportion de 38,3 % d'hypertension, et celle-ci était moindre que chez les non-utilisateurs. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les utilisateurs d'un iSGLT2 étaient plus jeunes. Les études observationnelles antérieures rapportent des proportions d'HTA parmi les utilisateurs d'un iSGLT2 variant entre 54,9 % et 88,9 %, mais elles concernent des sujets du milieu ambulatoire^{12,16,18,21}.

La proportion de sujets sous iSGLT2, ayant une maladie cardiovasculaire telle que la MCAS, était de 21,2 % (*vs* 25,1 % parmi les non-utilisateurs), et ce, malgré les bénéfices quant à la réduction des risques d'événements cardiovasculaires^{2,3}. Les proportions de MCV parmi les utilisateurs variaient entre 17,0 % et 26,8 % dans des études observationnelles antérieures^{13,14, 20}. D'autres études rapportent une faible utilisation des iSGLT2, variant entre 4,4 % et 6,8 %, parmi les sujets diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire^{12,19}. Les études ayant démontré des bénéfices ont été publiées de 2015 à 2017²⁻⁴. De plus, les recommandations d'experts canadiens ont évolué ces dernières années avec la recommandation d'instaurer les iSGLT2 en présence de MCV à partir de 2016, alors que notre étude incluait des sujets à partir de l'année 2015²². Certains agonistes du GLP-1, tels que le liraglutide et le sémaglutide, peuvent également être prescrits dans le but de réduire les risques de maladie cardiovasculaire¹. Toutefois, seuls 5,7 % des utilisateurs et 7,1 % des non-utilisateurs d'un iSGLT2 ont reçu une prescription de ces agents pendant leur admission à l'urgence ou au moment de l'hospitalisation. Ainsi, l'influence sur les résultats que nous avons obtenus est probablement faible.

Le pourcentage de sujets ayant un antécédent d'insuffisance rénale chronique (IRC) noté dans leur dossier médical était moindre parmi les utilisateurs d'un iSGLT2 (2,5 % *vs* 4,6 % parmi les non-utilisateurs). De plus, la créatinine sérique moyenne était plus basse et le DFG, plus élevé dans le groupe des utilisateurs d'un iSGLT2. Busyman et coll. rapportent que 9,8 % des utilisateurs de canagliflozine avaient une néphropathie, ce qui est plus élevé que ce que nous avons observé, mais il s'agissait de sujets ambulatoires¹³. Dans notre étude, l'iSGLT2 a pu être suspendu pendant l'admission à l'urgence ou durant l'hospitalisation, particulièrement en présence de néphropathie. Iskander et coll. rapportent un DFG moyen de 77 mL/min/1,73 m² et une créatinine sérique moyenne de 79,6 µmol/L parmi les utilisateurs d'un iSGLT2²¹. Une valeur moyenne de créatinine sérique de 80,4 µmol/L est relatée par Johnson et coll, qui ont examiné les caractéristiques des sujets sous canagliflozine¹⁵. Ces données se rapprochent de nos observations. L'usage limité des iSGLT2 parmi les sujets ayant une IRC pourrait s'expliquer par le fait qu'il était déconseillé de les instaurer lorsque le

DFG était inférieur à 60 mL/min/1,73 m² (à moins qu'ils n'aient été indiqués pour la protection rénale ou cardiovasculaire, lorsque le DFG était inférieur à 60, mais supérieur à 30)¹. De plus, la diminution de l'HbA_{1c} est moindre lorsque la fonction rénale est abaissée¹. Avec les récents bénéfices démontrés sur le ralentissement de la progression de l'IRC chez les sujets ayant un DFG de plus de 30 mL/min/1,73 m², il est probable que l'usage par ces derniers devienne plus fréquent²². Seuls deux patients avaient un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73 m² dans notre étude, ce qui indique que cette classe de médicaments est tout de même utilisée avec prudence pour des sujets admis à l'urgence ou hospitalisés au CHUS.

Cette étude n'avait pas pour objectif de repérer la survenue d'événements indésirables avec les iSGLT2, mais nous avons collecté des informations à propos de certains facteurs de risque. Nous remarquons, par exemple, qu'il y avait moins d'infections actives ou d'infections récentes parmi les utilisateurs d'un iSGLT2. Puisqu'il s'agit de facteurs de risque d'acidocétose diabétique associés à l'usage d'un iSGLT2, il a été proposé de suspendre le médicament en période d'infection active, ce qui pourrait expliquer la plus faible incidence d'infections parmi les utilisateurs. La proportion pourrait toutefois sembler élevée (34,4 %), mais l'iSGLT2 a pu être introduit une fois l'infection résolue et nous n'avons pas vérifié le moment de l'instauration. On remarque aussi une plus forte incidence d'antécédent de pancréatite, ce qui pourrait être dû au fait qu'il est déconseillé d'utiliser certains agents tels que les inhibiteurs du DPP-4 en présence de cet antécédent, ce qui a pu favoriser le choix d'un iSGLT2¹.

Parmi les sujets diabétiques de type 2 admissibles à l'étude, seulement 6,2 % étaient sous iSGLT2. Ces agents ont en effet été commercialisés plus récemment que les autres agents antidiabétiques disponibles, et l'on suggère de les cesser en période de maladie aiguë pour réduire les risques d'effets indésirables¹. McGovern et coll. rapportent aussi que seulement 2,7 % des sujets diabétiques de type 2 inclus dans une base de données en Angleterre étaient sous inhibiteurs du SGLT2, mais il s'agit de sujets en milieu ambulatoire¹⁶. Plus récemment, une proportion de 7,2 % a été rapportée selon des données tirées d'un registre américain pour des sujets en milieu ambulatoire également¹⁷. La plupart des études démontrant des bénéfices en ce qui concerne les enjeux cardiovasculaires et rénaux sont parues de 2015 à 2019, alors que notre étude incluait des sujets de 2015 à 2018²⁻⁶. La pratique et les recommandations d'experts ont évolué avec le temps et nous n'avons pas vérifié s'il y avait eu progression dans l'usage de ces agents ou une répartition différente des caractéristiques des utilisateurs d'une année à l'autre. Parmi les iSGLT2 prescrits, la canagliflozine était le principal agent employé (55,4 %), ce qui était attendu puisqu'elle a été la première de la classe à être commercialisée au Canada.

En ce qui concerne le nombre de classes d'agents antidiabétiques utilisées, les proportions de sujets sous trois (40,1 %) ou au moins quatre (39,2 %) agents antidiabétiques étaient élevées, ce qui est similaire à ce que d'autres auteurs ont décrit^{13,14}. Chow et coll. rapportent l'usage d'au moins trois agents antidiabétiques chez 50 % des sujets sous canagliflozine¹⁴. Busyman et coll. établissent que 41,5 % des sujets sous iSGLT2 avaient au moins trois agents antidiabétiques¹³.

Le pourcentage d'usage concomitant d'un biguanide (75,9 %) est élevé. Dans les études observationnelles préalablement publiées, les proportions varient entre 57 % et 80,4 %^{12-13,15,18,20,21}. Il est attendu qu'une majorité des sujets sous iSGLT2 soient sous metformine, car ces produits sont recommandés en ajout à ce médicament¹. Enfin, la raison d'une admission la plus commune était la maladie cardiovasculaire, ce qui est attendu puisque les sujets diabétiques sont à haut risque d'événements cardiovasculaires¹.

Ce projet comporte plusieurs limites. La validité externe est limitée étant donné l'inclusion de sujets admis à l'urgence ou hospitalisés. Certaines données ne sont pas rapportées systématiquement dans les dossiers médicaux. Ensuite, nous avons inclus tant les nouveaux utilisateurs que les anciens utilisateurs, ce qui peut avoir influé sur certaines des caractéristiques décrites. Le devis ne permet pas d'établir une relation de cause à effet, comme la survenue d'effets indésirables et la réduction de l'HbA_{1c} ou de la TA systolique avec l'usage d'un iSGLT2. Aussi, les sujets ont été inclus jusqu'en 2018; depuis, des données probantes sur les bénéfices de ces agents ont été publiées^{4,6,23,24}. Mis à part la conformité à l'usage selon la fonction rénale, nous n'avons pas examiné d'autres critères de conformité en raison de la nature rétrospective du projet et des données disponibles. Enfin, les critères d'appariement n'ont pas été validés. Notre étude permet toutefois de poser un regard sur l'usage des iSGLT2 en contexte hospitalier québécois et d'émettre certaines recommandations, telles que la promotion de ces médicaments auprès de sujets diabétiques de type 2 ayant une MCV athérosclérotique, une insuffisance cardiaque ou une néphropathie.

Conclusion

Les utilisateurs d'un iSGLT2 sont plus jeunes, ont moins d'hypertension et ont une meilleure fonction rénale que les non-utilisateurs parmi des sujets diabétiques de type 2 admis à l'urgence ou hospitalisés dans un centre hospitalier universitaire au Québec. L'usage est généralement conforme aux recommandations actuelles en ce qui concerne la fonction rénale des sujets diabétiques de type 2. L'une des recommandations qui découle de ce projet est de promouvoir l'usage des iSGLT2 auprès de sujets ayant des comorbidités cardiovasculaires ou une néphropathie (DFG 30-60 mL/min/1,73 m² ou une albuminurie), puisqu'ils sont les plus susceptibles d'en bénéficier. D'autres études seront nécessaires pour observer si le taux de prescription des iSGLT2 progresse avec le temps et pour caractériser les sujets sous chacun des iSGLT2. Il serait également intéressant de comparer les caractéristiques des utilisateurs avec les critères d'inclusion des études cardiovasculaires et de protection rénale.

Financement

Ce projet a été financé grâce aux fonds internes des chercheurs.

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

L'équipe de recherche souhaite remercier Ju-hong Lee, M. Sc. de la Direction de la coordination de la mission universitaire, Infocentre du CIUSSS – CHUS, ainsi que Marie-Pierre Garant, statisticienne au Centre de recherche

du CHUS, pour leur contribution à l'extraction et à l'analyse statistique des données, également Dany Gamelin-Allard, médecin résident à la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke pour sa collaboration dans l'élaboration du protocole de recherche. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Canadian diabetes association. 2018 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018;42(suppl. 1):S1-342.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et coll. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et coll. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et coll. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
5. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M et coll. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM et coll. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
7. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter B, Chertow GM, Greene T, Hou FF et coll. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2022;386:1436-46.
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM et coll. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
9. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et coll. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
10. Chang HY, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* 2018;178:1190-8.
11. Ueda P, Svanstrom H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzen S et coll. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4365.
12. Arnold SV, Inzucchi SE, Tang F, McGuire DK, Mehta SN, Maddox TM et coll. Real-world use and modeled impact of glucose-lowering therapies evaluated in recent cardiovascular outcomes trials: An NCDR_ Research to Practice project. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1637-45.
13. Buysman EK, Chow W, Henk HJ, Rupnow M. Characteristics and short-term outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin in a real-world setting. *Curr Med Res Opin* 2015; 31:137-43.
14. Chow W, Miyasato G, Kokkotos FK. Real-world canagliflozin utilization: glycemetic control among patients with type2 diabetes mellitus – a multi-database synthesis. *Clin Ther* 2016;38:2071-82.
15. Johnson JF, Parsa R, Bailey R. Real world clinical outcomes and patient characteristics for canagliflozin treated patients in a specialty diabetes clinic. *Curr Med Res Opin* 2017;33:77-84.
16. McGovern A, Feher M, Munro N, de Lusignan S. Sodium-Glucose Co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor: comparing trial data and real-world use. *Diabetes Ther* 2017;8:365-76.
17. McCoy RG, Dykhoff HJ, Sangaralingham L, Ross JS, Karaca-Mandic P, Montori VM et coll. Adoption of new glucose-lowering medications in the U.S.-the case of SGLT2 inhibitors: nationwide cohort study. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:702-12.
18. Grabner M, Peng X, Geremakis C, Bae J. Demographic and clinical profiles of type 2 diabetes mellitus patients initiating canagliflozin versus DPP-4 inhibitors in a large U.S. managed care population. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:1204-12.
19. Nicolucci A, Candido R, Cucinotta D, Graziano G, Rocca A, Rossi MC et coll. Generalizability of cardiovascular safety trials on SGLT2 inhibitors to the real world: implications for clinical practice. *Adv Ther* 2019;36:2895-909.
20. Kosiborod M, Lam C, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J et coll. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. *J Am Coll Cardio* 2018;71:2628-39.
21. Iskander C, Cherney DZ, Clemens KK, Dixon SN, Harel Z, Jayakumar N et coll. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of acute kidney injury in older adults with diabetes: a population-based cohort study. *CMAJ* 2020;192:E351-60.
22. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic management of type 2 diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes* 2016;48:4-6.
23. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM et coll. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022-31.
24. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP et coll. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.

Abstract

Objective: To describe the characteristics of type 2 diabetic patients who use a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) and to compare them with those non-users of this class of antidiabetics.

Method: A retrospective study in which data were collected from the medical records of adult type 2 diabetic patients admitted to the emergency department or hospitalized at the Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke between January 1, 2015 and August 17, 2018. The SGLT2i users were matched (1:1 ratio) to non-users according to the same date of admission and the same number of classes of antidiabetics.

Results: The characteristics of 439 SGLT2i users were compared with those of the same number of non-user type 2 diabetic patients. The SGLT2i users were younger (62.9 vs. 69.4 years), had less hypertension (38.3% vs. 46.0%) and better renal function (GFR 84.7 ml/min/1.73 m² vs. 73.4 ml/min/1.73 m²) than the non-users. Canagliflozin was the most frequently prescribed SGLT2i (55.4%), and most of the patients were using at least three classes of antidiabetics.

Conclusion: The use of SGLT2i by younger patients with less hypertension and renal impairment may reflect the more recent introduction of these drugs into the therapeutic arsenal for diabetes. With more and more data being published showing cardiovascular and renal protective benefits, these agents are likely to be prescribed more often in the presence of comorbidities.

Keywords: Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, type 2 diabetes

Compatibilité du soluté Plasmalyte-A^{MD} avec plusieurs autres médicaments pour une administration en Y

Marie-Ange Audet¹, Félix Thompson-Desormeaux², Pharm.D., M.Sc.,
Jean-Marc Forest², B.Pharm., DPH, M.Sc., Grégoire Leclair³, B.Pharm., Ph.D.

¹Candidate au baccalauréat en microbiologie et immunologie au moment de la rédaction, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacien, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

³Professeur agrégé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 11 mars 2020; Accepté après révision par les pairs le 25 août 2020

Résumé

Objectif : Établir la compatibilité du soluté Plasmalyte-A^{MD} avec 99 autres médicaments lors d'administrations en Y.

Méthode : Le Plasmalyte-A^{MD} a été combiné (ratio 1:1) séquentiellement à 99 médicaments injectables non dilués à la température ambiante. Chaque préparation a été réalisée deux fois. La première a subi une évaluation visuelle et un test de dénombrement des particules par obstruction de lumière, immédiatement après le mélange. Ces tests ont été répétés quatre heures après le mélange initial en utilisant la seconde préparation. Pour être considérés comme compatibles, les mélanges ne devaient pas présenter de précipitation ou tout autre changement observable (turbidité, cristaux, formation de gaz, changement de couleur) et devaient respecter la spécification établie par la norme USP <788> 1.B, à la fois au temps zéro et quatre heures après le mélange.

Résultats : Au total, 87 des 99 médicaments injectables testés avec le Plasmalyte-A^{MD} se sont révélés compatibles à la fois visuellement à l'œil nu et à l'aide du compteur de particules selon la norme USP <788>.

Conclusion : Un certain nombre de médicaments se sont révélés compatibles lorsqu'ils étaient mélangés selon un ratio de 1:1 avec le Plasmalyte-A^{MD}. Il faut cependant prendre en considération le fait que seuls les critères physiques ont été évalués dans cette étude.

Mots clés : Administration en Y, compatibilité, Plasmalyte-A^{MD}

Introduction

Le Plasmalyte-A^{MD} est une solution cristalloïde, un soluté d'hydratation isotonique, iso-osmotique à pH neutre utilisé au Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine pour l'hydratation et l'hyperhydratation intraveineuses, et ce, exclusivement pour les patients en soins critiques ou en période postopératoire¹. Le Plasmalyte-A^{MD} présente plusieurs avantages comparativement aux solutés « traditionnels », soit le Lactate Ringer pour certaines utilisations et le normal salin (NS) dans tous les cas de remplacement de liquide, quand il est nécessaire d'utiliser une solution électrolytique physiologiquement équilibrée et de maintenir l'équilibre acido-basique normal tout en réduisant les risques²⁻⁴. Si le Lactate Ringer et le Plasmalyte-A^{MD} sont considérés comme des solutions à la fois isotoniques et équilibrées, le NS n'est qu'isotonique et non équilibré en raison de sa composition, contrairement aux deux précédents qui sont davantage physiologiques.

La composition du Plasmalyte-A^{MD} s'apparente davantage à celle du Lactate Ringer qu'à celle du NS. Le soluté NS est celui des trois qui possède les plus grandes concentrations d'ions de sodium et de chlore (seuls ions du soluté), ainsi qu'une osmolarité plus élevée que l'osmolarité moyenne du plasma chez l'individu en bonne santé. Le Lactate Ringer et le Plasmalyte-A^{MD} sont relativement semblables et se rapprochent davantage de la composition plasmatique. Une des plus grandes différences entre les deux est l'utilisation d'acétate et de gluconate comme source de bicarbonate (pouvoir tampon) dans le Plasmalyte-A^{MD} au lieu du lactate retrouvé dans le Lactate Ringer, et l'absence de calcium⁵.

En raison de sa composition, le Plasmalyte-A^{MD} et le Lactate Ringer présentent moins de risques d'acidose métabolique (acidose lactique et acidose hyperchlorémique) que le NS. Cela explique l'utilisation du Plasmalyte-A^{MD} en soins intensifs puisque l'acidose hyperchlorémique entraîne une mortalité plus élevée chez les patients concernés, dont ceux

Pour toute correspondance : Jean-Marc Forest, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, CANADA; Téléphone : 514 345-4603; Courriel : jean-marc.forest.hsj@sss.gouv.qc.ca

en contexte de choc (traumatologie, grands brûlés, choc distributif et périopératoire) pour lesquels l'hydratation intraveineuse est exclusive et nécessite d'importantes quantités de liquide^{2,3}.

L'utilisation du Plasmalyte-A^{MD} serait avantageuse, comparativement aux solutés « traditionnels », comme le démontrent certaines études^{1,6,7}. Une étude comparant le Plasmalyte-A^{MD} au NS chez les enfants souffrant de gastroentérite aiguë conclut que la réhydratation avec du Plasmalyte-A^{MD} était bien tolérée et permettait même une amélioration de la concentration de bicarbonate dans le sang et des symptômes (d'après l'échelle clinique de déshydratation) plus rapide⁸. Un autre avantage du Plasmalyte A^{MD} par rapport au Lactate Ringer est sa concentration de sodium plus élevée à 140 mEq/L, particulièrement intéressante pour des patients chez qui il est souhaitable de faire de la neuroprotection en visant habituellement une natrémie plus élevée (145 à 155 mEq/L)⁹.

Il est donc probable de voir à l'avenir son utilisation augmenter dans les centres hospitaliers. L'administration en Y associée à d'autres médicaments intraveineux devient alors fort probable.

Cette étude a pour but de vérifier la compatibilité entre le Plasmalyte-A^{MD} et 99 autres médicaments intraveineux pour une administration en Y afin d'éviter la formation de précipités dans la tubulure, ce qui pourrait occasionner la perte/blocage de voies intraveineuses, pouvant alors entraîner des délais dans l'administration d'autres médicaments. À noter que, par prudence, il est toujours possible d'utiliser un filtre en ligne intraveineuse pour les voies centrales, réduisant ainsi les risques d'embolisation.

Hypothétiquement, il ne devrait pas y avoir un grand nombre d'incompatibilités — s'il y en a, elles ne devraient pas être graves —, car le Plasmalyte-A^{MD}, par sa composition, est très semblable au plasma humain⁵.

Méthode

Matériel

Le Plasmalyte-A^{MD} (Baxter, lot W8J25A1) utilisé durant l'étude se présentait en sacs de 1 L avec les concentrations suivantes d'électrolytes : Na⁺ 140 mEq/L, K⁺ 5,0 mEq/L, Mg²⁺ 3,0 mEq/L, Cl⁻ 98 mEq/L, acétate 27 mEq/L et gluconate 23 mEq/L⁵.

Le Plasmalyte-A^{MD} a été mélangé successivement à 99 autres médicaments injectables présentés dans les tableaux I et II. Les médicaments nécessitant une dissolution ont été préparés avec de l'eau stérile pour injection, sauf si la monographie demandait d'utiliser du NS. La majorité des médicaments ont été testés à leur concentration maximale, initiale ou originale; c'est-à-dire selon la concentration commerciale de départ, afin de simuler le degré de risque maximum des problèmes potentiels. Les autres ont été testés à la concentration maximale utilisée au CHU Sainte-Justine, mais il est parfois délicat d'utiliser ces concentrations dites « maximales », car elles sont parfois dépassées dans certaines circonstances cliniques et ces dépassements ne sont pas toujours pris en compte dans l'évaluation des compatibilités ou incompatibilités. Tous les médicaments reconditionnés en ampoules de verre ont été filtrés à l'aide d'une aiguille

filtrante de 5 µm pour éviter de confondre un débris de verre avec un précipité préalablement à son utilisation.

Solutions tests

Tous les tests ont été effectués sous une lumière fluorescente et à la température ambiante (20 °C, pièce climatisée). Toutes les manipulations avec compteur de particules ont été réalisées sous hotte, dans la salle blanche du secteur fabrication de la pharmacie du CHU Sainte-Justine, limitant les risques de contamination par l'air, tel que le propose l'USP <788>. Tous les mélanges ont été réalisés en duplicata à l'aide de seringues stériles de 30 mL de polypropylène (BD). Un volume de 10 mL de Plasmalyte-A^{MD} était mélangé manuellement par inversion à 10 mL du médicament à tester. Immédiatement après ce mélange, une évaluation visuelle à l'œil nu contre un fond blanc puis noir avait lieu afin de déceler tout changement d'aspect qui serait un signe d'incompatibilité, soit la formation d'un précipité ou de bulles de gaz, un changement de couleur, de turbidité ou de viscosité directement dans la seringue. Pour vérifier la viscosité, l'évaluateur agitait légèrement l'échantillon afin d'en vérifier le comportement. En l'absence de ces signes, l'un des deux échantillons passait au compteur de particules. Les mélanges présentant une incompatibilité visuellement détectable, pouvant nuire au compteur de particules, par exemple par formation de cristaux, n'ont pas subi de tests à l'aide de cet instrument. Quatre heures plus tard, le deuxième échantillon était soumis au même protocole. Cet intervalle de temps permettait de simuler, avec un petit excès sécuritaire, la durée de contact de deux médicaments lors des injections simultanées à de très faibles débits, comme c'est parfois le cas chez les nouveau-nés prématurés¹⁰⁻¹⁶. La durée de séjour maximale dans les tubulures de deux médicaments administrés en Y est d'environ trois heures¹⁰⁻¹⁶.

Le dénombrement des particules dans les solutions a été réalisé à l'aide de l'appareil LS-20 Liquid Particle Counter^{MD} (Lighthouse Worldwide Solutions, Medford, OR, USA), un compteur de particules préalablement paramétré pour l'analyse des données selon la norme USP <788>^{18,19}. L'appareil fonctionne en mesurant la diminution de l'intensité lumineuse d'un laser balayant l'échantillon. Le logiciel intégré convertit la mesure en comptage de particules en se basant sur une courbe de calibration. La procédure pour tester les petits volumes consiste à analyser quatre portions supérieures à 5 mL chacune et à éliminer la première lecture¹⁸. Le volume des échantillons était de 20 mL, les quatre premiers millilitres servant à rincer l'appareil. L'analyse était ensuite réalisée à raison de trois fois 5 mL en moyenne, laissant 1 mL dans l'appareil à la fin du test afin d'éviter d'aspirer de l'air lors de l'analyse de la dernière fraction. Cette manière de procéder facilitait les manipulations et réduisait la quantité totale de médicaments utilisés²⁰.

Définition de compatibilité

La compatibilité visuelle, déterminée lors des évaluations, se limitait à observer à l'œil nu la présence ou non de particules, de bulles de gaz, d'une augmentation de la turbidité ou de la viscosité. Tout changement observable était considéré comme un signe d'incompatibilité^{10-17,20}.

La spécification établie par l'USP <788> a servi au dénombrement particulière. Elle stipule que les solutions

parentérales et injectables fournies en volume nominal de moins de 100 mL (USP <788> et test 1.B.) réussissent le test de comptabilité si le nombre de particules présentes dans les unités testées par contenant n'excède pas 6000 particules de plus de 10 µm et 600 de plus de 25 µm par contenant de 20 mL, soit le volume total préparé dans notre cas¹⁹. Le nombre de particules de plus de 10 µm ne devait pas dépasser 300 particules/mL, soit 6000 particules divisées par le volume total de 20 mL. Le nombre de particules de plus de 25 µm ne devait pas dépasser 30 particules/mL, soit 600 particules divisées par le volume total de 20 mL¹⁹. C'est sur cette base que s'appuie l'interprétation de toutes les valeurs de résultats²⁰.

Résultats

Le Plasmalyte-A^{MD} est compatible avec 87 des 99 médicaments testés (tableau I). Ces mélanges n'ont démontré aucune incompatibilité visuelle et répondaient aux spécifications établies par l'USP <788>1.B immédiatement après le mélange (temps [t] = 0) et après quatre heures (t = 4). Juste après leur préparation, les mélanges compatibles présentaient un nombre de particules de plus de 10 µm se situant entre 1,8 et 114,8/mL. Le nombre de particules de plus de 25 µm se situait entre 0,0 et 20,5/mL. Après quatre heures, le nombre de particules de plus de 10 µm se situait entre 0,4 et 211,4/mL et celui des particules de plus de 25 µm, entre 0,0 et 29,9/mL.

Par contre, 12 des médicaments testés se sont révélés incompatibles avec le Plasmalyte A^{MD} (tableau II), selon les spécifications adoptées par l'étude. La majorité d'entre eux présentait une incompatibilité d'après le nombre de particules présent dans les échantillons, soit à t = 0 et/ou t = 4. Six des 12 médicaments étaient inclus dans les médicaments incompatibles pour la seule raison qu'ils dépassaient le compte particulaire accepté selon la norme USP <788>1.B, soit, pour un échantillon de 20 mL, 300 particules de plus de 10 µm et 30 particules de plus de 25 µm. Cinq autres médicaments ont présenté une incompatibilité visible à l'œil nu : il était possible d'observer la formation de cristaux de mélanges incompatibles et l'apparition de turbidité lors du mélange de trois autres mélanges incompatibles.

Le mélange avec la cyclosporine a été impossible à analyser avec le compteur de particules vu sa grande viscosité initiale, lui valant une place dans le tableau des médicaments incompatibles (tableau II). Les mélanges présentant des cristaux (dipyridamole et sulfaméthoxazole/triméthoprime) n'ont pas été testés avec le compteur de particules en t = 4, puisque la formation de cristaux est en soi une preuve d'incompatibilité et qu'il était préférable de l'éviter pour ne pas faire face à de potentiels problèmes avec l'appareil¹⁸.

Parmi les 10 mélanges avec médicaments incompatibles ayant subi des tests de comptage de particules pour t = 0 et t = 4, sept ne répondaient pas aux exigences de la norme seulement en t = 0, et les trois autres en t = 0 et en t = 4 et correspondaient aux mélanges avec turbidité. Le mélange de l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, en plus d'une formation de cristaux à t = 4, présentait également une incompatibilité de décompte de particules en t = 0. Les comptes particuliers en t = 0 de 10 µm et plus ne répondant

pas à la norme se situaient entre 647,9 et 22 304,0, et ceux de 25 µm et plus, entre 31,8 et 340,2. En t = 4, les comptes particuliers de 10 µm et plus se situaient entre 27 536,5 et 82 605,7, et ceux de 25 µm et plus, entre 367,0 et 2249,2.

Discussion

Le type de manipulations de mélanges en seringue utilisé comme méthode de simulation de l'administration intraveineuse clinique en Y s'apparente à celui utilisé dans de nombreuses autres études de compatibilité^{10-17,20,21}. Ce modèle, reconnu dans la littérature médicale, implique que deux solutions administrées conjointement par injection en Y se rencontrent en un ratio de 1:1²². Les médicaments ont presque tous été testés à concentration maximale, initiale ou originale, soit un ratio 1:1, sur la base du principe que les médicaments ne précipitant pas à haute concentration ne le feront généralement pas à une concentration inférieure. La concentration maximale, initiale ou originale de certains médicaments comme la cloxacilline dépassait la concentration maximale clinique utilisée au CHU Sainte-Justine. Dans ces cas, c'est cette dernière qui était utilisée pour les tests de compatibilité. Toutes les préparations ont été testées immédiatement (t = 0) et quatre heures après le mélange (t = 4), ce qui est la méthode classique utilisée lors des tests de compatibilité quand l'administration est en Y^{10-17,20,21}.

La littérature scientifique compte peu de données sur les compatibilités avec le Plasmalyte-A^{MD}, rendant difficile les comparaisons avec les autres résultats mentionnés.

Quant à la phénytoïne, souvent incompatible lors de mélanges, elle est clairement compatible avec le Plasmalyte-A^{MD}, visuellement et avec décompte de particules²².

Le propofol 1 % n'a pas pu faire partie des médicaments testés, car il se présente sous la forme d'une préparation opaque qui ne peut pas être analysée avec le compteur de particules²⁴. Il n'a donc pas été inclus dans l'étude. De même, la cyclosporine qui, mélangée au Plasmalyte-A^{MD} selon un ratio de 1:1, présentait une grande viscosité, empêchant la lecture de la solution avec le compteur de particules. Il aurait fallu une plus grande dilution du médicament pour permettre le passage dans le compteur de particules. Ces résultats étant absents, il a été préférable de classer ce médicament dans la section des incompatibilités par précaution et jusqu'à ce qu'un autre type de protocole puisse être élaboré.

L'utilité d'une méthode fiable, sensible, quantitative et objective, telle que celle utilisant le compteur de particules pour réaliser les tests de compatibilité, a été démontrée une fois de plus, tout comme dans l'article portant sur la compatibilité de la cloxacilline²⁰. Dans cette dernière étude, le compteur de particules avait permis de détecter des préparations incompatibles qui n'avaient pas été repérées à l'œil nu. Cette méthode permet aussi de confirmer les mélanges visuellement compatibles. C'est le compteur de particules qui a permis de détecter ou de confirmer l'incompatibilité des mélanges de Plasmalyte-A^{MD} avec six médicaments intraveineux différents, leur incompatibilité n'ayant pas été détectée clairement à l'œil nu. L'observation visuelle permet malgré tout de détecter très rapidement les changements d'aspect.

Tableau I. Médicaments compatibles avec le Plasmalyte-A^{MD} pour administration en Y (respectant la norme USP <788> 1.B)

	Médicaments	Concentration (mg/mL, ou spécifié autrement)	Compagnie	Lot
1.	Acétylcystéine	200	Teligent	80392
2.	Acyclovir	50	Fresenius Kabi	6017771
3.	Adrénaline (épinéphrine chlorure)	1	ERFA	A8I077
4.	Amikacine	250	Sandoz	HV0635
5.	Aminophylline	25	Omega	8L380
6.	Amiodarone chlorhydrate	50	Fresenius Kabi	6016427
7.	Amphotéricine liposomale B (Ambisome ^{MD})	4	Astellas	015330
8.	Ampicilline	100	Aurobindo	KM0117003-A
9.	Atropine sulfate	0,4	Sandoz	GL9065
10.	Azithromycine	100	Aurobindo	CAM180001
11.	Benztropine	1	Omega	7E752B
12.	Bupivacaïne	5	Aspen pharmacare	9944580-1
13.	Caféine citrate	20	SAGENT	M800638
14.	Calcium chlorure	100	Hospira	91-062-DK
15.	Calcium gluconate	100	Fresenius Kabi	6014000
16.	Céfazoline	100	Fresenius Kabi	18R1808
17.	Céfotaxime	100	SteriMax	4CS1803CA
18.	Céfoxitine	100	Novopharm	0001D6
19.	Ceftazidime	100	SteriMax	4CZ1807CA
20.	Ceftriaxone	100	SteriMax	4CN1826CA
21.	Céfuroxime	100	SteriMax	176107.1
22.	Ciprofloxacine	2 + 5,5 % dextrose	Sandoz	80505
23.	Clindamycine	150	Pfizer	AD7386
24.	Cloxacilline	250	SteriMax	2CL1782CA
25.	Desmopressine acétate	4 µg/mL	Ferring	P10638E
26.	Dexaméthasone sodium phosphate	4	Omega	7J884
27.	Dexmédétomidine	100 µg/mL	Hospira	93-494-DK
28.	Dextrose	500	Hospira	92-209-DK
29.	Digoxine	0,25	Sandoz	JB6515
30.	Dimenhydrinate	10	Sandoz	HZ1131
31.	Diphenhydramine	50	Fresenius Kabi	6015948 6016272
32.	Dobutamine	12,5	Sandoz	HM5247
33.	Dopamine	3200 µg/mL + 5 % dextrose	Baxter	P373266
34.	Érythromycine	50	Amdipharm	07-991-TB-22
35.	Esmolol chlorhydrate	10	Baxter	018388Z
36.	Fentanyl citrate	50 µg/mL	Sandoz	GF5993
37.	Fluconazole	2	Sandoz	HG7954
38.	Furosémide	10	Sandoz	HZ8614
39.	Gentamicine	40	Sandoz	HM6298
40.	Granisétron	1	Omega	7B668
41.	Héparine sodium	100 U/mL	LEO pharma	A56301
42.	Hydralazine	20	SteriMax	PMXK1829
43.	Hydrocortisone sodium succinate	125	Pfizer	R69383
44.	Hydromorphone	10	Sandoz	JD1885
45.	Hydroxyzine	50	Sandoz	HB6939

Tableau I. suite

	Médicaments	Concentration (mg/mL, ou spécifié autrement)	Compagnie	Lot
46.	Insuline (Humulin ^{MD})	100 U/mL	Lilly	C934109A
47.	Isoprotérénol	0,2	Sandoz	HP7563
48.	Kétamine	50	Sandoz	JG0897
49.	Labétalol chlorhydrate	5	Sandoz	HM6288
50.	Lévocarnitine	200	Leadiant Biosciences	180314
51.	Lévofoxacine	5	Hospira	82-092-JT
52.	Lidocaïne chlorhydrate	10	Alveda	16442020
53.	Linézolide	2	Pfizer	17D01U01
54.	Lorazépam	4	Hospira	92-460-EV
55.	Mannitol	200	Hospira	86-012-JT
56.	Méropénem	50	Fresenius Kabi	MCA1078
57.	Méthylprednisolone sodium succinate	62,5	Pfizer	X46200
58.	Métoclopramide	5	Sandoz	JB2592
59.	Métronidazole	5	Hospira	92-022-JT
60.	Milrinone lactate	1	Fresenius Kabi	6017225
61.	Morphine sulfate	50	Sandoz	HT8207
62.	Multivitamines pédiatriques	^a	Sandoz	JD2419
63.	Naloxone	0,4	Omega	7B642
64.	Nitroprusside	25	Pfizer	851073A
65.	Norépinephrine	1	Sandoz	JA6618
66.	Octréotide acétate	500 µg/mL	Omega	8K322
67.	Ondansétron	2	Mylan	7008289
68.	Oxytocine	10 USP unités/mL	Fresenius Kabi	6016788
69.	Pantoprazole	4	Aurobindo	CP0180056
70.	Pénicilline G sodique	500 000 U/mL	Fresenius Kabi	305039
71.	Pentobarbital	50	Oak	681403F
72.	Phénytoïne sodique	50	SteriMax	1702184.1
73.	Pipéracilline sodique	200	Hospira	1P301MC6
74.	Pipéracilline + Tazobactam	200 ^b	SteriMax	5PT18106CA
75.	Potassium chlorure	2 mEq/mL	Hospira	92-089-DK
76.	Potassium phosphate	3 mmol/mL	Sandoz	HU8181
77.	Procaïnamide	100	Sandoz	HC7228
78.	Propranolol HCl	1	Sandoz	JD3583
79.	Ranitidine	25	Sandoz	HL6670
80.	Rocuronium bromure	10	Sandoz	JE6343
81.	Salbutamol sulfate	1	GlaxoSmithKline	C46M
82.	Sodium bicarbonate	1 mEq/mL	Hospira	80-090-EV
83.	Sufentanyl	50 µg/mL	SteriMax	539084
84.	Tobramycine	40	Sandoz	JD1881
85.	Valproïque acide	100	Abbvie	71160DD
86.	Vancomycine chlorhydrate	50	Fresenius Kabi	2959274
87.	Voriconazole	10	Pfizer	Z527303

^aAcide Ascorbique : 80 mg/mL, Vitamine A : 2300 U/mL, Vitamine D : 400 U/mL, Thiamine : 1,2 mg/mL, Riboflavine : 1,4 mg/mL, Pyridoxine hydrochloride : 1 mg/mL, Niacinamide : 17 mg/mL, d-Panthénol: 5.0 mg/mL, Vitamine E : 7 U/mL, Biotine: 20 µg/mL, Acide Folique : 140 µg/mL, Vitamine B12 : 1 µg/mL, Vitamine K1 : 0.2 mg/mL

^b Concentration exprimée en pipéracilline

Tableau II. Médicaments incompatibles avec le Plasmalyte-A^{MD} pour administration en Y (respectant la norme USP <788> 1.B)

Médicaments	Concentration (mg/mL, ou spécifié autrement)	Compagnie	Lot	Incompatibilité
1. Albumine humaine	250	Octapharma	M835A6672	Compte particulaire supérieur à la norme au t = 0
2. Caspofungine	5	MDA	AAF709	Compte particulaire supérieur à la norme au t = 0
3. Cyclosporine	50	Novartis	SFA59	Grande viscosité du médicament : lecture impossible
4. Diazépam	5	Sandoz	GC4181	Turbidité Compte particulaire supérieur à la norme au t = 0 et 4
5. Dipyridamole	5	Fresenius Kabi	6119310	Cristaux au t = 4
6. Magnésium sulfate	500	Fresenius Kabi	6017321	Compte particulaire supérieur à la norme au t = 0
7. Midazolam	5	Fresenius Kabi	6015861	Turbidité Compte particulaire supérieur à la norme au t = 0 et 4
8. Multivitamines adultes	^a	Sandoz	JC0826	Compte particulaire supérieur à la norme au t = 0
9. Nitroglycérine	5	Omega	8F200	Turbidité Compte particulaire supérieur à la norme au t = 0 et 4
10. Phénobarbital sodique	120	Sandoz	HV4223	Compte particulaire supérieur à la norme au t = 0
11. Sodium phosphate	P 3 mmol/mL	Sandoz	HF6601	Compte particulaire supérieur à la norme au t = 0
12. Sulfaméthoxazole/Triméthoprim	80/16	Aspen	8E522	Compte particulaire supérieur à la norme au t = 0 Cristaux au t = 4

^aAcide Ascorbique : 20 mg/mL, Vitamine A : 660 U/mL, Vitamine D : 40 U/mL, Thiamine : 0,6 mg/mL, Riboflavine : 0,72 mg/mL, Pyridoxine hydrochloride : 0,8 mg/mL, Niacinamide : 8, d-Panthenol : 3 mg/mL, Vitamine E : 2 U/mL, Biotine : 12 µg/mL, Acide Folique : 80 µg/mL, Vitamine B12 : 1 µg/mL

Certains points suscitent toutefois des interrogations. Premièrement, l'azithromycine présentait un compte particulaire moyen de 29,9 particules de 25 µm et plus par mL en t = 4. La norme dans le cas de l'étude, qui utilisait des échantillons de 20 mL, situe la limite d'incompatibilité à 30 particules, soit 0,1 de plus que le résultat obtenu. Les multivitamines adultes ont une incompatibilité, avec un compte de 34,1 particules de 25 µm et plus en t = 0. Ce dénombrement peut porter à réflexion étant donné qu'elles ont en général une plus petite concentration de principes actifs (la vitamine K1 étant même absente de la formulation adulte de multivitamines) que les multivitamines pédiatriques qui, elles, sont compatibles. Il serait logique de s'attendre à ce que ces dernières présentent davantage une incompatibilité. Ce fait pourrait être attribuable à une différence de véhicule composant la formulation du médicament et non pas aux principes actifs eux-mêmes. Le cas du mélange avec la norépinéphrine est particulièrement intéressant puisqu'il donnait une couleur jaunâtre lors du mélange avec le Plasmalyte-A^{MD}. Selon la monographie de Pfizer (celle de Sandoz, fabricant du médicament utilisé dans l'étude, n'étant pas disponible), le médicament devrait être jeté s'il est plus foncé que jaune pâle. Il serait intéressant de pousser les tests plus loin avec des analyses chimiques des concentrations afin de vérifier si ce changement de teinte affecte ou non la médication. Dans la même perspective, refaire les tests ayant présenté une incompatibilité par décompte particulaire ainsi que ceux ayant eu un résultat limite, comme dans le cas de l'azithromycine, pourrait être bénéfique. Cela pourrait minimiser les risques d'erreur de manipulation et confirmer ou infirmer les résultats sur la base de ces résultats d'analyse chimique qui permettraient de vérifier la teneur du médicament testé et, ainsi, sa compatibilité tant physique que chimique.

Si l'on compare la technique de détection ayant permis de déterminer une incompatibilité pour le Plasmalyte-A^{MD} par rapport à d'autres études testant la compatibilité entre médicaments intraveineux pour administration en Y, par exemple celle sur le citrate de caféine, il est possible de constater qu'ici, presque toutes les incompatibilités ne viennent pas seulement du compte de particules de 10 et 25 µm et plus, mais d'une incompatibilité visible à l'œil nu, soit une formation d'un précipité, de cristaux, d'un changement de couleur, etc.^{21,23}. Une incompatibilité physique semble donc plus facile à détecter visuellement avec le Plasmalyte-A^{MD}, ce qui est rassurant lors de l'administration.

Par rapport au Lactate Ringer, le Plasmalyte-A^{MD} peut présenter moins d'incompatibilités puisqu'il ne contient pas de calcium, reconnu incompatible avec le magnésium et les bicarbonates ou encore la ceftriaxone. Cela lui confère un avantage en pratique clinique²².

Conclusion

Parmi les 99 médicaments testés, 87 se sont révélés compatibles lorsqu'ils étaient mélangés selon un ratio de 1:1 avec le Plasmalyte-A^{MD}, les deux substances étant généralement à leur concentration maximale, initiale ou originale. Il faut toutefois prendre en considération le fait que seuls les critères physiques sont pris en charge ici, ce qui ne permet pas de garantir l'efficacité clinique de mélanges reconnus compatibles. Toutefois, les résultats sont particulièrement pertinents dans un contexte de soins critiques pour la médication à administrer sans délai (antibiotiques) et pour la titration sans interruption du soluté (agents vasoactifs), et ce, dans les contextes où l'hydratation aux cristalloïdes est primordiale (choc septique, hypovolémique, etc.).

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs. La totalité des médicaments étudiés provenait du département de pharmacie du CHU Sainte Justine.

Conflits d'intérêts

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

Références

1. Zander R. Fluid Management. Die Deutsche Bibliothek 2006; p.10.
2. Boldt J. The balanced concept of fluid resuscitation. Br J Anaesth 2007;99:312-5.
3. Mythen M, Vercueil A. Fluid Balance. Vox Sanguinis 2004;87(suppl. 1):S77-81.
4. AABB, America's Blood Centers, American Red Cross. Circular of information for the use of human blood and blood components. July 2002; 4: 74 p.
5. Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, Lewandrowski KB. Laboratory reference values. N Engl J Med 2004;351:1548-63.
6. Hadimioglu N, Saadaway I, Saglam T, Ertug Z, Dinckan A. The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation. Anesth Analg 2008;107:264-9.
7. Mc Farlane C, Lee AA. Comparison of Plasmalyte 148 and 0.9 % saline for intra-operative fluid replacement. Anaesthesia 1994; 49:779-81.
8. Allen, CH, Goldman, RD, Bhatt S, Simon HK, Gorelick MH, Spandforter PR et coll. A randomized trial of Plasma-Lyte A and 0.9 % sodium chloride in acute pediatric gastroenteritis. BMC Pediatr 2016;16:117.
9. Kochanek PM, Tasker RC, Bell MJ, Adelson PD, Carney N, Vavilala MS et coll. Management of pediatric severe traumatic brain injury: 2019 consensus and guidelines-based algorithm for first and second tier therapies. Pediatr Crit Care Med 2019; 20:269-79.
10. Ferreira E, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du dimenhydrinate injectable pour l'administration en Y. Pharmactuel 2004;37:17-20.
11. Péré H, Chassé V, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du pantoprazole injectable lors d'administration en Y. Pharmactuel 2004;37: 193-6.
12. Pelletier É, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité de la kétamine injectable lors de l'administration en dérivé avec d'autres médicaments usuels. Pharmactuel 2006;39:71-5.
13. Pelletier É, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité des mélanges de morphine et de kétamine ou d'hydromorphone et de kétamine injectables lors de leur administration en dérivé avec d'autres médicaments usuels. Pharmactuel 2007;40(suppl. 2):23-7.
14. Tollec S, Touzin K, Pelletier É, Forest JM. Évaluation visuelle de la compatibilité physique de la naloxone avec d'autres médicaments intraveineux usuels. Pharmactuel 2013;46:16-22.
15. Legris ME, Valiquette ME, Lavoie A, Forest JM, Leclair G. Compatibilité physique par évaluation visuelle du salbutamol injectable lors de son administration en Y. Pharmactuel 2011;44:14-8.
16. Forest JM, Hildgen P. Compatibilité de l'acétylcystéine injectable lors d'administration en Y avec d'autres médicaments usuels. Pharmactuel 2014;47:161-6.
17. Legris ME, Lavoie A, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité par évaluation visuelle du thiopental injectable lors de son administration en Y avec des médicaments usuels. Pharmactuel 2014;47:167-72.
18. Manuel d'instruction de l'appareil LS-20 Liquid Particle Counter (Lighthouse Worldwide Solutions, Medford, OR). 54 p.
19. <788> Particulate matter in injections. In: United States Pharmacopeia. USP 36. Rockville, MD; United States Pharmacopeia; 2012. p.350-3.
20. Sullivan T, Forest JM, Leclair G. Compatibility of cloxacillin sodium with selected intravenous drugs during simulated Y-site administration. Hosp Pharm 2015;50:214-20.
21. Mitchell AL, Gailey RA. Compatibility of caffeine citrate with other medications commonly used in a neonatal intensive care unit. J Ped Pharm Pract 1999;4:239-42.
22. Trissel LA. Trissel's tables of physical compatibility, 1^{ère} éd. Lake Forest: Multimatrix;1996. 590 p.
23. Audet MA, Forest É, Friciu M, Forest JM, Leclair G. Compatibilité du citrate de caféine injectable avec plusieurs autres médicaments. Pharmactuel 2017;50:27-33.
24. Sethi M, Owyang CG, Meyers C, Parekh R, Shah KH, Manini AF. Choice of resuscitative fluids and mortality in emergency department patients with sepsis. Am J Emerg Med 2018; 36:625-9.

Abstract

Objective: To determine the compatibility of Plasmalyte-A[®] with 99 other drugs during Y-site administration.

Method: Plasmalyte-A[®] was combined (1:1 ratio) sequentially with 99 undiluted injectable drugs at room temperature. Each combination was prepared twice. One sample underwent a visual inspection and a light obstruction particle count test immediately after mixing. These tests were repeated on the other sample 4 hours after the initial mixing. To be considered compatible, the mixtures had to be free of precipitate or any other observable changes (turbidity, crystals, gas formation or colour change) and had to meet the specification established by USP <788> 1.B, both at time zero and 4 hours after mixing.

Results: In all, 87 of the 99 injectable drugs tested with Plasmalyte-A[®] were found to be compatible both visually with the naked eye and with the particle counter, as per USP <788>.

Conclusion: A certain number of drugs were found to be compatible when mixed in a 1:1 ratio with Plasmalyte-A[®]. However, it should be borne in mind that only the physical criteria were examined in this study.

Keywords: Compatibility, Plasmalyte-A[®], Y-site administration

Suivi de l'anticoagulothérapie par la warfarine par le pharmacien : comparaison de la qualité et de la sécurité d'un modèle en établissement de santé avec un modèle en pharmacie communautaire

Sophie Ruelland¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Ann-Sophie Laberge^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Louis-Étienne Marchand⁵, B.Pharm., M.Sc., Jean Bournival⁶, B.Pharm., M.Sc., Michel Dorval^{7,8}, Ph.D.

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

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay– Lac-Saint-Jean, Hôpital de Chicoutimi, Québec (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont, Sherbrooke (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁶Pharmacien, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada;

⁷Professeur titulaire, Faculté de pharmacie Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁸Chercheur, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec et Centre de recherche du Centre intégré de santé et de services sociaux Chaudière-Appalaches, Québec (Québec) Canada

Reçu le 8 mai 2020; Accepté après révision par les pairs le 1^{er} septembre 2020

Résumé

Objectif : Cette étude rétrospective de dossiers vise à comparer le suivi de la warfarine effectué par le pharmacien communautaire avec celui assuré par le pharmacien d'une clinique d'anticoagulation spécialisée.

Méthodologie : Le suivi d'un même groupe de sujets stables a été comparé avant et après le transfert d'une clinique d'anticoagulation spécialisée vers le pharmacien communautaire de 2015 à 2018, pour une même période de l'année. Le temps dans l'intervalle thérapeutique, la variabilité du ratio international normalisé et la prévalence d'un ratio international normalisé extrême ont été utilisés comme indicateurs de la qualité du suivi. L'incidence des complications liées à l'anticoagulation a aussi été mesurée.

Résultats : Un total de 350 patients sous warfarine a été inclus dans les analyses, la majorité étaient anticoagulés pour de la fibrillation auriculaire. Les durées moyennes de suivi étaient respectivement de 263 jours pour le pharmacien communautaire et de 252 jours pour la clinique d'anticoagulation spécialisée. Le temps dans l'intervalle thérapeutique était de 81,2 % pour le suivi réalisé par le pharmacien communautaire et de 80,2 % à la clinique d'anticoagulation spécialisée ($p = 0,38$). La variabilité médiane du ratio international normalisé était de 0,13 dans le modèle pharmacien communautaire et de 0,12 dans le modèle clinique d'anticoagulation spécialisée ($p = 0,14$). Aucune différence quant à l'incidence des événements thromboemboliques n'a été observée.

Conclusion : Chez les sujets stables, le suivi de la warfarine par le pharmacien communautaire était de qualité comparable à celui d'une clinique d'anticoagulation spécialisée.

Mots clés : Anticoagulation, pharmacien communautaire, programme d'anticoagulothérapie, ratio international normalisé, temps dans l'intervalle thérapeutique, warfarine

Introduction

Découverte il y a plus de 60 ans, la warfarine occupe encore aujourd'hui une place importante dans le traitement et la prévention des événements thromboemboliques. La mise en marché des anticoagulants oraux directs (AOD) il y a une

dizaine d'années a entraîné une diminution importante de l'usage de la warfarine^{1,2}. Ces agents sont maintenant recommandés en première intention dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire (FA) et des thromboembolies veineuses (TEV)^{3,4}. Certains patients ont toutefois des contre-indications à l'utilisation des AOD et d'autres n'ont pas

Pour toute correspondance : Sophie Ruelland, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux Saguenay–Lac-Saint-Jean, Hôpital de Chicoutimi, 305, rue Saint Vallier, Québec (Québec) G7H 5H6, CANADA; Téléphone : 581 882-8999; Courriel : sophie.ruelland@ssss.gouv.qc.ca

encore fait la transition vers ces nouvelles molécules. Selon un registre canadien, la warfarine représentait 99 % des prescriptions d'anticoagulants en 2010, comparativement à 67 % en 2014⁵.

La warfarine requiert un suivi étroit pour assurer son efficacité et minimiser le risque de saignement⁶. De nombreux modèles d'ajustement sont documentés dans la littérature scientifique : suivi effectué par le médecin de famille, par une clinique spécialisée en anticoagulothérapie ou encore autogestion par le patient⁷. Les normes de pratique recommandent que les suivis devraient être effectués par les cliniques spécialisées en anticoagulothérapie, majoritairement intra-hospitalières au Québec^{8,9}. Plusieurs études ont montré que la prise en charge par une clinique spécialisée en anticoagulothérapie est associée à de meilleurs indicateurs de la qualité du suivi lorsque comparée à d'autres modèles moins structurés⁹⁻¹².

Au Québec, l'ajustement de la warfarine par le pharmacien communautaire est inclus dans le cadre légal depuis 2015 et est remboursé par le régime provincial d'assurance médicament¹³. Le transfert des suivis de la warfarine des cliniques spécialisées en anticoagulothérapie intra-hospitalières et des groupes de médecine de famille vers les pharmaciens communautaires représente une nouvelle forme de prise en charge du patient très répandue au Québec et dont la qualité du suivi est peu documentée¹⁴⁻¹⁶.

L'Hôtel-Dieu de Lévis (HDL) est un centre hospitalier tertiaire de 349 lits situé dans la région de Chaudière-Appalaches (Québec, Canada). De 2016 à 2017, parmi une cohorte de plus de 1500 patients, la clinique spécialisée en anticoagulothérapie de l'HDL a transféré le suivi de 952 patients stables aux pharmaciens communautaires de la région. Un patient était considéré comme stable lorsque ses résultats de ratio international normalisé (RIN) étaient espacés d'un minimum de deux semaines. L'objectif principal de cette étude était de comparer la qualité et la sécurité du suivi effectué par le pharmacien communautaire à celles du suivi réalisé à la clinique spécialisée en anticoagulothérapie de l'HDL.

Méthodologie

Cadre de l'étude

Cette étude rétrospective sur dossiers médicaux compare le suivi de la warfarine réalisé par le pharmacien communautaire à celui effectué au préalable par la clinique spécialisée en anticoagulothérapie de septembre 2015 à février 2018. Les sujets étaient tous suivis initialement à la clinique spécialisée en anticoagulothérapie, puis transférés au pharmacien communautaire une fois leur RIN dans l'intervalle thérapeutique et les prélèvements espacés d'un minimum de deux semaines. Préalablement au transfert et dans l'optique de standardiser les pratiques locales, les pharmaciens de la région ont eu accès à une formation de trois heures sur l'ajustement de la warfarine (en plus des outils provinciaux déjà disponibles)¹⁷. Ils pouvaient également se référer à la clinique spécialisée en anticoagulothérapie au besoin. Le projet de recherche a été préalablement approuvé par le comité d'éthique de la recherche du Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches.

Population

Tous les sujets dont le suivi a été transféré de la clinique spécialisée en anticoagulothérapie au pharmacien communautaire pendant la période d'observation étaient admissibles à l'étude. Ces sujets avaient un risque hémorragique et/ou embolique faible à modéré, défini selon les paramètres suivants : FA non valvulaire avec score CHADS₂ (insuffisance cardiaque, hypertension, âge de plus de 75 ans, diabète [un point chacun] et antécédent d'accident vasculaire cérébral [AVC] [deux points]) inférieur à cinq, absence de remplacement valvulaire mécanique en position mitrale ou aortique, absence de syndrome antiphospholipide, absence d'événement thromboembolique dans les trois mois précédant le transfert et absence de saignement majeur dans les 60 jours précédant le transfert. Le suivi des patients ne répondant pas à ces critères demeurait assuré par la clinique spécialisée en anticoagulothérapie. Les sujets dont la mesure du RIN était faite par prélèvement capillaire (CoaguChek^{MD}) ou dont la durée de suivi à la clinique spécialisée en anticoagulothérapie ou par le pharmacien communautaire était inférieure à trois mois n'étaient pas admissibles. Les patients ont été sélectionnés par grappe, selon leur pharmacie communautaire. Par la suite, les patients de chaque pharmacie ont été choisis aléatoirement et stratifiés afin de bien représenter les pharmacies ayant un plus petit volume de patients (moins de 25 patients transférés). Le consentement des patients n'étant pas requis en raison du devis rétrospectif de l'étude, l'approbation du directeur des services professionnels a été obtenue avant de consulter leur dossier. Une lettre informative a été envoyée aux pharmacies communautaires pour les aviser et aucune pharmacie ne s'est retirée de l'étude.

Collecte de données

La collecte de données a été réalisée à l'aide du dossier patient électronique qui regroupe les données démographiques, les antécédents médicaux, les hospitalisations et visites à l'urgence, ainsi que les valeurs de laboratoire des sujets. Ces dossiers électroniques sont ceux de l'HDL, le seul centre hospitalier tertiaire de la région. Les données démographiques et les antécédents médicaux sont le portrait des patients au moment du transfert. Tous les RIN de la région de Chaudière-Appalaches sont analysés de façon centralisée au laboratoire de l'HDL.

Les événements thromboemboliques et les saignements survenus pendant la période à l'étude ont été comptabilisés. Un événement thromboembolique est défini comme un nouveau diagnostic d'AVC, d'ischémie cérébrale transitoire (ICT), d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde ou autre embolie artérielle. Les saignements sont classifiés comme majeurs, non majeurs cliniquement significatifs, ou mineurs selon la méthode de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis pour les patients non chirurgicaux¹⁸. La classification des événements a été faite initialement par les deux chercheuses principales et a été révisée à l'aveugle par un cardiologue de l'HDL.

Les scores CHA₂DS₂-VASc (insuffisance cardiaque, hypertension, présence de maladie vasculaire, âge entre 65 et 74 ans, sexe féminin, diabète [un point chacun] et antécédent d'AVC et âge de 75 ans ou plus [deux points]) et

HAS-BLED modifié (hypertension, insuffisance rénale et/ou hépatique, antécédent d'AVC, antécédent de saignement majeur ou prédisposition aux saignements, RIN labile, âge de plus de 65 ans, médication prédisposant aux saignements et consommation d'alcool [1 point chacun]) permettent de décrire le risque embolique et hémorragique des sujets à l'étude. Le score HAS-BLED modifié a été utilisé puisqu'il était difficile, dans un contexte rétrospectif, de connaître le contrôle de la tension artérielle du patient et sa consommation réelle d'alcool au moment du transfert. Un diagnostic d'hypertension noté au dossier ou la prise d'antihypertenseurs, ainsi qu'une prise d'alcool mentionnée dans le dossier ont été considérés pour le calcul¹⁹.

Mesure de la qualité et de la sécurité du suivi

Le temps dans l'intervalle thérapeutique a été calculé selon la méthode de Rosendall et représente le pourcentage du temps passé dans l'intervalle de RIN visé en extrapolant de façon linéaire les RIN entre les résultats²⁰. Le temps dans l'intervalle thérapeutique étendu a aussi été calculé par la même méthode en considérant une cible de RIN étendue correspondant à la cible réelle \pm 0,2 unité. Les résultats de RIN espacés de plus de six semaines ont été exclus du calcul du temps dans l'intervalle thérapeutique. Les périodes où le patient était hospitalisé ont également été exclues du calcul. La variabilité du RIN a été évaluée selon la méthode B2 de Finh et représente le calcul de la variance entre chaque RIN pondérée par le temps. Un patient dont les RIN varient grandement est considéré comme moins stable, augmentant ainsi son risque d'événements thromboemboliques²¹. Les valeurs de RIN extrêmes, soit inférieures à 1,5 ou supérieures à cinq, ont aussi été collectées²².

Analyses statistiques

Les analyses comparatives ont été effectuées sur le même groupe de patients, soit avant et après leur transfert au pharmacien communautaire. Le temps dans l'intervalle thérapeutique, le temps dans l'intervalle thérapeutique étendu, la variation du RIN et le nombre de RIN extrêmes ont été comparés pour la même période de l'année, à un an d'intervalle. Par exemple, pour un patient suivi par le pharmacien communautaire de juillet à décembre 2017, la période de juillet à décembre 2016 suivie par la clinique spécialisée en anticoagulothérapie servira de comparateur. Chaque patient était ainsi son propre comparateur, et des périodes de durée identique étaient comparées. Cette façon de procéder a permis de limiter l'impact que pourraient avoir les variations saisonnières sur la stabilité de l'anticoagulothérapie²³. La période d'ajustement par la clinique spécialisée en anticoagulothérapie correspondant aux trois premiers mois de traitement par warfarine a été exclue en raison de la plus grande instabilité du RIN en début de traitement. La fin de la période d'observation correspond principalement à la date de fin d'étude, à un déménagement dans une autre région, au décès du sujet, à l'arrêt de l'anticoagulothérapie ou au remplacement de la warfarine par un AOD.

Les données démographiques sont présentées en termes de moyenne et de médiane. Des tests de Student pour données appariées ainsi que des tests de Wilcoxon ont été réalisés afin de comparer les moyennes et les médianes des temps

dans l'intervalle thérapeutique, des temps dans l'intervalle thérapeutique étendus ainsi que la variabilité du RIN entre les deux modèles. Une taille d'échantillon de 350 patients permettait d'obtenir une puissance d'au moins 85 % et de détecter une différence de 5 % entre les temps dans l'intervalle thérapeutique des deux modèles. En estimant un taux d'exclusion de 10 %, 400 patients ont été sélectionnés dans l'étude²⁴.

Des analyses de sous-groupe prédéfinies ont été réalisées afin d'observer si certaines covariables influençaient la qualité du suivi par le pharmacien communautaire. Les patients ont ainsi été stratifiés 1) selon le nombre de patients transférés par pharmacie (moins de 25 patients transférés vs 25 patients ou plus); et 2) selon la stabilité de leur RIN (temps dans l'intervalle thérapeutique inférieur à 70 % pendant le suivi avec la clinique spécialisée en anticoagulothérapie vs temps dans l'intervalle thérapeutique supérieur ou égal à 70 %). La période post hospitalisation a aussi fait l'objet d'analyses supplémentaires. Les indicateurs de la qualité du suivi (temps dans l'intervalle thérapeutique, temps dans l'intervalle thérapeutique étendu et variabilité du RIN) ont été calculés pour les 28 jours suivant chaque hospitalisation ou chaque visite à l'urgence survenue durant la période de l'étude.

Résultats

Caractéristiques des patients

Préalablement, 400 sujets répondant aux critères d'inclusion ont été sélectionnés aléatoirement. Parmi ceux-ci, 50 ont été exclus, principalement en raison d'une durée de suivi trop courte (moins de trois mois) suivant le transfert et lorsque la période de l'année correspondante pour les deux modèles de suivi incluait le début du traitement (figure 1). Un total de 350 patients a été inclus dans l'analyse avec une durée de suivi moyenne de 263 jours pour le pharmacien communautaire et de 252 jours pour la clinique d'anticoagulation spécialisée. Pour la période de suivi, 5159 RIN ont été réalisés par les différents pharmaciens communautaires et 5224 par la clinique d'anticoagulation spécialisée, soit une moyenne de 1,58 RIN par 28 jours pour le pharmacien communautaire et de 1,66 pour la clinique d'anticoagulation spécialisée. La grande majorité des sujets (72,9 %) étaient anticoagulés pour de la FA et 20 % étaient traités pour une TEV. L'intervalle de RIN ciblé pour 97,1 % des sujets était de 2 à 3. Le score CHADS₂-VASC moyen était de 4,2, et 12,9 % des patients avaient une thérapie antiplaquettaire concomitante (tableau I).

Qualité du suivi

Lorsque l'on compare les résultats des temps dans l'intervalle thérapeutique moyens et des temps dans l'intervalle thérapeutique étendus médians, on ne note aucune différence significative entre le suivi effectué par le pharmacien communautaire et celui réalisé par la clinique spécialisée en anticoagulothérapie (tableau II). Le temps moyen entre les RIN est similaire pour les deux modèles, soit 17,8 jours pour le pharmacien communautaire et 16,9 jours pour la clinique spécialisée en anticoagulothérapie. Le pharmacien communautaire et la clinique d'anticoagulation

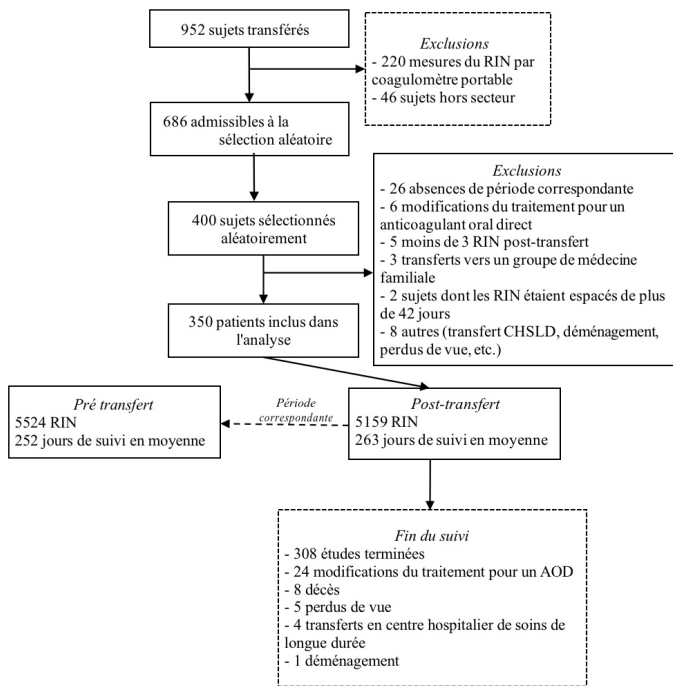


Figure 1. Sélection des sujets à l'étude

Abréviations : AOD : anticoagulant oral direct; RIN : ratio international normalisé

spécialisée obtiennent des pourcentages similaires de RIN extrêmes. Pour chaque modèle, il y a environ cinq fois plus de RIN inférieurs à 1,5 que de RIN supérieurs à 5,0. Le temps moyen passé en dessous l'intervalle thérapeutique est de 5,2 % lors du suivi réalisé par le pharmacien communautaire et de 5,3 % pour la clinique spécialisée en anticoagulothérapie ($p = 0,92$). La variabilité médiane du RIN est de 0,13 dans le modèle pharmacien communautaire et de 0,12 pour la clinique spécialisée en anticoagulothérapie ($p = 0,14$).

Un total de 72 patients, soit 21 % de la cohorte, avait un suivi considéré comme moins stable pendant la période de suivi réalisé par la clinique spécialisée en anticoagulothérapie (défini comme un temps dans l'intervalle thérapeutique inférieur à 70 %). Les temps dans l'intervalle thérapeutique moyens pour ce sous-groupe de patients étaient de 76,1 % pour le pharmacien communautaire et de 56,4 % pour la clinique d'anticoagulation spécialisée ($p = 0,0001$).

L'influence du volume de patients sous warfarine suivis dans chaque pharmacie communautaire a aussi été étudiée, soit les pharmacies communautaires suivant moins de 25 patients ou 25 patients ou plus. Aucune différence statistiquement significative n'a été décelée entre les temps dans l'intervalle thérapeutique moyens chez les deux groupes (81,3 % et 81,0 %, $p = 0,61$).

Pendant la période de l'étude, nous avons relevé 55 hospitalisations à l'HDL, soit 30 pendant la période de suivi par la clinique spécialisée en anticoagulothérapie et 25 par le pharmacien communautaire. Le nombre moyen de RIN par patient demandés dans les 28 jours suivant une hospitalisation était similaire selon les deux types de suivi, soit 6,2 par le pharmacien communautaire et 6,1 par la clinique spécialisée en anticoagulothérapie. Les temps dans l'intervalle thérapeutique moyens dans les 28 jours suivant une

Tableau I. Caractéristiques des patients à l'étude ($n = 350$)

Caractéristiques	n (%) ^{a,b}
Âge, M (ÉT)	76,3 (10,3)
Sexe	
Homme	218 (62)
Anticoagulant prescrit	
Warfarine	350 (100)
Indications ^c	
Fibrillation auriculaire	255 (73)
AVC/ICT	24 (7)
Embolie pulmonaire	50 (14)
TVP	20 (6)
Autre	1 (0,3)
Cibles d'intervalle des RIN	
2 à 3	340 (97)
2,5 à 3,5	4 (1)
Autre	6 (2)
Comorbidités	
Insuffisance cardiaque	92 (26)
Hypertension artérielle	243 (69)
Diabète	95 (27)
ACV/ICT	60 (17)
MCAS/MVAS	151 (43)
Histoire de saignement	20 (6)
Cancer ^d	25 (7)
DFGe, M (ÉT) (mL/min/1,73 m ²)	
Supérieur à 60	186 (53)
Entre 30 et 60	138 (39)
Inférieur à 30	26 (7)
CHADS ₂ -VASC, M (ÉT)	4,2 (1,3)
HAS-BLED modifié, M (ÉT)	2,1 (1,0)
Prise d'un antiplaquettaire	45 (13)
Patients transférés dans une pharmacie suivant < 25 patients sous warfarine	172 (49)

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; ÉT : écart-type; ICT : ischémie cérébrale transitoire; M : moyenne; MCAS : maladie coronarienne athérosclérotique; MVAS : maladie vasculaire athérosclérotique; RIN : ratio international normalisé; TVP : thrombose veineuse profonde

^a Valeurs présentées en n (%), sauf lorsque spécifié

^b La somme des pourcentages n'égal pas 100 % dans certains cas en raison de l'arrondissement

^c Patients classés selon l'indication principale de l'anticoagulation

^d Inclut les cancers actifs au moment du transfert au pharmacien communautaire

hospitalisation étaient de 55,4 % (écart-type [ÉT] = 31,2) pour le pharmacien communautaire et de 63,9 % (ÉT = 23,4) pour la clinique spécialisée en anticoagulothérapie ($p = 0,27$).

Sécurité

Six événements thromboemboliques et trois saignements majeurs ont eu lieu pendant l'étude. La répartition des événements est présentée au tableau III. Aucun de ces événements n'a entraîné un décès. Pendant la période de suivi, huit sujets sont décédés. La cause du décès n'était pas en lien avec l'anticoagulation ou demeurait inconnue dans tous les cas.

Trois événements thromboemboliques se sont produits pendant le suivi du pharmacien communautaire, soit deux

Tableau II. Déterminants de la qualité du suivi pour le pharmacien communautaire et la clinique d'anticoagulation spécialisée

	PC (n = 350)	CAS (n = 350)	p
TIT, M (ÉT)	81,2 (16,3)	80,2 (16,2)	0,38
TIT étendu, médiane (quartile)	95,3 (0,88-1,00)	94,4 (0,86-1,00)	0,12
Nombre total de RIN, n	5159	5224	–
Nombre de RIN extrêmes, n (%)			
< 1,5	64 (1,2)	89 (1,7)	–
> 5,0	18 (0,3)	17 (0,3)	–
Variation du RIN, médiane (quartile)	0,13 (0,05-0,26)	0,12 (0,05-0,31)	0,14
Pourcentage de temps avec RIN sous thérapeutique, M (ÉT)	5,2 (7,3)	5,3 (7,8)	0,92

Abréviations : CAS : clinique d'anticoagulothérapie spécialisée; ÉT : écart-type; PC : pharmacien communautaire; RIN : ratio international normalisé; TIT : temps dans l'intervalle thérapeutique

Tableau III. Événements indésirables survenus pendant la période d'observation

Événements	PC (n)	CAS (n)
Événements thromboemboliques	3	3
Saignements majeurs ^a	1	2
Saignements mineurs cliniquement significatifs ^a	8	8
Saignements mineurs ^a	21	16

Abréviations : CAS : clinique d'anticoagulothérapie spécialisée; PC : pharmacien communautaire

^a Sévérité des saignements selon les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis

ICT et un AVC. Deux des trois événements sont survenus malgré un RIN thérapeutique. Le troisième s'est présenté avec un ICT et un RIN sous-thérapeutique à 1,14. Le mauvais contrôle du RIN a été imputé à la mauvaise adhésion du patient à son traitement. Par ailleurs, trois événements thromboemboliques se sont produits pendant le suivi réalisé par la clinique spécialisée en anticoagulothérapie, soit un ICT, un AVC et une thrombose ilio-fémorale. Seule la thrombose artérielle s'est produite avec un RIN à 1,13. La cause du résultat sous-thérapeutique n'est pas connue. Un saignement majeur s'est produit pendant le suivi du pharmacien communautaire. Un sujet s'est présenté avec un RIN à 5,21 et une hémorragie digestive associée au syndrome de Mallory-Weiss. Lors du suivi à la clinique spécialisée en anticoagulothérapie, deux hémorragies digestives répondant au critère de saignement majeur se sont produites avec des RIN de 3,3 et 3,52.

Discussion

Dans cette étude rétrospective de 350 sujets stables dont l'anticoagulation était ajustée par une clinique spécialisée en anticoagulothérapie, le transfert du suivi au pharmacien communautaire n'a pas affecté la qualité du contrôle du RIN. Les principaux indicateurs du suivi, c'est-à-dire le temps dans l'intervalle thérapeutique, le temps dans l'intervalle thérapeutique étendu et la variabilité du RIN sont demeurés similaires dans les deux modèles de suivi.

Des études rétrospectives ont associé un temps dans l'intervalle thérapeutique inférieur à 65 % à une augmentation

des événements thromboemboliques²⁵⁻²⁷. Les temps dans l'intervalle thérapeutique calculés pour les deux modèles de suivi, soit 81,2 % pour le pharmacien communautaire et 80,2 % pour la clinique spécialisée en anticoagulothérapie, démontrent un suivi de qualité et reflètent le faible risque de la population étudiée. Peu d'études ont documenté la qualité du suivi de l'anticoagulothérapie réalisé par le pharmacien communautaire. Une étude québécoise de 222 sujets et une étude canadienne de 19 sujets ont obtenu des temps dans l'intervalle thérapeutique de 77,2 % et 84 % respectivement, ce qui est du même ordre de grandeur que ce qui est mesuré dans notre étude^{14,15}. Aussi, deux groupes de chercheurs de la Nouvelle-Zélande ont calculé le temps dans l'intervalle thérapeutique du suivi effectué par le pharmacien communautaire et ont obtenu des résultats similaires, soit 74 % et 78,6 %^{16,28}.

La variabilité du RIN est un autre marqueur important de la qualité du suivi. Elle est associée de façon indépendante au temps dans l'intervalle thérapeutique, à une augmentation des événements thromboemboliques, des saignements et de la mortalité dans la population atteinte de FA²⁹. Dans la présente étude, la variabilité du RIN est inférieure à 0,14 pour chacun des modèles de suivi. Cette valeur est considérée comme excellente et reflète également la grande stabilité de la population à l'étude²¹.

Les temps dans l'intervalle thérapeutique pré et post-transfert de la population étudiée sont significativement supérieurs à ceux généralement décrits dans la littérature scientifique^{30,31}. Cet écart s'explique principalement par le devis de l'étude qui ne permettait que l'inclusion de patients préalablement stables. Aussi, la population était à risque embolique et hémorragique plutôt faible (CHA₂DS₂-VASc moyen à 4,2 et HAS-BLED modifié moyen à 2,1), un facteur également associé à une plus grande stabilité du suivi^{30,32}.

Nous avons regardé le sous-groupe de 72 patients plus difficiles à stabiliser (défini comme ayant un temps dans l'intervalle thérapeutique inférieur à 70 % pour la période prétransfert). Le temps dans l'intervalle thérapeutique moyen post-transfert de ce sous-groupe était statistiquement plus élevé que celui en prétransfert. Cela s'explique par le fait que les patients ont été transférés une fois que l'ajustement de la warfarine était mieux maîtrisé. Ce résultat indique également que la qualité du suivi des patients dont

l'ajustement était initialement plus difficile a été préservée à la suite du transfert. Les résultats obtenus dans ce sous-groupe peuvent potentiellement s'appliquer à d'autres patients typiquement plus difficiles à stabiliser (p. ex., CHADS₂-VASC élevés, porteurs de valves mécaniques, chirurgies bariatriques)³¹. Toutefois, d'autres études spécifiques à ces groupes de patients à risque seraient nécessaires pour confirmer les résultats.

Dans la région de Chaudière-Appalaches, le suivi de la majorité des patients hospitalisés à l'HDL est retourné au pharmacien communautaire (sans transition par la clinique spécialisée en anticoagulothérapie de l'hôpital au départ). Le suivi des patients sous warfarine est plus complexe en posthospitalisation et le nombre de RIN extrêmes mesurés y est plus élevé³³. Parmi les 55 hospitalisations survenues pendant la période de l'étude, aucune différence n'est apparue entre les deux modèles quant à la qualité du suivi. Aussi, le nombre plus élevé de RIN mesurés dans les 28 jours suivant une hospitalisation (6,2 pour la clinique spécialisée en anticoagulothérapie *vs* 6,1 pour le pharmacien communautaire) reflète le suivi plus serré réalisé pendant cette période.

Le nombre de saignements et d'événements thromboemboliques est sensiblement le même dans chacun des modèles pendant la période à l'étude. Le faible nombre d'événements limite la puissance de l'étude à détecter une différence significative entre les groupes. De plus, puisque les dossiers des patients ne sont pas centralisés dans tous les hôpitaux du Québec, seules les hospitalisations et consultations à l'urgence de l'HDL et de l'Hôpital Paul-Gilbert ont été analysées. Un total de trois saignements majeurs est survenu, correspondant à une incidence annuelle estimée de 1,2 %, ce qui reflète le faible risque hémorragique de la population à l'étude. L'incidence rapportée dans la littérature scientifique se situe entre 2 et 5 %³³.

Cette étude est vulnérable aux biais d'information en raison de son devis rétrospectif (p. ex., données manquantes dans les dossiers). Ce biais est en partie réduit grâce à la centralisation à l'HDL des analyses de laboratoire de tout le territoire de Chaudière-Appalaches. Aussi, l'HDL est le centre de référence régional où la majorité des consultations à l'urgence et des hospitalisations ont lieu. Le biais d'information est aussi diminué grâce aux analyses pré et post-transfert puisque les sujets sont leurs propres comparateurs. Par ailleurs, les indicateurs de la qualité du suivi choisis, soit le temps dans l'intervalle thérapeutique, le temps dans l'intervalle thérapeutique étendu et la variabilité du RIN, ne sont pas parfaits. Le temps dans l'intervalle thérapeutique ne reflète pas uniquement la qualité du suivi et est également influencé par le temps entre les RIN et les comorbidités des sujets^{24,32,34}. Ces éléments ont été pris en considération lors de l'analyse des résultats (exclusion des RIN espacés de plus de six semaines, mesure du temps moyen entre les RIN et exclusion des RIN faits dans les trois premiers mois de traitement)³⁵. D'autres indicateurs de la qualité du suivi sont recommandés dans la littérature, tels que l'utilisation d'un logiciel de suivi de l'anticoagulation, l'enseignement aux patients et le suivi effectué lors des désanticoagulations³⁶. Ceux-ci permettent d'augmenter la

qualité de la prise en charge de l'anticoagulation, mais n'ont pas été mesurés dans cette étude³⁷.

Les résultats de l'étude pourraient être généralisables aux autres régions du Québec dans la mesure où plusieurs hôpitaux de la province ont aussi transféré leurs patients sous warfarine aux pharmaciens communautaires en suivant un modèle similaire de prise en charge. Les pharmaciens communautaires ont l'avantage d'être accessibles au public en plus de pouvoir réagir rapidement lorsqu'une interaction médicamenteuse survient dans le dossier des patients ou qu'un changement dans l'état de santé du patient se produit. De plus, cela permet aux pharmaciens communautaires d'exercer un plus grand rôle dans le suivi de leurs patients. Une crainte potentielle relative au transfert des cliniques spécialisées en anticoagulothérapie est la dilution de l'expertise parmi l'ensemble des pharmacies. Nous avons répondu à cette crainte en dispensant une formation théorique complémentaire aux pharmaciens communautaires afin d'optimiser leur habileté à ajuster la warfarine. De plus, les pharmacies faisant le suivi d'un plus petit nombre de patients sous warfarine (moins de 25) ont un temps dans l'intervalle thérapeutique moyen comparable à celui des pharmacies qui en suivent un plus grand volume. Cela indique que le pharmacien, même s'il ne fait pas le suivi d'un grand nombre de patients sous warfarine, est apte à fournir des soins de qualité.

Plusieurs sujets à l'étude auraient pu être traités par un AOD. Les AOD sont reconnus comme étant le traitement de choix en FA et en TEV depuis quelques années. Le grand nombre de patients demeurant sous warfarine dans cette présente étude s'explique par le contexte local. Les politiques de remboursement provinciales au moment de la collecte de données ne prévoyaient pas la couverture des AOD chez les patients déjà stables sous warfarine. Il y a aussi un délai entre les changements dans les lignes directrices et les modifications de pratique³⁸.

Conclusion

Chez les sujets stables, le suivi de la warfarine par le pharmacien communautaire est de qualité comparable à celui d'une clinique spécialisée en anticoagulothérapie et semble tout aussi sécuritaire. Les résultats de cette étude permettent donc de considérer le pharmacien communautaire, en raison de son expertise et de sa disponibilité, comme un acteur de premier plan dans la gestion de l'anticoagulothérapie par la warfarine.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Références

1. Yu AXY, Malo S, Svenson LW, Wilton SB, Hill MD. Temporal trends in the use and comparative effectiveness of direct oral anticoagulant agents versus warfarin for valvular atrial fibrillation : A Canadian population-based study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007129.
2. Maura G, Billonnet C, Drouin J, Weill A, Neumann A, Pariente A. Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: findings from the French healthcare databases, 2011–2016. *BMJ Open* 2019;9:e026645.
3. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL et coll. 2016 Focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2016;32:1170-85.
4. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et coll. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
5. Weitz JI, Semchuk W, Turpie AG, Fisher WD, Kong C, Ciaccia A et coll. Trends in prescribing oral anticoagulants in Canada, 2008-2014. *Clin Ther* 2015;37:2506-14.
6. Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2016;172:180.
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal warfarin management for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation: a systematic review of the clinical evidence. [en ligne] https://www.cadth.ca/sites/default/files/op0508_warfarin-science-report-1_clinical_e.pdf (site visité le 2 février 2018).
8. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC et coll. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of Chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(suppl. 2):e531S-75S.
9. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:187-205.
10. Wilson SJ, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E et coll. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003;169:293-8.
11. Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, Oddone EZ, Jurgelski AE. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med* 2002;113:42-51.
12. Holden J, Holden K. Comparative effectiveness of general practitioner versus pharmacist dosing of patients requiring anticoagulation in the community. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:49-54.
13. Régie de l'assurance maladie du Québec. Modalités de facturation – Nouvelles activités professionnelles des pharmaciens. [en ligne] <https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollection/Documents/professionnels/infolettres/2015/info066-5.pdf> (site visité le 10 février 2018).
14. Chartrand M, Lalonde L, Cantin A, Lahaie A, Odobasic B, Tremblay MP et coll. Anticoagulation management services in community pharmacy: Feasibility of implementing a quality improvement programme through a practice-based research network. *J Clin Pharm Ther* 2018;43:877-87.
15. Wilson JS, MacLellan E, Meek W. A pilot study evaluating the feasibility of monitoring oral anticoagulant therapy with point-of-care testing in a community pharmacy. *Can J Hospit Pharm* 2004;57:158-64.
16. Harrison J, Shaw JP, Harrison JE. Anticoagulation management by community pharmacists in New Zealand: an evaluation of a collaborative model in primary care. *Int J Pharm Pract* 2015;23:173-81.
17. Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec. Lignes directrices : Anticoagulothérapie en milieu ambulatoire. [en ligne] https://www.opq.org/doc/media/809_38_fr-ca_0_Id_anticoagulothérapie_pharm.pdf (site visité le 15 février 2018).
18. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.
19. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GY. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation taking warfarin. *Am J Med* 2016;129:600-7.
20. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-9.
21. Ibrahim S, Jespersen J, Poller L, European Action on A. The clinical evaluation of international normalized ratio variability and control in conventional oral anticoagulant administration by use of the variance growth rate. *J Thromb Haemost* 2013;11:1540-6.
22. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV et coll. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.
23. Glasheen JJ, Fugit RV, Prochazka AV. The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients on stable warfarin regimens. *J Gen Intern Med* 2005;20:653-6.
24. Young S, Bishop L, Twells L, Dillon C, Hawboldt J, O'Shea P. Comparison of pharmacist managed anticoagulation with usual medical care in a family medicine clinic. *BMC Fam Pract* 2011;12:88.
25. Kaatz S. Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25:61-6.
26. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W et coll. Updated european heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 2017;38:2137-49.
27. Liu S, Li X, Shi Q, Hamilton M, Friend K, Zhao Y et coll. Outcomes associated with warfarin time in therapeutic range among US veterans with nonvalvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin* 2018;34:415-21.
28. Harper P, McMichael I, Griffiths D, Harper J, Hill C. The community pharmacy-based anticoagulation management service achieves a consistently high standard of anticoagulant care. *N Z Med J* 2015;128:31-41.
29. Lind M, Fahlen M, Kosiborod M, Eliasson B, Oden A. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* 2012;129:32-5.
30. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P et coll. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J* 2015;170:141-8.
31. Reiffel JA. Time in the therapeutic range for patients taking warfarin in clinical trials: Useful, but also misleading, misused, and overinterpreted. *Circulation* 2017;135:1475-7.
32. Nelson WW, Choi JC, Vanderpoel J, Damaraju CV, Wildgoose P, Fields LE et coll. Impact of co-morbidities and patient characteristics on international normalized ratio control over time in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013;112:509-12.
33. McAlister FA, Wiebe N, Hemmelgarn BR. Time in therapeutic range and stability over time for warfarin users in clinical practice: a retrospective cohort study using linked routinely collected health data in Alberta, Canada. *BMJ Open* 2018;8:e016980.
34. Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World J Cardiol* 2011;3:351-8.
35. Christensen TD. Self-management of oral anticoagulation therapy--methodological and clinical aspects. *Dan Med Bull* 2011;58:b4284.
36. Cantin A, Lahaie A, Odobasic B, Tremblay MP, Wazzan D, Caron S et coll. Evaluation of a continuous quality improvement program in anticoagulant therapy: Feasibility, satisfaction and perception. *Can Pharm J (Ott)* 2016;149:352-61.
37. Nutescu EA, Wittkowsky AK, Burnett A, Merli GJ, Ansell JE, Garcia DA. Delivery of optimized inpatient anticoagulation therapy: consensus statement from the anticoagulation forum. *Ann Pharmacother* 2013;47:714-24.
38. Huynh T, Bobrowski A, Montigny M, Ta V, Dion D, Breton R et coll. Adherence to the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines by family medicine groups in Quebec: the I-FACILITER project. *J Integr Cardiol Open Access* 2019;2:1-7.

Abstract

Objectif: The purpose of this retrospective chart review is to compare warfarin monitoring by community pharmacists and that by pharmacists at a specialized anticoagulation clinic.

Methodology: The monitoring of a given group of stable patients was compared before and after their transfer from a specialized anticoagulation clinic to community pharmacists from 2015 to 2018 for the same period of the year. Time within the therapeutic range, international normalized ratio (INR) variability and the prevalence of an extreme INR value were used as indicators of monitoring quality. The incidence of anticoagulation-related complications was also determined.

Results: A total of 350 patients on warfarin were included in the analyses, most of whom were being anticoagulated for atrial fibrillation. The mean duration of monitoring was 263 days for community pharmacists and 252 days for the specialized anticoagulation clinic. Time within the therapeutic range was 81.2% for monitoring by community pharmacists and 80.2% for monitoring by the specialized anticoagulation clinic ($p = 0.38$). Median INR variability was 0.13 in community pharmacists model and 0.12 in the specialized anticoagulation clinic model ($p = 0.14$). No difference in the incidence of thromboembolic events was observed.

Conclusion: In these stable patients, the quality of warfarin monitoring by community pharmacists was of comparable quality to that by a specialized anticoagulation clinic.

Keywords: Anticoagulation, anticoagulation therapy program, community pharmacist, international normalized ratio, time within the therapeutic range, warfarin

Augmentation rapide de la dose de clozapine chez un patient avec trouble psychotique réfractaire fuguant à répétition

Anne-Sophie Pépin^{*1-3}, Pharm.D., M.Sc., Cloé Pelletier^{*1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Sarah Lamothe^{*1-3}, Pharm.D., M.Sc., Valérie Roy^{*1-5}, B.Pharm., M.Sc., Philippe Vincent^{*6,7}, B.Pharm., M.Sc., BCPP

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

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière, Joliette (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières (Québec) Canada;

⁶Pharmacien, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁷Professeur agrégé de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

**Tous les auteurs ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article*

Reçu le 27 avril 2020; Accepté après révision par les pairs le 20 novembre 2020

Résumé

Objectifs : Présenter un cas d'augmentation rapide des doses de clozapine chez un patient avec trouble psychotique réfractaire, déterminer les suivis pertinents et définir le type de patient pouvant bénéficier de cette pratique.

Résumé du cas : Un homme de 31 ans, ayant un trouble psychotique traité par la clozapine, avait l'habitude de fuguer à répétition pendant plus de 48 heures. Cela nécessitait de réintroduire graduellement la clozapine après chaque fugue, engendrant des périodes de contrôle sous-optimal. Une augmentation par tranche de 100 mg par jour en quatre prises a été tentée. La dose de 400 mg a été atteinte en cinq jours, puis modifiée pour une prise unique quotidienne au jour 8. Cette augmentation a été bien tolérée.

Discussion : La clozapine est un antipsychotique de deuxième génération indiqué chez les patients avec schizophrénie réfractaire. On retrouve peu de données dans la littérature scientifique pour soutenir une augmentation rapide de la dose. Une augmentation graduelle permet de limiter les effets secondaires dépendant de la dose et de la vitesse d'ajustement, soit la sédation, l'hypotension, les convulsions, le risque de myocardite et les changements à l'électrocardiogramme. Autrement, le fractionnement de la dose réduit l'intensité des concentrations plasmatiques et les effets secondaires associés.

Conclusion : Ce cas présente une augmentation rapide et bien tolérée des doses de clozapine. Une telle pratique s'applique à un nombre restreint de patients. En raison de la variabilité interindividuelle du métabolisme de la clozapine, un suivi étroit pour ajuster l'augmentation des doses selon la tolérance du patient est nécessaire.

Mots clés : Clozapine, dangerosité, effets secondaires, hétéro-agressivité, titration rapide, tolérance, trouble psychotique

Introduction

La clozapine est un antipsychotique dont l'efficacité supérieure est établie¹. Elle nécessite certaines précautions pendant la titration, soit la prise de signes vitaux, un examen mental et une revue des systèmes. Le fractionnement des doses permet de réduire les effets indésirables proportionnels au pic de concentration plasmatique². Les plus redoutés sont l'hypotension orthostatique sévère, la somnolence excessive, les myoclonies, les myocardites et les changements à l'électrocardiogramme (ECG)³⁻⁵. Ces derniers incluent l'allongement de l'intervalle QT (13,8 ms en moyenne), un

sous-décalage du segment ST et un aplatissement ou une inversion de l'onde T^{2,6}.

Les guides de pratique recommandent une titration graduelle des doses, mais une augmentation rapide pourrait calmer des symptômes psychotiques dangereux, selon certains auteurs^{2,3}.

Le cas présenté est celui d'un patient atteint d'un trouble psychotique et de toxicomanie. La souffrance associée à sa maladie ainsi que le potentiel de dangerosité ont convaincu les cliniciens d'augmenter les doses de clozapine plus rapidement que les recommandations habituelles².

Pour toute correspondance : Anne-Sophie Pépin, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve Rosemont, 5415, boulevard de l'Assomption, Montréal (Québec) HIT 2M4, CANADA; Téléphone : 514 252-3400; Courriel : anne-sophie.pépin@umontreal.ca

Description du cas

Il s'agit d'un homme caucasien de 31 ans dont le diagnostic est un trouble psychotique non spécifié. Comme antécédents médicaux, il a un syndrome orbitofrontal, un trouble de la personnalité du cluster B, une hépatite C traitée, une neutropénie constitutionnelle autour de $1,7 \times 10^9/L$ et un nystagmus congénital, un trouble lié à l'usage des substances, dont le cannabis, les amphétamines et la cocaïne, et il fume du tabac pendant ses sorties ou dans les toilettes de l'unité. La fréquence est variable, mais les quantités sont jugées dangereuses.

Il a été hospitalisé à plusieurs reprises en raison d'une grande impulsivité, de paranoïa, d'hallucinations visuelles et de comportement agressif. Il a été placé sous ordonnance de traitement et d'hébergement pour protéger la population. Des tentatives d'intégration ont échoué, parfois suivies d'emprisonnement pour menaces de mort. De nombreux médicaments tels que le méthylphénidate, le divalproex, le topiramate, le zuclopenthixol, la rispéridone et la palipéridone injectable à action prolongée ainsi que plusieurs antidépresseurs, dont le citalopram et le bupropion, ont été tentés avec des réponses sous-optimales. Il a reçu un traitement par buprénorphine et naloxone pour le trouble lié à l'usage des substances.

Après un échec avec la rispéridone, le psychiatre a tenté la clozapine. Elle a été titrée graduellement, tel que recommandé par la monographie, en augmentant de 12,5 à 25 mg tous les un à deux jours jusqu'à atteindre une dose quotidienne de 400 mg, durant 39 jours². Une nette amélioration a été notée en 30 jours par le personnel soignant, allant jusqu'à la disparition du comportement menaçant et de l'agressivité.

Toutefois, le patient fuguait régulièrement pour consommer. Après chaque absence de plus de 48 heures, l'augmentation graduelle de la clozapine devait être reprise. Deux à trois semaines étaient nécessaires pour atteindre la dose quotidienne de 400 mg, selon les moments de réévaluation par le psychiatre. Pendant ce temps, le patient était agité et irritable, mais non violent. Sa colère était plutôt exprimée par la voix et les comportements. Après trois fugues, la clozapine a été remplacée par la quétiapine à longue durée d'action (XR) 1000 mg une fois par jour. Une réapparition des hallucinations, des délires paranoïdes et de l'agressivité a été observée en moins de 10 jours. En raison de son excellente efficacité, un retour à la clozapine s'imposait avec une titration de 25 mg par jour jusqu'à 400 mg (16 jours) qui a été bien tolérée.

Pour maîtriser rapidement les délires paranoïdes et l'agressivité verbale à la suite d'une nouvelle fugue de quatre jours, un schéma plus rapide que celui recommandé par la monographie a été proposé par le pharmacien hospitalier. Le premier jour, le patient a reçu 25 mg dès son retour et 25 mg au coucher. Le deuxième jour, il a reçu quatre doses de 25 mg. Puis, la dose a été augmentée tous les jours de 25 mg par prise, soit 50 mg quatre fois par jour, 75 mg quatre fois par jour, et 100 mg quatre fois par jour. Le fractionnement de la dose permet de minimiser les pics de concentration plasmatique et les effets secondaires qui y sont reliés, dont l'hypotension et la sédation. Le schéma complet de titration est présenté au tableau I.

Afin de s'assurer de l'innocuité du médicament, plusieurs paramètres ont été suivis. Les signes vitaux ont été pris avant chaque dose, avec la mention de suspendre la dose advenant une pression artérielle inférieure à 100/60 mmHg. Durant la titration rapide, la pression artérielle du patient

Tableau I. Schéma de titration rapide de la clozapine, signes vitaux et valeurs de laboratoire

Jour	Dose orale et posologie	Pression artérielle (mmHg)	Pouls (bpm)	Neutrophiles (N: 1,80-7,00) ($\times 10^9/L$)	Leucocytes (N: 4,5-10,8) ($\times 10^9/L$)	Commentaires
1	25 mg STAT 25 mg HS	120-125/77-85	89-108	ND	ND	+ olanzapine 10 mg PO HS
2	25 mg QID	107-119/62-74	88-96	ND	ND	+ olanzapine 10 mg PO HS
3	50 mg QID	116-141/70-86	117-144	ND	ND	+ olanzapine 10 mg PO HS
4	75 mg QID	102-126/60-72	68-94	ND	ND	NA
5	100 mg QID	104-124/67-80	86-94	1,12	3,6	Somnolent, facilement éveillable Code rouge ^a suspecté, on donne seulement olanzapine 10 mg PO HS pour le reste de la journée
6	100 mg BID 200 mg HS	109-126/77-81	76-82	1,62	4,3	Code jaune ^b
7	100 mg AM 300 mg HS	115/74	80	ND	ND	NA
8	400 mg HS	129/83	157	1,38	3,9	Code rouge ^a suspecté, dose omise
9	400 mg HS	137-154/76-88	105-136	4,57	7,5	Code rouge ^a non confirmé, dose donnée

Abréviations : AM : avant-midi; BID : deux fois par jour; bpm : battements par minute; HS : au coucher; mg : milligrammes; N : valeurs normales au Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal; NA : non applicable; ND : non disponible; PO : voie orale; QID : quatre fois par jour; STAT : immédiatement

^a Code rouge : Globules blancs $< 2,0 \times 10^9/L$ ou neutrophiles absolus $< 1,5 \times 10^9/L$

^b Code jaune : Globules blancs $\geq 2,0 \times 10^9/L$ et $< 3,5 \times 10^9/L$, neutrophiles absolus $\geq 1,5 \times 10^9/L$ et $< 2,0 \times 10^9/L$, diminution unique cumulative des leucocytes $\geq 3,0 \times 10^9/L$ et valeur $< 4 \times 10^9/L$ dans les quatre dernières semaines, diminution unique cumulative des neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$ et valeur $< 2,5$ dans les quatre dernières semaines et/ou symptômes pseudogrippaux ou fébriles⁶

était acceptable. La somnolence du patient a été documentée et une formule sanguine complète a été établie à quatre reprises durant la semaine. Un code rouge a été suspecté au jour 5 (neutrophiles = $1,12 \times 10^9/L$), mais une seconde prise de sang dans la même journée l'a infirmé. De plus, le patient présentait une éruption cutanée importante, laissant entrevoir un virus ou un effet indésirable à une drogue inconnue. Pour les premières journées de titration, la clozapine a été associée à l'olanzapine 10 mg afin d'assurer une certaine occupation des récepteurs D₂ et 5HT_{2A}. Cette association doit toujours s'accompagner d'une surveillance étroite du patient, car elle comporte un risque additionnel d'arythmies par l'allongement de l'intervalle QT et une possible toxicité anticholinergique. Cette dernière se traduit notamment par de la constipation pouvant entraîner un iléus paralytique².

Le processus de titration jusqu'à la dose efficace de 100 mg quatre fois par jour s'est échelonné sur cinq jours. Puis, trois jours ont été nécessaires pour modifier les doses pour une prise univoque au coucher. Une note médicale rédigée trois jours après la fin de la titration indique que le patient tolérait bien le traitement, sans preuve d'effets secondaires, et que ses symptômes psychiatriques s'amélioraient.

En somme, il est permis de conclure au bon déroulement de la titration rapide de la clozapine chez ce patient. Ce même schéma sera retenu par la suite advenant une fugue de moins de 96 heures.

Une autorisation écrite du patient a été obtenue pour la publication de ce cas.

Analyse

En raison de la surveillance hématologique étroite ainsi que des nombreux effets indésirables associés à cette molécule, la clozapine est réservée aux patients n'ayant pas répondu à au moins deux essais significatifs d'antipsychotiques⁷.

Son effet principal s'exerce par le blocage du récepteur dopaminergique D₂ postsynaptique de la voie mésolimbique⁸. Elle présente également une affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A}, alpha-1 et alpha-2, en plus d'être un agoniste du récepteur 5HT_{1A}, ce qui lui procure une activité anxiolytique⁸. La clozapine est extensivement métabolisée par les isoenzymes CYP 3A4 et 1A2 en son métabolite actif, la norclozapine. La fumée de cigarette peut réduire la concentration plasmatique de clozapine au moyen d'une induction de l'isoenzyme CYP 1A2. Les concentrations plasmatiques de la clozapine varient grandement, mais atteindraient un pic après 2,5 heures en moyenne (1 à 6 heures)². La clozapine se lie aux protéines plasmatiques à 95 % et sa demi-vie est de 12 heures en moyenne (6 à 30 heures); elle est de 22 heures pour la norclozapine^{2,9}. La principale crainte à l'arrêt de la clozapine est une disparition de la tachyphylaxie du système nerveux autonome.

Le profil d'innocuité de la clozapine s'explique en partie par son effet sur plusieurs neurotransmetteurs, dont l'histamine et l'acétylcholine⁸. Les effets secondaires à surveiller sont la somnolence, la sialorrhée, l'hypotension orthostatique, la prise de poids, les convulsions, la perturbation du bilan métabolique, la myocardite et la neutropénie. Cette dernière

nécessite d'ailleurs un suivi de la formule sanguine complète, instauré avant le début du traitement, puis poursuivi à une fréquence variant selon le délai écoulé depuis l'instauration⁹. L'incidence de la neutropénie bénigne se situe autour de 3 %, mais peut aller jusqu'à 22 % selon certaines sources⁹. La neutropénie sévère et l'agranulocytose sont plus rares (autour de 1 à 2 %), mais elles nécessitent l'arrêt de la clozapine, et la prise en charge subséquente dépend de la gravité de la cytopénie⁹. Une toxicité directe des neutrophiles matures périphériques et des précurseurs dans les cas d'agranulocytose serait en cause^{9,10}. La toxicité hématologique est indépendante de la dose et de la vitesse de titration⁹.

Les autres effets indésirables sont davantage reliés aux concentrations plasmatiques⁹. Dans le cas de l'hypotension engendrée par le blocage du récepteur alpha-1, une tolérance s'installe généralement après quatre semaines de traitement à dose stable. Ce même récepteur est aussi responsable de la somnolence, des étourdissements et de la tachycardie. Cette dernière, accompagnée d'une augmentation de la protéine C réactive, est parfois le signe précurseur d'une atteinte du myocarde⁹. En plus des troponines, il est recommandé de la mesurer quelques fois en début de traitement pour dépister la myocardite, dont le risque est accru au cours des huit premières semaines de traitement⁹. Enfin, l'interaction avec le récepteur muscarinique serait responsable de la sialorrhée, de la constipation et de la sédation⁸. Une titration lente permet donc d'améliorer la tolérance à plusieurs niveaux. Deux exemples de titration sont présentés dans le tableau II.

La dose maximale quotidienne est de 900 mg. Il est possible de la diviser en plusieurs prises afin de réduire les pics de concentration plasmatique et les effets secondaires engendrés par l'interaction avec les récepteurs^{2,9}.

Comme il existe une grande variabilité interindividuelle dans le métabolisme de la clozapine, il s'avère pertinent d'effectuer un dosage sérique de la clozapine et de la norclozapine. Cela permet d'estimer la réponse clinique et le risque de toxicité, de mieux connaître la cinétique propre à chaque patient, de gérer les périodes d'inobservance et les interactions possibles¹¹. Plusieurs auteurs estiment que

Tableau II. Exemples tirés de la littérature médicale portant sur deux schémas de titration de la clozapine

Jour	Titration standard ⁹ (mg/jour par voie orale)	Titration rapide ¹⁴ (mg/jour par voie orale)
1	25	100
2	50	200
3	100	300
4	150	400
5	200	400
6	250	400
7	300	400
8	350	400
9	400	400

la limite inférieure de clozapinémie à viser est de 1071 nmol/L¹¹. Il existe peu de consensus quant à la limite supérieure, mais des clozapinémies supérieures à 2500 nmol/L sont généralement associées à la présence d'au moins un effet indésirable^{9,11}.

L'olanzapine, pour sa part, présente une efficacité clinique intéressante. Même si son niveau d'affinité avec les différents récepteurs est similaire à celui de la clozapine, son profil d'innocuité est plus favorable et nécessite moins de suivis⁸. Pour notre patient, elle fut ajoutée en cas de non-tolérance au schéma de titration rapide de la clozapine et pour occuper les récepteurs D₂ et 5HT_{2A}, en attendant l'effet de cette dernière.

Discussion

La dose de clozapine de 400 mg par jour correspond à la dose moyenne efficace¹². Lors d'un arrêt de traitement de 48 heures ou plus, une augmentation graduelle de la dose de clozapine est recommandée par les fabricants pour accroître la tolérance au traitement². La monographie permet une augmentation plus rapide dans certaines circonstances, sans plus de précision¹². Dans le cas présenté, le patient fuguait à répétition pendant plus de 48 heures, ce qui nécessitait au minimum 16 jours de titration chaque fois, représentant un risque pour lui-même et pour le personnel médical. La durée de son hospitalisation fut prolongée plusieurs fois, retardant par le fait même sa possible réintégration dans une ressource externe. Le schéma de titration en quatre jours a représenté des économies d'environ 7000 \$ pour le réseau de la santé¹³.

L'augmentation rapide des doses de clozapine a été bien tolérée par ce patient. Le suivi n'a pas révélé d'hypotension ou de tachycardie. Le seul effet secondaire rapporté a été la somnolence, un effet indésirable dépendant de la dose et de la vitesse de titration. Le patient n'a eu aucune convulsion. Aucun ECG n'a été effectué. Le fractionnement initial de la dose en quatre prises quotidiennes a permis de minimiser les effets indésirables proportionnels à la concentration plasmatique.

La titration a été poursuivie malgré le code rouge suspecté au jour 5 étant donné que la toxicité hématologique était indépendante de la vitesse de la titration et que le patient était connu pour faire des neutropénies occasionnelles avant la prise de clozapine. En ce sens, un seuil abaissé des neutrophiles pour le suivi hématologique a été instauré au congé.

Nous croyons qu'il eut été plus prudent de mesurer la protéine C réactive et les troponines, de faire un ECG au jour 7 et d'éviter de donner l'olanzapine à ce patient durant les premiers jours.

Par ailleurs, la clozapine aide à réduire la consommation chez les polytoxicomanes souffrant de schizophrénie¹⁴. Le mécanisme d'action serait lié à la réduction des symptômes de sevrage¹⁴. Cet effet a été difficile à observer chez ce patient.

Le schéma d'augmentation de la dose ainsi que la tolérance globale sont semblables à ce qui est rapporté dans la littérature médicale^{4,15}. Une revue sommaire de la littérature a permis de cerner deux études, ainsi qu'un rapport de cas évaluant l'efficacité et l'innocuité d'une augmentation rapide des doses de clozapine. Lochhead et coll. ont rapporté le cas

d'un patient ayant manifesté un syndrome neuroleptique malin (SNM) à la suite d'une titration rapide de la clozapine¹⁶. L'homme de 21 ans prenait quotidiennement, par voie orale, de la rispéridone 6 mg en association avec de la chlorpromazine 200 mg depuis deux semaines lorsque la clozapine a été instaurée¹⁶. Sept jours plus tard, la dose orale quotidienne totale de clozapine était de 175 mg¹⁶. Deux jours plus tard, à 300 mg, le patient a présenté un SNM avec fièvre, tachycardie, augmentation de la créatine kinase, rigidité, léthargie et désorientation¹⁶. Les auteurs ne peuvent conclure à une relation causale entre la titration rapide de la clozapine et l'apparition du SNM, mais ils invitent les cliniciens à évaluer les bénéfices et les risques liés à une telle pratique¹⁶.

L'étude de cohorte rétrospective de Poyraz et coll. a été menée auprès de 51 patients hospitalisés atteints de schizophrénie réfractaire ayant été exposés à la clozapine ou non dans le passé⁴. Un schéma d'augmentation rapide des doses a été comparé à un schéma standard durant les premiers jours de titration⁴. Le premier groupe a reçu une dose de départ de 25 à 50 mg, suivie d'une dose de 50 à 100 mg toutes les six heures au besoin le jour 1, puis d'une augmentation quotidienne de 50 à 100 mg par la suite⁴. Le deuxième groupe a reçu une dose de départ de 12,5 à 50 mg le jour 1, suivie d'une augmentation de 25 à 50 mg par jour par la suite⁴. Les patients du premier groupe ont bénéficié d'une durée totale d'hospitalisation plus courte (29,7 ± 10,6 jours *vs* 41,2 ± 14,8 jours, *p* = 0,002), mais leur hypotension a augmenté, la plus basse valeur étant de 90/50 mmHg (neuf *vs* cinq patients)⁴. La fréquence cardiaque moyenne était similaire entre les deux groupes (87,8 ± 3,6 battements par minute *vs* 82,6 ± 7,6 battements par minute). Un cas de myocardite suspectée a été rapporté dans le premier groupe⁴.

De leur côté, Ifteni et coll. ont réalisé une étude de cohorte auprès de 111 patients schizophrènes ayant été exposés à la clozapine ou non dans le passé¹⁵. Ces patients ont reçu une dose initiale de 25 mg, suivie de doses de 25 à 50 mg toutes les six heures au besoin le jour 1¹⁵. L'ajustement des doses dépendait de la réponse au traitement. Puis, la dose quotidienne de clozapine a été augmentée de 100 mg maximum par jour pour les jours subséquents¹⁴. Aucun effet indésirable majeur n'a été rapporté¹⁵. Toutefois, la faible puissance des deux études limitait la probabilité de détecter des événements rares.

Aucune étude à répartition aléatoire de grande envergure ne compare directement différents régimes de titration de la clozapine¹⁵. Les risques réels d'une augmentation rapide de la clozapine et l'apparition de potentiels effets indésirables restent à clarifier¹⁵. Par conséquent, la prudence qu'impose le schéma habituel de titration demeure surtout théorique, et de plus en plus d'experts s'expriment sur la nécessité de nuancer cette pratique très prudente et dépersonnalisée³.

Conclusion

Cet article présente un cas d'augmentation rapide des doses de clozapine sur une période de cinq jours chez un patient atteint d'un trouble psychotique réfractaire. Son état nécessitait en effet des titrations fréquentes en raison de fugues de plus de 48 heures, avec une maîtrise sous-

optimale de sa maladie durant la reprise. La clozapine est un antipsychotique de seconde génération indiqué dans le traitement de la schizophrénie réfractaire qui nécessite une titration graduelle des doses lors d'un arrêt de plus de 48 heures². L'augmentation graduelle des doses permet d'améliorer la tolérance, plus particulièrement de limiter les effets secondaires dépendant de la dose². Quelques données probantes figurent dans la littérature médicale quant à l'innocuité associée à une augmentation rapide des doses de clozapine à la suite d'un arrêt de plus de 48 heures⁶. Ce cas présente une titration à raison de 100 mg par jour qui a été bien tolérée.

Une telle titration pourrait être envisagée pour un patient hospitalisé chez qui un délai dans l'atteinte des doses thérapeutiques présenterait un danger pour lui-même ou pour autrui. La clozapine doit avoir été bien tolérée dans le passé en plus d'avoir démontré une maîtrise supérieure des symptômes par rapport aux autres antipsychotiques. La reprise concomitante d'autres psychotropes devrait être évitée.

Un suivi étroit des patients lors d'une titration rapide demeure primordial pour détecter promptement la présence d'effets secondaires dépendant de la dose, dont l'hypotension, la somnolence excessive, la tachycardie, la présence de convulsions et les changements à l'ECG^{3,4}. Il existe une

grande variabilité interindividuelle dans le métabolisme de la clozapine, se traduisant par des concentrations plasmatiques difficilement prévisibles. Il est nécessaire d'individualiser la titration selon la tolérance et les besoins de chacun.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Cet article a été rédigé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs tiennent à remercier les responsables du cours. Une autorisation écrite a été obtenue de la part de ces personnes.

Références

1. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, Richter F et coll. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
2. Novartis Pharma Canada. Monographie de produit : Clozaril. [en ligne] https://www.novartis.ca/sites/www.novartis.ca/files/clozaril_scrip_f.pdf (site visité le 15 janvier 2020).
3. Bastiampillai T, Dalwood J, Dhillon R, Tibrewal P. Why not rapid clozapine dose titration? *Asian J Psychiatr* 2017;26:13.
4. Poyraz CA, Ozdemir A, Saglam NG, Turan S, Poyraz BC, Tomruk N et coll. Rapid clozapine titration in patients with treatment refractory schizophrenia. *Psychiatr Q* 2016;87:315-22.
5. Leon J, Rhee DW, Kondracke A, Diuguid-Gerber J. Rapid titration and decreased clozapine clearance may help explain five cases of clozapine-induced myocarditis in a New York hospital. *Psychosomatics* 2020;61:102-3.
6. Iribarren C, Round AD, Peng JA, Lu M, Zaroff JG, Holve TJ et coll. Validation of a population-based method to assess drug-induced alterations in the QT interval: a self-controlled crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:1222-32.
7. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry* 2017;62:604-16.
8. Procyshyn RM, Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 22e édition. Boston (USA): Hogrefe; 2017. 454 p.
9. Bilodeau I, Breaux AS, Couillard N, Fortier L, Garant M, Lesueur C et coll. Guide d'utilisation de la clozapine. Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale. 2019. 113 p.
10. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(Suppl 1):27-41.
11. Ellison JC, Dufresne RL. A review of the clinical utility of serum clozapine and norclozapine levels. *Mental Health Clinician* 2015;5:68-73.
12. Micromedex Healthcare series. Monographie de la clozapine. Thomson Micromedex, 1974-2020. [en ligne] <http://www.micromedexsolutions.com> (site visité le 17 janvier 2020).
13. Vincent PD, Demers M-F, Doyon-Kemp V, Duchesneau J, Halme A, Masson V. One year mirror-image study using paliperidone palmitate for relapse prevention of schizophrenia in four university hospitals in Canada. *Schizophr Res*. 21 janv 2017;185:96100.
14. Arranz B, Garriga M, Garcia-Rizo C, San L. Clozapine use in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28:227-42.
15. Ifteni P, Nielsen J, Burtea V, Correll CU, Kane JM, Manu P. Effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2013;130:25-9.
16. Lochhead JD, Nelson MA, Schneider AL. Risks and benefits of rapid clozapine titration. *Ment Illn* 2016;8:6457.
17. Ordre des pharmaciens du Québec. Distribution et monitoring de la clozapine. [en ligne] https://www.opq.org/doc/media/798_38_frca_0_norme_92_02_clozapine_vf_.pdf (site visité le 15 janvier 2020).
18. Ifteni P, Teodorescu A, Dima L, Burtea V. Rapid titration of clozapine in schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Ther* 2019;0:1-4.

Abstract

Objectives: To present a case involving a rapid increase in clozapine doses in a patient with a refractory psychotic disorder, to determine the relevant follow-ups and to define the type of patient who might benefit from this practice.

Case summary: A 31-year-old male with a psychotic disorder treated with clozapine had the habit of repeatedly running away for more than 48 hours. This required a gradual reintroduction of clozapine after each runaway event, which resulted in periods of suboptimal control. An increase of 100 mg per day in four doses was attempted. The 400 mg dose was reached in 5 days and was switched to once-daily administration on Day 8. This increase was well tolerated.

Discussion: Clozapine is a second-generation antipsychotic indicated in patients with refractory schizophrenia. There is little data in the scientific literature to support rapid dose escalation. A gradual increase limits the dose- and speed of adjustment-dependent adverse effects, namely, sedation, hypotension, convulsions, the risk of myocarditis, and electrocardiographic changes. In other words, dose splitting reduces the peak plasma concentrations and their associated adverse effects.

Conclusion: This case involves a rapid and well-tolerated increase in clozapine doses. This practice applies to a small number of patients. Because of interindividual variability in clozapine metabolism, close monitoring is necessary in order to adjust the dose increase according to the patient's tolerance.

Keywords: Adverse effects, clozapine, dangerousness, hetero-aggressiveness, psychotic disorder, rapid titration, tolerance

Évaluation de la faisabilité d'implanter un système de numérisation impliquant un téléphone intelligent pour la validation à distance des dispensations de médicaments en recherche clinique

Catherine Côté-Sergerie¹, BSBP, Valérie Clermont¹, BSBP, Denis Lebel², B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Jean-François Bussièrès^{3,4}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Assistante de recherche, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacien, Chef adjoint, soins pharmaceutiques, enseignement, recherche, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

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

⁴Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 2 juin 2020; Accepté après révision le 26 août 2020

Résumé

Objectif : L'objectif principal est d'évaluer la faisabilité d'implanter un système de numérisation impliquant un téléphone intelligent pour la validation pharmaceutique à distance des préparations de médicaments de recherche.

Mise en contexte : Il est possible de numériser les ordonnances de médicaments et les préparations magistrales des médicaments. L'utilisation de la numérisation pour la validation pharmaceutique en recherche clinique n'a pas été explorée à notre connaissance.

Résultats : Quatre enjeux ont été identifiés pour la numérisation du processus de dispensation. Le processus actuel comporte 10 étapes comparativement à 11 étapes pour le processus révisé. Le système de numérisation impliquant un téléphone intelligent permet d'éliminer deux étapes du processus actuel et il crée trois nouvelles étapes pour le processus révisé. Le temps moyen nécessaire à la validation pharmaceutique de recherche avec le processus révisé est de $2,1 \pm 1,5$ minutes, tandis qu'il est de $1,1 \pm 0,6$ minute pour le processus actuel.

Conclusion : L'étude confirme la faisabilité technologique, mais elle met en évidence des enjeux liés à la tâche du pharmacien ainsi qu'à la validation d'une séquence de plusieurs images. L'utilisation d'un tel processus de numérisation pourrait être bénéfique dans certains scénarios qui se présentent peu fréquemment dans notre centre.

Mots-clés : Médicaments, numérisation, recherche, validation

Introduction

Au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHU Sainte-Justine), nous avons recours à la numérisation des ordonnances et des préparations magistrales depuis près de deux décennies¹⁻³. Les feuilles d'ordonnance sont numérisées à partir d'appareils de numérisation fixes dans tous les services (p. ex., Modèle MP402SPF^{MD}, Ricoh, Canada) et les préparations sont numérisées à partir de caméras fixes par banc de travail (p. ex., Série IQeye, IQinVision^{MD}, Canada). Cette numérisation des préparations magistrales de médicaments permet une vérification *a posteriori* (asynchrone) de la préparation des doses, par le pharmacien désigné, à partir des images obtenues par caméra fixe et

permet également de limiter les interruptions lors de la préparation et validation des ordonnances¹. Cependant, les caméras fixes utilisées comportent certaines limites pratiques (manipulations restreintes et taille de l'équipement). Nous définissons le terme « numérisation » comme une conversion des données d'un support (p.ex., texte, image, audio et vidéo) en données numériques, que des dispositifs informatiques ou électroniques pourront traiter.

L'utilisation de médicaments en recherche clinique nécessite aussi la rédaction d'une ordonnance. Bien qu'un nombre croissant de logiciels permette la prescription électronique de médicaments, les ordonnances de médicaments de recherche demeurent manuscrites afin de tenir compte des différentes exigences inhérentes à la recherche. Afin

Pour toute correspondance : Catherine Côté-Sergerie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, CANADA; Téléphone : 514 345-4931 poste 5904; Courriel : catherine.cote-sergerie.hsjs@ssss.gouv.qc.ca

d'assurer une meilleure traçabilité de ces ordonnances, dans notre centre, il est pratique courante de numériser les ordonnances de médicaments de recherche et de les transmettre au logiciel de numérisation utilisé dans la pharmacie. Cette numérisation des ordonnances se fait à partir d'appareils de numérisation fixes (p.ex., Modèle MP402SPF^{MD}, Ricoh, Canada).

La préparation, la dispensation et la validation pharmaceutique des médicaments de recherche sont soumises à des exigences en matière de registre, de gestion de l'insu et de traçabilité. Au CHU Sainte-Justine, l'étape de validation pharmaceutique de médicaments de recherche est effectuée en personne par le pharmacien désigné. La validation pharmaceutique de la dispensation des médicaments de recherche correspond à la vérification, par le pharmacien désigné, de la concordance entre la préparation du médicament, des documents pertinents (feuilles de répartition aléatoire, confirmation d'attribution au traitement, etc.) et de l'ordonnance de recherche. La numérisation des préparations de médicaments de recherche clinique n'est pas implantée dans notre centre.

Nous nous sommes intéressés à la numérisation des préparations de médicaments de recherche clinique, à l'aide d'un téléphone intelligent, pour la validation à distance. Le terme « téléphone intelligent » est utilisé pour décrire un téléphone mobile standard, doté d'un appareil photographique numérique. Le terme « validation à distance » signifie que le pharmacien désigné peut effectuer cette étape sans avoir besoin de la préparation du médicament devant lui.

Méthode

Il s'agit d'une étude descriptive prospective de faisabilité. Aucune autorisation du comité d'éthique n'a été nécessaire étant donné qu'il n'y a pas eu d'accès à des dossiers patients. L'objectif principal était d'évaluer la faisabilité d'implanter un système de numérisation impliquant un téléphone intelligent pour la validation à distance des préparations de médicaments en recherche clinique. La validation pharmaceutique à distance serait possible grâce à des photographies des préparations de recherche captées par un téléphone intelligent et de l'ordonnance de recherche déjà numérisée.

L'étude s'est déroulée au CHU Sainte-Justine, un centre hospitalier universitaire mère-enfant. L'établissement offre un service pharmaceutique de soutien à la recherche qui supervise l'ensemble des projets de recherche clinique sur les médicaments impliquant un promoteur externe ou interne, à l'exception des protocoles de recherche clinique oncologique. Au cours de l'année financière 2018-2019 (1^{er} avril 2018 au 31 mars 2019), le service pharmaceutique de soutien à la recherche gérait 111 protocoles distincts impliquant des médicaments et a effectué 1172 dispensations. L'équipe inclut un pharmacien responsable (0,2 équivalent-temps plein), une coordonnatrice de pharmacie recherche (1 équivalent-temps plein) et des stagiaires ou assistants de recherche et offre un service du lundi au vendredi de 8 heures à 16 heures. Actuellement, toutes les ordonnances de médicaments sont saisies dans un dossier pharmacologique informatisé (DPI) (GesPhaRx^{MD}). Les images découlant de la numérisation des ordonnances de médicaments et des photographies de préparations

magistrales sont traitées dans un logiciel de numérisation (NumeRx^{MD}).

Dans un premier temps, nous avons revu le cadre juridique et normatif afin de vérifier les enjeux relatifs à la numérisation du processus de dispensation des médicaments en recherche. Les sites Web suivants ont été consultés : *International Council for Harmonisation*, *American Society of Health-System Pharmacists*, Santé Canada, Instituts de recherche en santé du Canada, Fonds de recherche du Québec – Santé, Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux, Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), Université de Montréal et Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.

Dans un deuxième temps, nous avons évalué les technologies de numérisation disponibles, choisi et acheté un téléphone intelligent, interfacé le téléphone acheté avec le logiciel de numérisation en place et vérifié la fonctionnalité du processus de numérisation. Les ordonnances de recherche sont saisies dans le DPI pour la gestion de la dispensation. Dans un troisième temps, nous avons cartographié le processus de dispensation des médicaments de recherche, actuel et révisé.

Dans un quatrième temps, nous avons testé le recours au téléphone intelligent pendant 30 jours durant lesquels les préparations de médicaments de recherche ont été photographiées et les images, transmises et validées à distance, parallèlement avec l'ordonnance de recherche déjà numérisée. Nous avons d'abord calculé, durant une période de sept jours (17 au 25 janvier 2019), le temps moyen requis pour la réalisation de chaque étape d'une dispensation de médicaments de recherche. Par la suite, une phase pilote a été engagée du 31 janvier 2019 au 26 février 2019, durant laquelle nous avons recueilli et analysé les variables suivantes : nombre total de dispensations réalisées durant la phase pilote, nombre total de préparations validées à l'aide du processus révisé, nombre d'images requis par dispensation, nombre de kilo-octets par image, temps moyen nécessaire à la prise de photographies par dispensation et temps moyen de validation par dispensation. Nous avons recueilli des commentaires auprès des personnes concernées. Seules des statistiques descriptives ont été effectuées.

Résultats

Révision du cadre juridique et normatif

À l'échelle internationale, la recherche clinique est notamment encadrée par les *Bonnes pratiques cliniques* (BPC) proposées par The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use⁴. En avril 2019, Santé Canada a annoncé la mise en œuvre de la deuxième édition des *Bonnes pratiques cliniques internationales*⁵. Les trois conseils de recherche du Canada (sciences humaines, sciences naturelles et génie, instituts de recherche en santé) ont quant à eux adopté un nouvel énoncé de politique des trois conseils (EPTC) en matière d'éthique de la recherche en 2018⁶. Le titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* précise les exigences en matière de recherche clinique actuellement en vigueur au Canada⁷. En outre, d'autres documents ont été pris en considération, dont les *Guidelines for the Management of Investigational Drug Products* de l'American Society of Health-System Pharmacists, les lignes directrices sur la conduite des activités de recherche en pharmacie, le Code de déontologie

des pharmaciens et le *Guide des standards de pratique* de l'OPQ⁸⁻¹¹. Le tableau I présente les enjeux définis lors de la revue documentaire et relatifs à la numérisation du processus de dispensation des médicaments de recherche clinique. Pour chaque source documentaire, nous avons déterminé l'enjeu, l'extrait pertinent ainsi que l'application pratique.

À partir de cette revue documentaire, nous avons défini quatre enjeux relatifs à la numérisation du processus de dispensation de médicaments en recherche, soit le maintien de la confidentialité, le maintien de l'insu, la traçabilité du processus (doses dispensées, incluant le numéro de lot et la date limite d'utilisation) et le fait de pouvoir assurer une validation pharmaceutique complète.

Tout d'abord, l'EPTC mentionne l'importance d'avoir implanté des mesures de sécurité matérielles, administratives et techniques pour les établissements, afin d'offrir une protection de l'information adéquate pour tout le cycle de vie des renseignements, et de maintenir la confidentialité⁶. Étant donné que le processus révisé implique que des photographies d'informations confidentielles seront captées par un téléphone intelligent et transmises vers le logiciel de numérisation, il est primordial d'assurer la protection de cette information transmise. Il faut activer en tout temps la protection de l'accès au téléphone par mot de passe, assurer la connexion au réseau sécurisé de l'hôpital, permettre la transmission automatique des images au logiciel de numérisation et la suppression automatique des images sur

le téléphone intelligent au terme du processus. Les logiciels GesPhaRx^{MD} et NumeRx^{MD} utilisés au CHU Sainte-Justine sont déjà soumis à des mesures de protection, par exemple, la restriction de l'accès par identifiant et par mot de passe.

En ce qui concerne les mesures instaurées afin de protéger l'insu, dans le processus mis en place à notre centre, les images des préparations de médicaments de recherche sont transmises directement dans une file d'attente créée pour la recherche clinique dans le logiciel de numérisation. Cette file d'attente n'est visible que par le personnel concerné du service pharmaceutique de soutien à la recherche. Aussi, les images transmises au logiciel de numérisation ne sont pas associées au DPI, ce qui empêche tout autre individu non engagé dans la recherche clinique de voir les images des préparations de médicaments. Ces mesures sont équivalentes à la ségrégation de l'information dans des cartables dans un local verrouillé. Il s'agit d'un complément aux mesures de traçabilité déjà en place. L'utilisation d'un tel système de numérisation permet de désynchroniser le processus de dispensation de médicaments de recherche, en plus de permettre une validation asynchrone.

Évaluation des technologies de numérisation accessibles

Il existe plusieurs technologies permettant la prise de photos à des fins de numérisation (appareils photos de type consommateur, appareils photos de type professionnel et téléphones intelligents). Nous avons retenu le téléphone

Tableau I. Profil des enjeux relatifs à la numérisation du processus de gestion des médicaments de recherche clinique issus de la revue documentaire et les mesures à instaurer

Documents	Enjeux	Extraits pertinents	Applications pratiques
Bonnes pratiques cliniques - ICH thème E6 (R2) ⁵	Confidentialité	1.16 « Non-divulguer, à des personnes autres que les personnes autorisées, d'information exclusive au promoteur ou de l'identité d'un sujet. »	S'assurer que le processus n'entraîne pas la divulgation d'informations aux personnes non autorisées.
Énoncé de politique des trois conseils ⁶	Confidentialité	Chapitre 5. « Le devoir éthique de confidentialité réfère à l'obligation qu'ont les personnes ou les organisations de protéger l'information qui leur est confiée. [...] l'obligation de protéger l'information contre l'accès, l'utilisation, la divulgation et la modification non autorisés [...] et contre la perte et le vol [...] » Article 5.1 « Les chercheurs doivent protéger les renseignements qui leur sont confiés et éviter [...] de les divulguer à tort. » Article 5.4 « Les établissements ou les organisations où sont conservées des données de recherche ont la responsabilité d'établir des mesures de sécurité appropriées pour protéger ces données. »	Une procédure qui permet la suppression automatique des images sur le téléphone intelligent a été mise en place. Des procédures concernant la protection des dossiers sont déjà en place au CHU Sainte-Justine.
Titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues ⁷	Confidentialité Traçabilité Registres complets	C.05.012(1) « Le promoteur doit consigner dans des registres, traiter et conserver les renseignements relatifs à un essai clinique de façon à permettre la présentation de rapports complets et exacts sur ceux-ci ainsi que leur interprétation et leur vérification. » (2) « Le promoteur doit tenir des registres complets et précis sur l'utilisation d'une drogue dans un essai clinique. »	Ce projet ne modifie pas les registres de recherche clinique déjà en place. Il permet seulement de rendre la validation asynchrone possible, en photographiant des sous-étapes.
<i>Guidelines for the Management of Investigational Drug Products</i> ⁸	Maintien de l'insu Validation	« Any pharmacy staff member who is unblinded must use extreme care when communicating with blinded staff regarding any patient care information in order to avoid revealing the participant's blinded treatment assignment. » « The information on the label should be consistent with the information and instructions on the physician's order as well as the original drug container. »	L'information photographiée ne doit pas être associée au DPI afin de ne pas dévoiler l'insu. Les photographies qui seront associées au DPI maintiennent l'insu. S'assurer que l'étiquette est visible en entier sur la photo.
Code de déontologie des pharmaciens ¹⁰	Obligations générales	Pas d'obligation spécifique au processus, mais les dispositions générales de l'exercice de la pharmacie s'appliquent en tout temps, y compris pour les médicaments de recherche clinique	La numérisation est déjà intégrée dans la pratique pharmaceutique et est conforme aux exigences.
Guide des standards de pratique ¹¹	Confidentialité	1.14 « Le pharmacien qui est impliqué dans la distribution des médicaments de recherche s'assure qu'aucune information nominale n'est transmise à un tiers en l'absence d'un consentement. »	

Abréviations : DPI : dossier pharmacologique informatisé

intelligent pour la numérisation en recherche clinique, compte tenu de son faible coût, de sa petite taille, de sa facilité d'utilisation et de sa mobilité (le téléphone peut être positionné facilement).

On recense de nombreux modèles de téléphone intelligent offerts sur le marché. Au moment de mener notre étude, notre choix s'est arrêté sur le modèle Galaxy J3^{MD} (2018) de Samsung. Ce téléphone intelligent était déjà offert au département de pharmacie où il avait été utilisé pour d'autres tâches. Cet appareil possède une caméra avec une résolution de 8,0 mégapixels, un écran de 5,0 pouces offrant une résolution de 1280 x 720 pixels; il affiche un poids de 152 grammes et une capacité de connexion Wi-Fi directe¹².

Le paramétrage du téléphone intelligent a été effectué par un technicien informatique. Premièrement, le technicien informatique a connecté le téléphone intelligent au réseau sécurisé de l'hôpital. Il a ensuite installé une application (FolderSync^{MD}, accessible sur GooglePlay) qui permet la synchronisation automatique des images prises par le téléphone intelligent vers la file d'attente dédiée à la recherche clinique dans le logiciel de numérisation. Grâce à l'application FolderSync^{MD}, une fois cette transmission terminée, les photographies sont automatiquement supprimées du téléphone intelligent.

Cartographie du processus de dispensation des médicaments de recherche actuel et révisé

Le tableau II présente la cartographie du processus de dispensation des médicaments de recherche actuel et révisé (avec utilisation du téléphone intelligent). Le processus actuel comporte 10 étapes, comparativement à 11 étapes pour le processus révisé. Le système de numérisation impliquant un téléphone intelligent permet d'éliminer deux étapes du processus actuel et il crée trois nouvelles étapes pour le processus révisé.

Implantation d'un système de numérisation impliquant un téléphone intelligent

Au cours de la première phase, 20 ordonnances de recherche ont été préparées et validées à l'aide du processus actuel et les étapes génériques ont été chronométrées. Le tableau III présente les temps moyens associés aux étapes génériques du processus actuel de dispensation des médicaments de recherche au service pharmaceutique de soutien à la recherche. En moyenne, $14,9 \pm 4,1$ minutes ont été nécessaires pour réaliser la dispensation d'un médicament de recherche. Le temps associé à la validation pharmaceutique de la dispensation des médicaments de recherche (incluant les déplacements de l'assistant de recherche, l'attente avant la validation et l'étape de validation pharmaceutique) représente 20 % du processus actuel de dispensation.

En phase pilote pour le processus révisé, du 31 janvier 2019 au 26 février 2019, nous avons pris des photographies des préparations de médicaments de recherche et des documents nécessaires à la validation avec le téléphone intelligent. Nous avons recueilli des données pour 30 dispensations. Cependant, seulement 23 % ($n = 7$) des dispensations ont pu être validées à l'aide du processus révisé, en raison de contraintes logistiques. Le temps moyen total associé au processus complet de dispensation d'un médicament de recherche à l'aide du processus révisé était de $13,0 \pm 4,0$ minutes ($n = 6$). Une donnée extrême a été exclue du calcul de temps moyen total. Le temps moyen nécessaire à la validation pharmaceutique des médicaments de recherche à l'aide du processus révisé était de $2,1 \pm 1,5$ minutes (alors qu'il était de $1,1 \pm 0,6$ minute pour le processus actuel). Majoritairement, deux images par dispensation sont nécessaires pour inclure tous les éléments nécessaires à la validation. Pour un protocole de recherche en particulier, sept images ont dû être captées, dont la liste de répartition aléatoire, la feuille de correspondance du produit, une

Tableau II. Cartographie des processus de dispensation des médicaments de recherche actuel et révisé avec utilisation du téléphone intelligent

Étapes génériques	Processus actuel	Processus révisé
1. Réception d'une ordonnance de médicament de recherche dans la file d'attente de recherche du LN	✓	✓
2. Saisie de l'ordonnance dans le DPI, incluant l'association de l'ordonnance numérisée dans le LN à l'entrée dans le DPI	✓	✓
3. Impression des étiquettes du produit à partir du DPI et de l'ordonnance reçue dans le LN	✓	✓
4. Emplacement du médicament de recherche dans le local du SPSR	✓	✓
5. Préparation du produit de recherche (variable selon l'étude clinique)	✓	✓
6. Réalisation des registres (patient et inventaire du médicament de recherche)	✓	✓
7. Prise de photographies de la préparation du médicament et des documents nécessaires à la validation à l'aide du téléphone intelligent	–	✓
8. Transmission automatique des photographies vers le LN via l'application de synchronisation de fichiers	–	✓
9. Déplacement de l'assistant de recherche vers le bureau du pharmacien pour la validation	✓	–
10. Notification au pharmacien qu'une validation est en attente (appel téléphonique)	–	✓
11. a) Attente avant la validation (p. ex., si le pharmacien est occupé) b) Validation de l'ordonnance et de la préparation du médicament de recherche par le pharmacien	✓	✓
12. Retour de l'assistant de recherche aux bureaux du SPSR	✓	–
13. Dispensation du médicament de recherche au coordonnateur de l'étude qui rejoint le SPSR	✓	✓
14. Nombre total d'étapes applicables	10 étapes	11 étapes

Abréviations : DPI : dossier pharmacologique informatisé; LN : logiciel de numérisation; SPSR : service pharmaceutique de soutien à la recherche

Tableau III. Temps moyens associés aux étapes génériques du processus actuel de dispensation des médicaments de recherche au service pharmaceutique de soutien à la recherche pour la préparation et la validation de 20 ordonnances de recherche

Étapes génériques	Temps moyen ± écart type (minutes)
Réception de l'ordonnance	0,8 ± 1,1
Saisie de l'ordonnance	3,2 ± 2,4
Emplacement du médicament de recherche	2,0 ± 1,7
Préparation du médicament de recherche	2,4 ± 1,4
Réalisation des registres	3,4 ± 1,1
Déplacement de l'assistant de recherche	0,8 ± 0,5
Attente avant la validation	0,4 ± 0,5
Validation de la préparation du médicament de recherche et de l'ordonnance	1,1 ± 0,6
Retour de l'assistant de recherche au bureau du SPSR	0,7 ± 0,3
Temps moyen total d'une dispensation	14,9 ± 4,1

Abréviations : SPSR : service pharmaceutique de soutien à la recherche

seringue orale, des bouteilles et des étiquettes. Généralement, 20 à 59 secondes sont nécessaires pour capter toutes les images requises.

Le processus révisé a été testé auprès de deux pharmaciens qui effectuent habituellement les validations pharmaceutiques de recherche et auprès de l'assistante de recherche responsable de la prise des photographies, et leurs commentaires ont été recueillis. Les pharmaciens trouvaient que les images obtenues avaient une résolution suffisante pour assurer une bonne lisibilité des informations qu'elles contenaient. Ils pensaient aussi que les informations pertinentes étaient facilement localisables sur les images et que le processus révisé était facile d'utilisation. Par contre, un pharmacien sur deux avait l'impression que le temps nécessaire à la validation était plus long qu'avec le processus actuel. Enfin, les deux pharmaciens s'entendaient pour dire qu'ils utiliseraient le processus révisé, à certaines conditions.

Pour sa part, l'assistante de recherche trouvait que l'utilisation d'un téléphone intelligent pour la prise de photographies était facilitée dans la mesure où sa manipulation permet de prendre des photographies des préparations sous tous les angles. Il s'adapte donc bien aux particularités inhérentes aux préparations des différentes études cliniques. Le tableau IV présente un profil des données recueillies durant la phase pilote à l'aide du processus révisé de dispensation des médicaments de recherche au service pharmaceutique de soutien à la recherche.

Discussion

Cette étude descriptive prospective de faisabilité présente une démarche originale de numérisation. À notre connaissance, aucune étude similaire n'a été publiée en recherche clinique. Neville et coll. ont démontré une réduction du temps médian de traitement d'une ordonnance en implantant un processus de numérisation des ordonnances au Canada¹³. Austin et coll. ont également

Tableau IV. Données recueillies durant la phase pilote à l'aide du processus révisé de dispensation des médicaments de recherche au SPSR

Caractéristiques du processus révisé	Résultats
Nombre total de dispensations réalisées	30 (100 %)
Nombre d'ordonnances validées à l'aide du processus révisé	7 (23 %)
Temps moyen (min) requis pour la validation à l'aide du processus révisé (n = 7)	2,1 ± 1,5
Temps d'attente moyen (min) requis avant la validation (n = 6)	0,1 ^a
Temps moyen (min) requis pour la validation (n = 7)	2,0
Nombre d'images requises par ordonnance	
1	10 (33 %)
2	13 (43 %)
3	4 (13 %)
4 ou plus	3 (10 %)
Nombre total d'images captées	67
Nombre de kilo-octets par image (Ko)	
< 3000	49 (73 %)
> 3000	18 (27 %)
Temps requis pour la prise d'images (sec)	
< 20	5 (17 %)
20-59	13 (43 %)
> 60	8 (27 %)
NA ^b	4 (13 %)

Abréviations : SPSR : service pharmaceutique de soutien à la recherche

^a Une donnée extrême de 18,8 minutes a été exclue de l'analyse

^b Pour quatre dispensations, le temps requis pour la prise d'images n'a pas été chronométré

observé une réduction du temps de traitement des ordonnances en procédant à la numérisation¹⁴. Wietholter et coll. ont également noté une réduction du temps de traitement en implantant un prescripteur électronique¹⁵. La désynchronisation du processus de validation peut être plutôt bénéfique dans certains scénarios où, par exemple, on compte plusieurs étapes intermédiaires qui nécessiteraient la présence du pharmacien pour valider chacune d'entre elles.

L'étude démontre que la numérisation du processus de dispensation des médicaments de recherche est technologiquement possible et que le processus mis au point pour notre centre ne contrevient à aucun enjeu défini lors de la revue du cadre normatif en recherche puisque des mesures de sécurité adéquates ont été mises en place. Le recours à un téléphone intelligent est un bon choix d'appareil de numérisation compte tenu de son faible coût, de sa facilité d'utilisation et de la possibilité de prendre des photos rapidement en vérifiant en temps réel la qualité des images recueillies. Ailleurs dans le département de pharmacie du CHU Sainte-Justine, le téléphone intelligent a été intégré avantageusement à plusieurs flux de travail, en remplacement des caméras fixes (caméras fixées à des bras ergonomiques dans les hottes à flux laminaire ou vis-à-vis des bancs de travail pour des préparations magistrales non stériles).

Bien que le recours au téléphone intelligent s'avère technologiquement faisable, le processus révisé comporte des limites d'utilisation observées durant la phase pilote.

La limite principale apparue lors de la phase pilote s'explique par le fait que, dans notre centre hospitalier, les pharmaciens engagés dans la validation pharmaceutique des préparations de recherche font partie de l'équipe de gestion du département. Ils effectuent au quotidien diverses tâches de gestion et ils se déplacent fréquemment à l'intérieur et à l'extérieur du département de pharmacie. Avec le processus actuel, la validation pharmaceutique des dispensations de médicaments de recherche s'insère ponctuellement dans leur quotidien parmi une multitude d'autres tâches.

La validation pharmaceutique, en présence physique, des médicaments de recherche et de toutes les pièces justificatives peut se faire n'importe où (dans le bureau des pharmaciens, au service pharmaceutique de soutien à la recherche ou ailleurs dans le département de pharmacie, sur une surface de travail appropriée), alors que la validation pharmaceutique à distance avec le logiciel de numérisation requiert l'ouverture d'une session sur un ordinateur incluant un accès au DPI et au logiciel de numérisation, le tout préférablement sur leur ordinateur. L'étude pilote a mis en évidence la nécessité pour ces pharmaciens de l'équipe de gestion, lorsqu'ils sont interpellés pour une validation pharmaceutique, de revenir à leur poste de travail pour la validation à distance, ce qui est parfois impossible (par exemple, lors de réunions en présentiel importantes). C'est d'ailleurs pourquoi, durant la phase pilote, seulement 23 % des dispensations de médicaments de recherche ont pu être validées à l'aide du processus révisé. Dans un scénario où le pharmacien affecté à la recherche clinique est davantage astreint à un poste de travail et où sa tâche principale consiste à valider des ordonnances, le recours à la numérisation pour le processus de dispensation des médicaments de recherche pourrait représenter un véritable gain d'efficacité.

L'étude pilote met également en évidence les difficultés inhérentes à la numérisation des pièces justificatives. Dans la validation des préparations magistrales, la sélection des photos requises et leur séquence sont connues et prévisibles. En recherche clinique, les documents varient beaucoup d'un protocole de recherche à l'autre et le caractère pilote de l'étude n'a pas permis de standardiser la sélection et la séquence. La présence physique de l'assistant de recherche permet d'accélérer le processus de validation en guidant le pharmacien vers les documents pertinents à chacune des étapes de la validation pharmaceutique.

Le processus révisé pourrait être davantage utile au sein d'un établissement de santé comportant plusieurs sites et pour lequel une validation pharmaceutique centralisée à

distance pourrait être optimale. En outre, l'étude montre la possibilité d'utiliser un téléphone intelligent en soutien à la numérisation au sein d'un département de pharmacie. En somme, notre étude met en évidence le peu de balises encadrant le recours à la numérisation de la part des autorités réglementaires ou professionnelles. L'informatisation croissante du circuit du médicament mérite qu'on se penche sur les exigences et les enjeux relatifs à la numérisation du processus en recherche clinique.

Cette étude comporte des limites. Un petit nombre d'observations a été effectué. Il est difficile d'établir un portrait définitif des avantages et des inconvénients. L'étude a toutefois le mérite de confirmer la faisabilité de recourir à un téléphone intelligent dans le processus de dispensation des médicaments de recherche clinique. Il pourrait être utile de répéter l'étude au sein d'autres pharmacies de recherche afin de confirmer les résultats, particulièrement si plusieurs sites distants sont couverts.

Conclusion

En conclusion, il est technologiquement faisable d'implanter un système de numérisation impliquant un téléphone intelligent pour la validation pharmaceutique à distance des dispensations de médicaments de recherche clinique. L'étude met en évidence des enjeux liés à la tâche du pharmacien ainsi qu'à la validation d'une séquence de plusieurs images.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Cynthia Tanguay, coordonnatrice du Service pharmaceutique de soutien à la recherche pour sa collaboration. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

Financement

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

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Jean-François Bussières est membre du comité de rédaction de *Pharmactuel*. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Lebel D, Thibault M, Bussièrès JF. Asynchronous validation and documentation of sterile compounding in a hospital pharmacy. *Can J Hosp Pharm* 2010;63:323-7.
2. Lebel D, Ponton M, Racine MC, Bussièrès JF. Application pratique de la télépharmacie pour les préparations stériles de médicaments. *Pharmactuel* 2008;41:44-7.
3. Lebel D, Uon V, Caron M, Bussièrès JF. Application pratique de la numérisation des ordonnances en pharmacie hospitalière. *Pharmactuel* 2008;41:306-9.
4. International conference on harmonisation. Good clinical practice. E6 (R2), E6 (R3) EWG. [en ligne] <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines> et <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines#6> (site visité le 23 décembre 2019).
5. Santé Canada. Avis – publication de la ligne directrice d'ICH E6 (R2) : Bonnes pratiques cliniques (BPC). 3 avril 2019. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/intention-industrie-bonnes-pratiques-cliniques-directives-consolidees-theme.html> (site visité le 23 décembre 2019).
6. Gouvernement du Canada. Énoncé de politique des trois conseils : éthique de la recherche avec des êtres humains – ETPC2 (2018). [en ligne] https://ethics.gc.ca/fra/policy-politique_tcps2-eptc2_2018.html (site visité le 23 décembre 2019).
7. Justice Canada. Règlement sur les aliments et drogues. Partie C; titre 5. [en ligne] https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/c.r.c._ch._870/ et https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/c.r.c._ch._870/page-137.html#docCont (site visité le 23 décembre 2019).
8. American Society of Health-System Pharmacists. Guidelines for the Management of Investigational Drug Products. 2018. [en ligne] <https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/guidelines/management-investigational-drug-products.ashx> (site visité le 23 décembre 2019).
9. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Lignes directrices sur la conduite des activités de recherche en pharmacie. 2011. [en ligne] <https://cshp.ca/guidelineshttps://cshp.ca/guidelines> (site visité le 23 décembre 2019).
10. LégisQuébec. Code de déontologie des pharmaciens. Chapitre VI. [en ligne] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/P-10,%20r.%207/> (site visité le 23 décembre 2019).
11. Ordre des pharmaciens du Québec. Standards de pratique. Énoncé 1.14. 2016. [en ligne] https://www.opq.org/doc/media/290_38_fr-ca_0_standards_pratique_vf.pdf (site visité le 23 décembre 2019).
12. Samsung. Galaxy J3 (2018). [en ligne] <https://www.samsung.com/ca/smartphones/galaxy-j3-j337/> (site visité le 23 décembre 2019).
13. Neville H, Nodwell L, Alsharif S. Decreasing medication turnaround time with digital scanning technology in a Canadian health region. *Can J Hosp Pharm* 2014;67:410-5.
14. Austin JA, Smith IR, Tariq A. The impact of closed-loop electronic medication management on time to first dose: a comparative study between paper and digital hospital environments. *Int J Pharm Pract* 2018;26:526-33.
15. Wietholter J, Sitterson S, Allison S. Effects of computerized prescriber order entry on pharmacy order-processing time. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1394-8.

Abstract

Objective: The main objective is to assess the feasibility of implementing a digitization system involving a smart phone for the remote pharmaceutical validation of investigational drug preparations.

Background: Drug prescriptions and compounded drug preparations can be digitized. To our knowledge, the use of digitization for pharmaceutical validation in clinical research has not been explored.

Result: Four issues associated with digitizing the dispensing process were identified. The current process involves 10 steps compared to 11 steps for the revised process. The digitization system involving a smart phone eliminates two steps from the current process and creates three new steps in the revised process. The mean time required for pharmaceutical validation in clinical research with the revised process is 2.1 ± 1.5 minutes, compared to 1.1 ± 0.6 minutes for the current process.

Conclusion: This study confirms the technological feasibility, but it also calls attention to issues associated with the pharmacist's task and with the validation of a sequence of several images. The use of such a digitization process could be beneficial in certain scenarios that occur infrequently at our facility.

Keywords: Digitization, drugs, research, validation

Documentation au quotidien des activités des pharmaciens du Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais

Stéphanie Roy¹⁻³, Pharm.D., M.Sc, Olivier Eap^{1,2,4}, B.Pharm., M.Sc., Lucie Camarra⁵⁻⁷, Pharm.D. M.Sc., Carl Desparois⁶⁻⁸, B.Pharm., M.Sc, ASC

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

²Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais, Gatineau (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, Cowansville (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Centre hospitalier affilié universitaire régional, Trois-Rivières (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Coordonnatrice à l'enseignement, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais, Hôpital de Gatineau, Gatineau (Québec) Canada;

⁶Chargé d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁷Membre affilié, Département de pharmacologie et thérapeutique, Faculté de médecine, Université McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁸Pharmacien, Chef adjoint aux soins pharmaceutiques et aux affaires professionnelles, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais, Gatineau (Québec) Canada

Reçu le 14 novembre 2020; Accepté après révision le 8 décembre 2020

Résumé

Objectif : Cibler les tâches et interventions devant être documentées par les pharmaciens du Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais afin de mesurer et de suivre leurs activités.

Description de la problématique : La documentation des activités a débuté dans le contexte du projet pilote de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec pour lequel les pharmaciens du Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais étaient appelés à comptabiliser leurs activités au quotidien. Ce projet étant maintenant venu à échéance, le département de pharmacie de l'établissement de l'Outaouais cherche à se doter de son propre outil pour documenter les activités du pharmacien.

Résolution de la problématique : Plusieurs établissements du Québec ont été contactés pour connaître leur pratique en matière de documentation des activités. Tous les pharmaciens du Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais ont été sollicités au moyen d'un sondage en vue de connaître leur avis sur la pertinence des tâches à comptabiliser. Ensuite, nous les avons rencontrés dans des groupes de discussion. Après l'analyse des données obtenues, nous avons présenté le résultat au comité de gestion du département de pharmacie et un gabarit d'outil a été envoyé aux pharmaciens afin de le tester au quotidien dans leurs activités.

Conclusion : Ce projet a permis de proposer au département de pharmacie un modèle d'outil adapté à la pratique des pharmaciens en Outaouais. Des indicateurs ont été extraits du projet pilote mentionné précédemment et des indicateurs de volumétrie ont été ajoutés afin de mieux répondre aux besoins de l'établissement.

Mots-clés : Indicateurs, mesure des activités, outil de collecte, ressources humaines

Introduction

La pratique de la pharmacie en établissement de santé tend à évoluer depuis quelques années. Les pharmaciens sont amenés à élargir leur rôle clinique dans le but d'offrir des soins spécialisés dans la gestion de la pharmacothérapie des patients. À l'échelle nationale, en 2015, un groupe de pharmaciens canadiens associé à la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux a publié le *Consensus canadien sur*

les indicateurs clés de rendement relatifs à la pharmacie clinique afin de mettre à jour ces indicateurs en intégrant davantage la pratique clinique à la démarche plutôt que la distribution seule¹. Leur objectif était de déterminer des indicateurs pour mesurer quantitativement les actes de qualité effectués par les pharmaciens en intégrant les tâches cliniques. Au Québec, avec l'avancement du projet du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) concernant le financement axé sur les patients, il importe

Pour toute correspondance : Carl Desparois, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais, Centre de réadaptation La RessourSe, 135, boulevard Saint-Raymond, Gatineau (Québec) J8Y 6M3, CANADA; Téléphone : 819 966-6200 poste 335901; Courriel : carl.desparois@ssss.gouv.qc.ca

de bien situer le travail du pharmacien dans le parcours de soins d'un usager hospitalisé².

L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) s'est penchée plus sérieusement sur la question en élaborant son plan stratégique 2016-2019 dans lequel un des enjeux était de « mieux quantifier l'activité, l'impact et la performance des pharmaciens d'établissement »³. C'est dans cette optique que le projet pilote des indicateurs en pharmacie a été conceptualisé par cette dernière organisation dès mai 2016. Différents objectifs émanaient de ces travaux, mais les principaux consistaient à doter les départements de pharmacie d'indicateurs de performance valides, pertinents et représentatifs⁴. Ces derniers permettent d'obtenir des données clinico-administratives afin de corroborer la valeur ajoutée des pharmaciens dans la trajectoire de soins d'un patient. Les indicateurs sélectionnés étant définis de la même façon d'un établissement à l'autre, ils permettent également de faire la comparaison de manière équitable entre les différents départements de pharmacie.

Six sites pilotes ont participé en vue de tester les indicateurs sélectionnés par l'A.P.E.S. Les pharmaciens du Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais (CISSSO) ont été intégrés à ce projet dès son implantation en janvier 2018 et ont démontré un haut taux de participation durant les deux années d'expérimentation. Au quotidien, ils étaient appelés à comptabiliser les heures travaillées par axes de pratique, soit les soins pharmaceutiques, les services pharmaceutiques, l'enseignement, la recherche et la gestion. Les professionnels devaient aussi noter les enseignements effectués, les bilans comparatifs des médicaments (BCM) complétés à l'admission ou en hématologie, ainsi que les problèmes pharmacothérapeutiques résolus dans le cadre des soins ou des services. Par la documentation de ces informations, on recherche un cadre de performance réfléchi et axé sur les besoins des usagers prenant en compte notamment la pertinence, la qualité et la sécurité ainsi que l'efficacité.

Description de la problématique

La documentation des activités du pharmacien au CISSSO reposait depuis quelques années sur la participation au projet pilote sur les indicateurs en pharmacie de l'A.P.E.S. Cependant, le projet pilote ayant pris fin en mars 2020, le CISSSO ne bénéficie plus d'un outil de documentation des activités. Pourtant, de nombreux avantages découlent de l'obtention de données clinico-administratives sur le travail des pharmaciens. Tel que mentionné précédemment, cette façon de faire peut être une approche intéressante avec la venue éventuelle du financement axé sur les patients. Malgré les exercices de restriction budgétaire effectués par le département, les dépenses ne cessent d'augmenter en raison de la hausse du prix des médicaments. Cet enjeu renforce l'idée de justifier la répartition des effectifs. C'est pourquoi le département de pharmacie du CISSSO souhaite poursuivre la documentation et se doter de son propre outil de collecte. Les pharmaciens de l'établissement sont prêts à poursuivre cette documentation, mais souhaitent que les indicateurs sélectionnés représentent davantage leur journée de travail.

Ainsi, il est important de cerner les éléments qui freinent la documentation confiée aux pharmaciens afin d'élaborer un outil de collecte optimal. Parmi les éléments à considérer pour l'outil de collecte, il faut réviser la nature des indicateurs à documenter, déterminer la charge de travail associée à la collecte et choisir le format de l'outil. Les choix adoptés devront satisfaire les besoins et les intérêts des gestionnaires et des pharmaciens. Pour les pharmaciens, la documentation doit mettre en évidence leurs réalisations professionnelles. Cependant, étant donné la diversité des tâches réalisées par ceux-ci en raison des différents secteurs cliniques et axes de la pratique, on risque de favoriser l'inclusion d'une multitude d'indicateurs et de concevoir par le fait même un outil de collecte trop complexe à utiliser. Il est primordial de trouver un équilibre entre la volonté de documenter les actes professionnels accomplis sans alourdir la collecte de l'information.

Pour les gestionnaires, il faut que les données récoltées puissent être interprétables par des professionnels qui ne sont pas issus du milieu de la pharmacie. Cela peut nécessiter l'inclusion d'indicateurs de volumétrie, mais il est important d'insister sur l'ajout d'éléments qui reflètent la qualité du travail des pharmaciens. Il faut également que les objectifs de la collecte soient précisés clairement aux pharmaciens pour ne pas donner l'impression que cette documentation ne sert qu'à appliquer des mesures coercitives. Puisque la portée des données de la documentation peut avoir des répercussions significatives sur le fonctionnement du département de pharmacie, la participation de tous les pharmaciens est essentielle afin d'avoir le portrait le plus représentatif de leur contribution au sein du CISSSO.

Résolution de la problématique

Rencontre avec les gestionnaires

D'abord, une discussion a eu lieu entre les résidents et des gestionnaires du département de pharmacie afin de préciser les objectifs de la collecte. Le premier objectif était d'obtenir un portrait du travail des pharmaciens au quotidien et de savoir où les ressources étaient réparties. Ces données permettent de justifier l'allocation des ressources actuelles et de reconnaître où sont les lacunes afin d'aller chercher davantage de ressources. La documentation des activités ne sera pas utilisée pour évaluer la performance des pharmaciens dans un but coercitif ou de comparaison. Il a aussi été déterminé que l'outil conçu serait identifié au nom du pharmacien puisqu'il sera obligatoire. Il faut donc que le gestionnaire soit en mesure de cibler les pharmaciens qui n'utilisent pas l'outil.

Outils des autres centres

Afin de nous aider à cibler les éléments à comptabiliser par les pharmaciens du CISSSO, nous souhaitons prendre connaissance des outils existants dans d'autres établissements de santé du Québec, en plus d'utiliser l'exemple obtenu par l'A.P.E.S. issu du projet pilote. Nous avons donc contacté quelques milieux dans le but de recueillir leur outil permettant la mesure du travail. Ces établissements nous ont gracieusement donné accès à leur

fichier et ont été informés que le CISSSO souhaitait élaborer un outil adapté à leur pratique.

Sondage et groupes de discussion

Ensuite, l'utilisation d'un sondage permettait de rejoindre l'ensemble des pharmaciens, soit 41 au total, afin de connaître leurs impressions concernant les éléments à comptabiliser. Des informations intégrant une liste de 37 indicateurs, le format de l'outil, la fréquence de la collecte ainsi que les éléments qui ont nui à la documentation des activités du pharmacien ont été demandées. Le taux de participation fut de 93 %, soit 38 réponses sur les 41 pharmaciens sondés. Le tableau I résume certains résultats du sondage. Les éléments freinant la participation découlent de l'expérience vécue par les pharmaciens quant à la documentation des activités dans leur pratique. Un nombre de 27 pharmaciens (71 %) a eu de la difficulté avec d'anciennes définitions de tâches proposées, ce qui traduit le désir de documenter des indicateurs aux définitions simples et faciles à utiliser dans leur quotidien. Également, le temps nécessaire pour utiliser l'outil de collecte était contraignant pour 23 pharmaciens (61 %). Une majorité de répondants ont indiqué que la collecte à l'aide de cet outil devrait prendre au plus 10 minutes à réaliser. La plateforme idéale des membres sondés était numérique, soit une version Web (68 %) ou une application mobile (50 %).

Tableau I. Sondage sur les impressions des pharmaciens du CISSSO relativement à documentation des activités^a

Questions du sondage	Réponses n (%) (n = 38)
Éléments freinant la participation	
Difficultés liées aux définitions des tâches à comptabiliser	27 (71)
Contraintes liées au temps nécessaire pour remplir l'outil de mesure des activités du pharmacien	23 (61)
Manque de convivialité de l'outil de collecte	22 (58)
Fréquence de la collecte	19 (50)
Fréquence de la soumission de la collecte	14 (37)
Crainte relative à l'utilisation des résultats	8 (21)
Temps consacré à utiliser l'outil	
5 à 10 minutes	30 (79)
10 à 15 minutes	7 (18)
15 à 20 minutes	1 (3)
Fréquence de soumission	
Hebdomadaire	28 (74)
Quotidienne	10 (26)
Plateforme idéale pour documenter	
Application Web	26 (68)
Application mobile (p. ex., téléphone intelligent, tablette électronique)	19 (50)
Chiffrier Excel	11 (29)
Outil de sondage	10 (26)
Papier	6 (16)
Code à barres	1 (3)

Abréviations: p. ex. : par exemple; n: nombre

^a Les répondants au sondage ont donné leur consentement pour la publication des résultats

À la suite du sondage réalisé, nous avons rencontré les membres du comité du projet pilote de l'A.P.E.S. pour connaître leur avis sur différentes controverses entourant la mesure des activités du pharmacien : la quantité et la qualité des indicateurs, l'usage des données collectées et la fiabilité de celles-ci. Nous en avons également profité pour connaître leur expérience en lien avec le projet pilote et les principaux commentaires reçus. Selon leur expérience, il était important de favoriser la participation des pharmaciens en sélectionnant un nombre plus restreint d'éléments à comptabiliser pour éviter d'alourdir la charge de travail associée à la documentation. Les indicateurs doivent également être en mesure de refléter une qualité du travail sans être uniquement des éléments de volumétrie.

Subséquentement, nous avons créé des groupes de discussion avec les pharmaciens du CISSSO. Deux versions de l'outil de collecte ont été présentées : une version reflétant une documentation exhaustive des activités du pharmacien et une version impliquant une documentation moins détaillée. Le consensus des groupes de discussion allait dans le même sens que le sondage, les membres convenant d'utiliser une collecte moins exhaustive, donc plus simple pour les définitions des indicateurs, et, par conséquent, plus rapide à réaliser. Également, un outil en format simplifié favorise l'adhésion à la documentation. Bien qu'un intérêt marqué pour un format d'outil électronique de type portail Web ou application mobile ait été noté dans le sondage, nous n'avons pas retenu cette solution en raison de l'absence de ressources pour le développement immédiat. Nous avons choisi le format Microsoft Excel^{MD} qui favorise la collecte en temps réel dans les unités de soins lorsqu'imprimée, et certaines formules peuvent être programmées dans le document pour simplifier la compilation des données. Enfin, nous avons convenu d'une soumission des données de la collecte à une fréquence bimensuelle pour la synchroniser avec la remise des feuilles de temps des pharmaciens.

À la suite de ces rencontres, nous avons retravaillé l'outil de collecte et rédigé le *Guide d'utilisation de l'outil de collecte du CISSSO* afin d'établir les définitions de chaque indicateur. Le nouvel outil et les définitions ont été présentés au comité de gestion du département de pharmacie du CISSSO au début de juillet. Après avoir reçu l'accord du comité de gestion, nous avons pu distribuer l'outil aux pharmaciens afin d'effectuer le test.

Test de l'outil de collecte

Nous avons ensuite recruté des pharmaciens pour tester l'outil et donner leurs impressions dans le but d'améliorer la collecte. En plus des deux résidents en pharmacie, six pharmaciens ont participé, pour un taux de participation de 15 %. Parmi les pharmaciens recrutés, certains avaient des responsabilités de gestion, d'autres de clinique et d'autres enfin, les deux en même temps. Cela nous a permis de nous assurer que l'outil de collecte était adapté aux différentes pratiques de la pharmacie en établissement de santé. Cependant, contrairement au sondage, la moins grande réponse peut être expliquée par le fait que cet essai était volontaire et que la communication concernant la participation au test n'ait pas été aussi proactive que pour le sondage.

Présentation de l'outil de collecte

La première section de l'outil correspond à la répartition des heures selon les axes de l'exercice de la pharmacie en établissement de santé : Distribution, Soins pharmaceutiques, Gestion et Autres. Cette section permet aux gestionnaires de voir l'allocation en termes d'heures rémunérées aux pharmaciens selon les différents secteurs du département. Nous avons créé un indicateur dit « Autres » afin d'inclure le volet « Recherche », le temps passé en formation continue et le temps alloué aux réunions concernant les affaires professionnelles.

La deuxième section concerne les heures dédiées à l'enseignement. Nous avons choisi de créer une catégorie distincte, car l'enseignement n'est pas exclusif aux quatre axes de l'exercice de la pharmacie documentés dans la première section. L'enseignement peut être prodigué dans un contexte de gestion, de services ou de soins pharmaceutiques.

La troisième section correspond à la collecte du nombre d'actes professionnels par jour. Le nombre de patients analysés dans un contexte de soins est un indicateur du volume de patients pris en charge par le pharmacien. Il s'agit d'une donnée qui ne tient pas compte de la complexité du patient. Cet indicateur ne s'applique pas lorsque les pharmaciens sont à la distribution, car il peut être extrait du système d'information en pharmacie (SyPha^{CM}^D). La complexité du patient se reflète dans l'indicateur « Suivis effectués ». Le nombre de suivis se comptabilise par problème de santé. Les « Interventions totales » incluent tous les changements réalisés ou toutes les possibilités de changements suggérées dans les dossiers. Les interventions comptabilisées peuvent être écrites ou verbales. Nous avons choisi un indicateur intentionnellement large afin d'inclure au maximum les interventions qui nécessitent l'expertise du pharmacien.

L'indicateur « Consultations » correspond au nombre de consultations réalisées par le pharmacien et qui ont été demandées par un autre professionnel de la santé. Cet élément permet de souligner, d'une certaine façon, la complexité de la prise en charge ainsi que l'intérêt que portent les membres de l'équipe médicale envers le rôle du pharmacien au sein d'une unité. L'indicateur « Enseignement aux patients » est comptabilisé lorsque le patient est consulté physiquement, virtuellement ou par téléphone, et que des conseils sont donnés. Quel que soit le nombre de conseils ou d'informations remis au patient lors de l'entretien, les enseignements sont toujours comptés de façon unitaire, soit par patient. Enfin, l'indicateur « BCM » inclut tous les bilans comparatifs des médicaments validés par le pharmacien. Cela peut être un BCM d'admission, de transfert ou de départ.

Cette version finale de l'outil de collecte a été présentée à l'ensemble des pharmaciens du CISSSO. Les pharmaciens présents à la réunion ont pu s'informer sur l'application de la documentation grâce aux exemples de cas de patients et à la présentation du *Guide d'utilisation de l'outil de collecte du CISSSO*. Nous avons pu répondre aux interrogations des

utilisateurs et ainsi obtenu l'approbation des pharmaciens pour cet outil de collecte. Pour les gestionnaires, cet outil permet de répondre à l'objectif d'obtenir un portrait du travail des pharmaciens au quotidien et de savoir où les ressources sont réparties en matière d'heures travaillées et quels sont les actes pharmaceutiques réalisés.

Limites

Notre projet présente cependant quelques limites. Premièrement, l'outil de collecte soumis aux pharmaciens pour en faire un test n'a pas été validé préalablement. Deuxièmement, bien que la participation au sondage pour élaborer l'outil ait été significative, la participation au test a été moins importante. Cela a eu pour effet de potentiellement manquer certains ajustements nécessaires. Minimale, nous avons eu une rétroaction de la part de pharmaciens qui occupaient un poste de clinique et de gestion. Toutefois, avec la diversité des milieux de travail du CISSSO, il est impossible de mettre en évidence toutes les incertitudes reliées à la collecte des activités du pharmacien à l'étape du test. Nous croyons cependant que le constat du test aurait été semblable avec la participation de tous les pharmaciens. En effet, la période de test a été assez courte. L'outil de collecte devra donc évoluer avec le temps selon les résultats de la documentation à plus grande échelle. Troisièmement, cette nouvelle documentation engendre l'obtention de données plus volumétriques. Bien que l'outil de collecte mesure des éléments de qualité dans le travail des pharmaciens en établissement, cela ne permet pas d'évaluer la qualité de l'acte. D'autres mécanismes sont en place pour obtenir ces données, comme le comité d'évaluation de la qualité de l'acte pharmaceutique.

Enfin, comme notre projet était axé sur l'élaboration de l'outil de collecte, nous n'avons pas, pour l'instant, discuté de la façon de procéder à l'analyse des données. Ce nouvel outil de collecte apporte de nouvelles données quant au projet pilote de l'A.P.E.S. Les gestionnaires devront déterminer comment extraire les informations nécessaires pour appuyer leurs objectifs en fonction des demandes.

Conclusion

Ce travail a permis au département de pharmacie du CISSSO de se doter d'un outil dans le but de poursuivre la documentation qui avait été mise en place durant le projet pilote des indicateurs de l'A.P.E.S. Cet outil de collecte présente trois volets, soit la répartition des heures travaillées selon les axes de l'exercice de la pharmacie, le volet enseignement et la compilation des activités pharmaceutiques. Cet outil priorise la simplicité et la facilité d'utilisation, et assure une documentation reproductible d'un individu à l'autre. Selon le déroulement de la collecte, cet outil sera appelé à évoluer, tout comme l'interprétation des données. Il est important de se rappeler que, bien que la mesure d'éléments de qualité soit ainsi réalisée, cette documentation ne constitue pas l'unique outil d'évaluation de la qualité du travail du pharmacien.

Financement

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

Conflit d'intérêts

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

Remerciements

Nous souhaitons remercier les pharmaciens du CISSSO pour leur participation aux différentes étapes du projet. Nous remercions également l'A.P.E.S. pour le temps qu'elle nous a consacré, ainsi que les gestionnaires des différentes installations contactées qui ont partagé leur expérience sur la documentation des activités afin de nous aider à mener à bien notre projet.

Références

1. Fernandes O, Toombs K, Pereira T, Lyder C, Bjelajac Mejia A, Shalansky S et coll. Consensus canadien sur les indicateurs clés de rendement relatifs à la pharmacie clinique : Guide de référence. [en ligne] https://cshp.ca/sites/default/files/files/publications/Official%20Publications/CPKPI/French/Consensus%20canadien%20sur%20les%20indicateurs%20cl%C3%A9s%20de%20rendement%20relatifs%20%C3%A0%20la%20pharmacie%20clinique_Guide%20de%20r%C3%A9f%C3%A9rence_June%202017.pdf (site visité le 13 avril 2020).
2. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Le financement axé sur les patients : Coût par parcours de soins et services. [en ligne] https://www.apesquebec.org/sites/default/files/evenements/2018/2018102526_colloque/20181025_colloque_present_financement.pdf (site visité le 12 septembre 2020).
3. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Plan stratégique 2016-2019. [en ligne] https://www.apesquebec.org/sites/default/files/lapes/a_propos/mission_vision_valeurs/20150000-plan-strategique-2016-2019.pdf (site visité le 12 septembre 2020).
4. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Mesure de la performance et de l'impact des pharmaciens et des départements de pharmacie des établissements de santé : Rapport – Étape 1 – 13 mars 2017. [en ligne] https://www.apesquebec.org/sites/default/files/espace_membres/info_membres/rapports_analyses/20170313_rapport1_mesure_perf_impact_pes.pdf (site visité le 19 mars 2020).

Abstract

Objective: To identify the tasks and interventions which should be documented by pharmacists at the Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais for the purpose of measuring and monitoring their activities.

Problem description: Documenting activities began as part of the Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec's pilot project, for which the pharmacists at the Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais were asked to record their day-to-day activities. Now that this project has come to an end, the Outaouais facility's pharmacy department is looking to develop its own tool for documenting its pharmacists' activities.

Problem resolution: Several facilities in Quebec were contacted to inquire about their practices in terms of documenting activities. All the Outaouais facility's pharmacists were asked, by means of a survey, for their opinion of the relevance of the tasks to be recorded. We then met with them in focus groups. After analyzing the data obtained, we presented the results to the pharmacy department's management committee, and a tool template was sent to the pharmacists to test it in their day-to-day activities.

Conclusion: This project enabled us to propose to the pharmacy department a template of a tool tailored to the practice of pharmacists in the Outaouais region. Indicators were extracted from the above-mentioned pilot project, and volume indicators were added to better meet the facility's needs.

Keywords: Collection tool, human resources, indicators, measurement of activities

Approche adaptée à la personne âgée : suivi de l'utilisation des sédatifs et antipsychotiques au Centre universitaire de santé McGill

Louise Papillon-Ferland¹⁻³, B.Pharm., M.Sc., André Bonnici⁴, B.Pharm., M.Sc., Chantal Guévremont⁵, B.Pharm., M.Sc., Louise Mallet^{6,7}, B.Sc.Pharm., Pharm.D., BCGP, FESCP, FOPQ

¹Pharmacienne au moment de la rédaction, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Professeure adjointe de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, Chef du département de pharmacie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Coordinatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments; (PGTM), Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁷Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 30 mai 2020; Accepté après révision le 24 août 2020

Résumé

Objectif : Évaluer le pourcentage global de prescriptions de sédatifs (benzodiazépines et zopiclone)/antipsychotiques chez les patients d'au moins 75 ans, hospitalisés au Centre universitaire de santé McGill, ainsi que le taux de prescriptions pour les patients naïfs à ces médicaments avant l'hospitalisation.

Description de la problématique : Les sédatifs et antipsychotiques sont associés à de multiples risques chez la personne âgée hospitalisée, et un usage judicieux de ceux-ci est recommandé.

Résolution de la problématique : Une revue prospective des dossiers-patients d'une semaine par unité de soins a été réalisée de juillet 2017 à janvier 2018 par le département de pharmacie. Un suivi de ces prescriptions a ensuite été effectué durant l'été 2018 puis en 2019, après diffusion des résultats aux équipes médicales à la suite de chaque audit. Un total de 1074 dossiers-patients a été évalué. Le pourcentage global de prescriptions de sédatifs lors de l'audit initial était de 27,5 % puis, respectivement, de 23,6 % et 21,4 % lors des second et troisième audits. Pour les patients naïfs, le pourcentage initial de prescriptions de sédatifs était de 14,7 %, puis de 13,2 % et 9,8 % lors des audits subséquents. Dans le même ordre, les pourcentages de prescriptions d'antipsychotiques chez les patients naïfs étaient respectivement de 9,8 %, 6,2 % et 10,3 %.

Conclusion : Cette revue d'utilisation des sédatifs/antipsychotiques a permis d'effectuer un suivi de ces prescriptions chez la personne âgée et d'instaurer des changements afin d'optimiser leur usage.

Mots clés : Antipsychotique, hôpital, personne âgée, sédatif-hypnotique

Introduction

Les personnes âgées sont vulnérables lors d'une hospitalisation, celle-ci pouvant entraîner le déclin fonctionnel ou un délirium pour 30 à 50 % d'entre elles, avec des conséquences parfois irréversibles, telles que l'hébergement ou le décès¹. Pour minimiser ces risques, les centres hospitaliers de soins généraux et spécialisés doivent depuis plusieurs années implanter l'Approche adaptée à la personne âgée (AAPA), telle que requise par le ministère de la Santé et des Services sociaux². Ce type d'approche, favorisant un dépistage précoce des facteurs de risque de déclin cognitif et

fonctionnel conjugué à des interventions adaptées, a permis, dans certaines études, de réduire l'incidence de délirium de 40 à 70 %¹.

La médication est un élément essentiel à considérer parmi les facteurs de risque associés au délirium et au syndrome d'immobilisation¹. Plusieurs éléments sont suggérés dans le cadre de référence de l'AAPA, tels que réaliser le bilan comparatif des médicaments (BCM), qui permet d'identifier et de corriger les erreurs médicamenteuses, et minimiser l'usage des médicaments potentiellement inappropriés, dont ceux ayant des propriétés anticholinergiques¹.

Pour toute correspondance : Louise Papillon-Ferland, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, 2940, chemin de la Polytechnique, Montréal (Québec) H3T 1J4, CANADA; Téléphone : 514 343-6111 poste 34802; Courriel : louise.papillon-ferland@umontreal.ca

Parmi les médicaments à éviter, les benzodiazépines augmentent le risque de déclin cognitif, de délirium, de chutes et de fractures, et elles ont une efficacité limitée contre l'insomnie^{3,4}. Leur amorce durant une hospitalisation est associée à une durée de séjour prolongée⁵. Un risque accru de pneumonie associé aux benzodiazépines a aussi été rapporté chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer⁶. Les hypnotiques en « Z », tels que le zopiclone, comportent des risques similaires aux benzodiazépines, et ces deux classes de sédatifs-hypnotiques figurent sur la liste des médicaments potentiellement inappropriés selon les critères de Beers³.

L'usage d'antipsychotiques comporte également des risques pour la personne âgée, tels que les chutes, les fractures, la pneumonie d'aspiration, ainsi qu'un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et de décès pour les patients avec trouble neurocognitif^{3,7}. Plusieurs revues systématiques incluant une récente revue Cochrane n'ont pas permis de démontrer les bénéfices des antipsychotiques en ce qui a trait à la prévention, à la durée ou à la gravité du délirium^{8,9}. Leur usage doit être réservé lorsque les mesures non pharmacologiques ont échoué et qu'il y a un risque de danger pour le patient ou son entourage³.

Description de la problématique

Au niveau canadien, Pek et coll. ont rapporté l'instauration d'un traitement par des sédatifs-hypnotiques chez des patients d'au moins 65 ans, admis dans un centre hospitalier universitaire de Toronto, de janvier à avril 2013¹⁰. Parmi 251 patients naïfs aux sédatifs-hypnotiques, âgés en moyenne de 79,9 ans, un traitement avait été entrepris pour 19,2 % d'entre eux¹⁰. La majorité de ces ordonnances (77 %) étaient considérées comme inappropriées selon les recommandations de l'organisme Choisir avec soin, étant prescrites pour l'insomnie ou l'agitation¹⁰. Les patients admis dans un service chirurgical étaient plus à risque d'avoir une ordonnance de sédatifs-hypnotiques que ceux admis dans un service médical (Rapport de cote : 6,61; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 2,70-16,17)¹⁰. En France, une étude rétrospective effectuée en 2016 aux unités de soins de médecine interne et de gériatrie de huit hôpitaux de la région parisienne a rapporté un taux d'amorce de traitement par les sédatifs-hypnotiques en cours d'hospitalisation pour les patients d'au moins 65 ans de 21,5 %, 45 % de ces sédatifs ayant été poursuivis au congé¹¹.

Quant aux antipsychotiques, une étude de cohorte rétrospective ayant inclus 12 817 patients d'au moins 65 ans admis de 2012 à 2013 dans un hôpital américain de soins tertiaires a rapporté un taux global de prescriptions d'antipsychotiques de 9 %¹². Une autre étude rétrospective publiée en 2018 et incluant 250 patients d'au moins 65 ans admis aux unités de soins de médecine d'un centre hospitalier de la Colombie-Britannique a évalué la prévalence d'antipsychotiques hors conformité (sans indication officielle) amorcés durant l'hospitalisation à 18 % (IC 95 % 13,7-23,2)¹³. L'indication la plus fréquente était le délirium et près du tiers des antipsychotiques amorcés à l'hôpital avait été poursuivi au congé, sans plan de sevrage établi¹³.

Au Québec, la prévalence des sédatifs-hypnotiques et des antipsychotiques chez les patients âgés naïfs à ces molécules

en soins hospitaliers de courte durée est peu décrite dans la littérature scientifique. À titre informatif, une récente étude documentant les médicaments potentiellement inappropriés dans la communauté à partir du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec, ayant inclus plus d'un million d'individus, a établi une prévalence de 25,7 % de benzodiazépines et de 5,6 % d'antipsychotiques chez les patients d'au moins 66 ans assurés par le régime public québécois¹⁴. Celle-ci peut toutefois varier significativement selon le milieu de soins. En effet, dans les centres hospitaliers de soins de longue durée (CHSLD), la prévalence des antipsychotiques était de 52 % initialement parmi 1054 résidents hébergés dans 24 CHSLD québécois, telle que rapportée dans la phase initiale du projet « Optimisation des pratiques, des usages, des soins et des services – Antipsychotiques (OPUS-AP) »¹⁵. Ce projet encourage une approche centrée sur le patient, des interventions non pharmacologiques ainsi qu'une déprescription des antipsychotiques pour les patients atteints de troubles neurocognitifs. Il a permis de déprescrire les antipsychotiques chez 64 % des patients suivis¹⁵.

Au Centre universitaire de santé McGill (CUSM), un audit informatique a été effectué en 2017 afin d'établir le taux global de prescriptions de sédatifs et d'antipsychotiques chez les patients d'au moins 75 ans hospitalisés, soit la population majoritairement visée par le programme de l'AAPA. L'extraction d'un mois de données du système informatique de la pharmacie avait permis d'établir un taux de prescriptions de benzodiazépines de 40,3 % et d'antipsychotiques de 26 % parmi 843 patients hospitalisés¹⁶. Par contre, ce type d'audit n'a pas permis de dissocier les utilisateurs chroniques des patients naïfs. Cela est primordial car, s'il faut éviter les sédatifs chez les patients naïfs, une cessation abrupte chez les utilisateurs chroniques peut précipiter des symptômes de sevrage⁴. De plus, l'audit informatique ne permet pas d'exclure les patients en soins de confort ou d'identifier des indications pour lesquelles une benzodiazépine serait appropriée, telles que le sevrage à l'alcool.

Résolution de la problématique

Afin de remédier aux limites de l'audit informatique et d'établir un portrait réel de l'utilisation des sédatifs-hypnotiques et des antipsychotiques chez les patients âgés hospitalisés naïfs à ces médicaments, des revues prospectives des dossiers-patients ont été effectuées. L'objectif était d'évaluer le pourcentage global de prescriptions de sédatifs (benzodiazépines et zopiclone) et d'antipsychotiques chez les patients d'au moins 75 ans hospitalisés au CUSM, ainsi que le taux de prescriptions chez les patients naïfs à ces médicaments avant l'hospitalisation. Ces audits visaient aussi à décrire les indications d'utilisation, la provenance des ordonnances (services médicaux, services chirurgicaux, urgence) ainsi que le format d'ordonnance utilisé (manuscrit ou ordonnance prérédigée). Une ordonnance prérédigée correspond à une prescription préalablement imprimée selon des protocoles approuvés par le comité de pharmacologie.

Lors de chaque audit, une revue prospective des dossiers-patients d'une semaine dans chaque unité de soins a été réalisée. Tous les patients d'au moins 75 ans admis ou

inscrits à l'urgence ont été ciblés pour un total de 20 unités de soins. Les patients aux unités de soins palliatifs, intensifs et psychiatriques ont été exclus, ainsi que les patients avec un niveau de soins D (soins de confort). Une lettre d'exemption provenant du comité d'éthique de la recherche du CUSM a été obtenue, ce projet étant considéré comme un projet d'amélioration de la qualité. Les audits ont été effectués par des étudiants en pharmacie une fois formés par la pharmacienne du comité directeur de l'AAPA du CUSM. La liste des médicaments pris avant l'admission a été consultée afin d'établir si un patient était naïf aux sédatifs et/ou aux antipsychotiques (p. ex., au moyen du BCM à l'admission ou de la liste de médicaments de la pharmacie communautaire). Les sédatifs et antipsychotiques prescrits à l'hôpital étaient ensuite documentés (doses régulières et au besoin). Lorsque ces derniers étaient prescrits au besoin, l'administration de doses dans les 24 heures précédant la collecte était documentée.

Lorsqu'une des deux classes de médicaments, sédatifs ou antipsychotiques, était prescrite à un patient naïf, l'indication était recherchée dans le dossier médical, de même que le format de l'ordonnance (prérédigé ou manuscrit). Pour les sédatifs, l'indication était considérée comme appropriée selon une liste préalablement publiée par le comité de pharmacologie au printemps 2017, basée sur les indications suggérées dans le guide *Choisir avec soin* sur la réduction de l'utilisation inappropriée de benzodiazépines ou autres sédatifs-hypnotiques chez les personnes âgées hospitalisées (liste en annexe)¹⁷. Ces indications comprenaient entre autres la prise en charge aiguë du trouble épileptique, le sevrage à l'alcool et/ou aux benzodiazépines et la sédation pré-procédurale¹⁷.

De 2017 à 2019, une collecte de données dans chaque unité de soins a ainsi été réalisée à trois reprises dans trois établissements du CUSM. La première a eu lieu de juillet 2017 à janvier 2018 (une semaine par unité, les sites n'étant pas audités simultanément). À la suite de cette collecte, les résultats ont été présentés au comité de pharmacologie et diffusés aux équipes médicales sous forme d'infolettre. De plus, dans chaque unité de soins où l'AAPA était en processus d'implantation, pour un total de huit courtes présentations ont été faites lors des caucus hebdomadaires dédiés à l'AAPA par une infirmière accompagnée d'une pharmacienne. Ces caucus visaient à regrouper les membres des équipes interdisciplinaires (p. ex., infirmiers, médecins, physiothérapeutes, ergothérapeutes, etc.) pour une courte réunion d'information et de discussion. Deux présentations étaient généralement effectuées dans chaque unité afin de cibler différentes équipes de soins. Lors de ces caucus, les résultats spécifiques de l'unité de soins étaient présentés et ceux-ci demeuraient affichés au babillard de l'unité pour consultation ultérieure. Les risques liés aux sédatifs et antipsychotiques pour la personne âgée ainsi que les mesures non pharmacologiques pour favoriser le sommeil étaient discutés afin de sensibiliser les équipes interdisciplinaires à ces enjeux.

Après cette première phase, une deuxième collecte a eu lieu durant l'été 2018 avec une méthodologie similaire, soit une semaine de collecte dans les mêmes 20 unités de soins auditées initialement. Les résultats individualisés de chaque

service ont ensuite été envoyés aux équipes concernées et présentés aux équipes interdisciplinaires lors des caucus AAPA de 13 unités de soins. Une troisième collecte, effectuée dans les 20 mêmes unités de soins, s'est échelonnée de février à mai 2019.

Résultats

Au cours des trois périodes d'audit, 1074 dossiers-patients totalisant 2950 patient-jours ont été audités. Parmi ces patients, 846 (79 %) étaient naïfs aux sédatifs (benzodiazépines ou hypnotiques en « Z ») et 959 (89 %) étaient naïfs aux antipsychotiques. L'âge moyen était de 83,7 ans (écart-type de 6,1 ans), et 54 % de ces patients étaient des femmes.

Sédatifs

La prévalence globale des prescriptions de sédatifs pour chaque audit est présentée à la figure 1a. La proportion de sédatifs prescrits « au besoin » était respectivement de 21,2 %, 18,3 % et 12,4 % pour chaque audit. Les doses « au besoin » étaient administrées dans 39 %, 31 % et 52 % des jours audités. Dans le même ordre, la proportion des ordonnances régulières de sédatifs était de 6,7 %, 6,4 % et 10 %.

Le taux de prescriptions de sédatifs chez les patients naïfs, soit ceux qui n'en recevaient pas avant leur hospitalisation, est présenté à la figure 1b et les résultats stratifiés par site et par mission figurent au tableau I. Les sédatifs les plus fréquemment prescrits pour ces patients naïfs étaient le lorazépam, l'oxazépam et le zopiclone. Peu d'ordonnances de sédatifs pour les patients naïfs avaient une indication documentée et considérée comme appropriée (respectivement 17 %, 13 % et 13 %). En réalité, l'indication n'était pas disponible pour plus de la moitié des ordonnances.

Lors du premier audit, 11 ordonnances de sédatifs provenaient d'ordonnances prérédigées, et celles-ci étaient toutes destinées à des patients naïfs, correspondant à 24 % des sédatifs prescrits pour cette population (11/46). Lors de l'audit suivant, 20 ordonnances de sédatifs étaient rédigées au moyen de ces ordonnances, dont 17 pour des patients naïfs, soit 45 % de ces derniers (17/38). Au troisième audit, seulement six ordonnances de sédatifs étaient prérédigées, dont cinq pour des patients naïfs (soit 21 %, 5/24).

Antipsychotiques

La prévalence globale des prescriptions d'antipsychotiques pour chaque audit est présentée à la figure 1c. Le taux de prescriptions d'antipsychotiques prescrits régulièrement était respectivement de 11,6 %, 7,8 % et 9,4 % pour les trois audits. Pour les antipsychotiques prescrits « au besoin », ce taux était de 10,1 %, 7,8 % et de 10,4 %. L'administration réelle de ces doses « au besoin » par le personnel des soins infirmiers variait entre 31 %, 24 % et 20 % des jours audités.

Pour les patients naïfs aux antipsychotiques, le taux de prescriptions est présenté à la figure 1c et est détaillé par site et par mission au tableau I. Les types d'antipsychotiques les plus fréquemment prescrits incluaient la quétiapine, l'halopéridol et la rispéridone. Les indications étaient documentées dans respectivement 64 %, 80 % et 93 % des cas

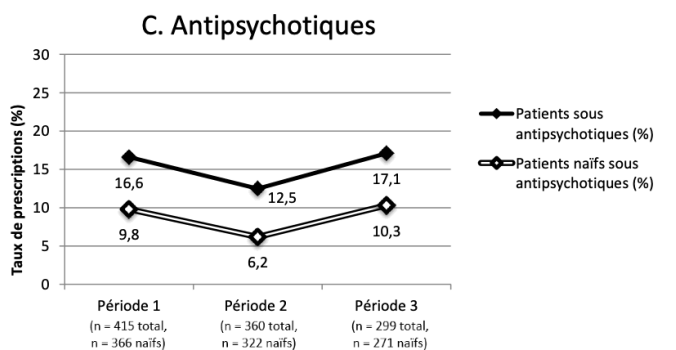
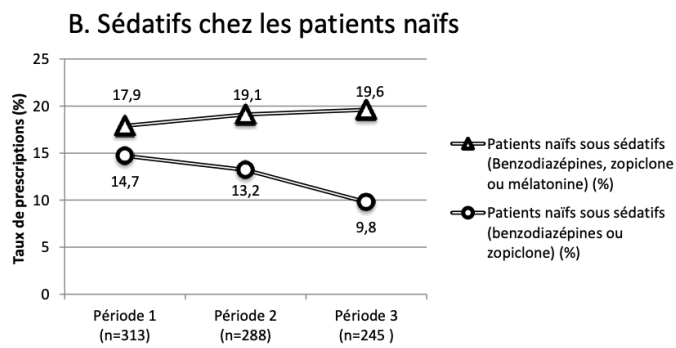
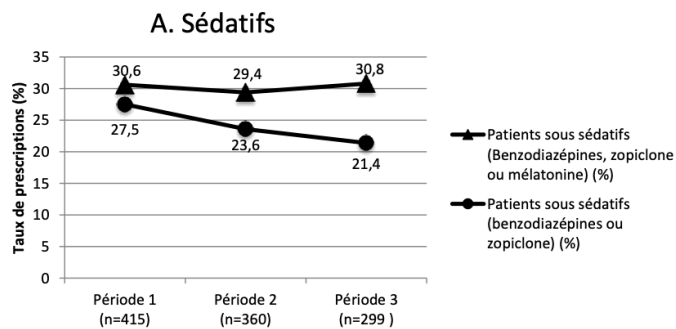


Figure 1. Taux de prescriptions de sédatifs et d'antipsychotiques chez les personnes de 75 ans et plus hospitalisées au CUSM pendant trois périodes de collecte (s'échelonnant de 2017 à 2019)

Tableau I. Taux de prescriptions d'antipsychotiques et de sédatifs pour les patients naïfs stratifiés par site et par mission médicale

Classe pharmacologique	Nombre de prescriptions pour les patients naïfs/Nombre total de patients naïfs (%)					
	Antipsychotiques			Sédatifs (benzodiazépines ou zopiclone)		
Périodes de collecte	1	2	3	1	2	3
Sites						
Site A	13/146 (9)	5/148 (3)	13/111 (12)	24/128 (19)	19/125 (15)	10/103 (10)
Site B	15/146 (10)	12/139 (9)	11/131 (8)	16/126 (13)	16/134 (12)	12/119 (10)
Site C	8/74 (11)	3/35 (9)	4/29 (14)	6/59 (10)	3/29 (10)	2/23 (9)
Mission^a						
Urgence	3/127 (2)	1/118 (1)	4/79 (5)	6/110 (6)	1/97 (1)	4/68 (6)
Médecine	16/155 (10)	10/115 (9)	16/136 (12)	17/133 (13)	11/102 (11)	9/123 (7)
Chirurgie	14/88 (16)	5/94 (5)	7/67 (10)	19/68 (28)	22/86 (26)	11/60 (18)
Total	36/366 (10)	20/322 (6)	28/271 (10)	46/313 (15)	38/288 (13)	24/245 (10)

^a Les résultats des autres missions ne sont pas présentés, car le nombre de patients audités était inférieur à 15 par période de collecte pour chaque mission, limitant l'interprétation de ces données.

pour chaque audit. Les indications les plus fréquentes étaient des symptômes d'agitation, d'hallucination ou le délirium.

Discussion

Ces audits ont permis d'évaluer et de suivre, de 2017 à 2019, les taux de prescriptions de sédatifs et d'antipsychotiques, particulièrement chez les patients naïfs à ces médicaments. Les taux de prescriptions de benzodiazépines et de zopiclone ont diminué entre le premier et le troisième audit, passant de 14,7 % à 9,8 %, soit une diminution relative de 33 %. Cette réduction est similaire à celle obtenue dans un centre hospitalier académique de Toronto à la suite d'interventions comprenant de la formation, un retrait des sédatifs des protocoles d'ordonnances électroniques et une promotion des mesures non pharmacologiques¹⁸. En effet, Fan-Lun et coll. ont rapporté un taux initial de prescription de sédatifs-hypnotiques de 15,8 % chez les patients naïfs des unités de soins de médecine interne et de cardiologie, et une réduction absolue de 5,3 % à la suite d'interventions, correspondant à une réduction relative de 33 %¹⁸.

Malgré une baisse des ordonnances de sédatifs-hypnotiques, le taux global de sédatifs-hypnotiques est resté stable (30,6 % à 30,8 %) lorsque la prescription de mélatonine était comptabilisée, et celui-ci a même légèrement augmenté chez les patients naïfs (17,9 % à 19,6 %). Quoique la mélatonine soit parfois considérée comme une solution de rechange aux benzodiazépines, son efficacité est limitée, avec une réduction moyenne de la latence du sommeil de neuf minutes (IC 95 % 2-15 minutes)¹⁹. Elle peut également entraîner des effets indésirables, tels qu'une sédation diurne résiduelle, des cauchemars, de l'irritabilité, des nausées, etc¹⁹. Elle ne doit pas automatiquement remplacer les benzodiazépines et les hypnotiques en « Z », et des approches non pharmacologiques doivent être favorisées.

Parmi les mesures prônées lors des rencontres avec les équipes interdisciplinaires, notons la réduction du bruit ambiant, une lumière tamisée, le regroupement des soins

de manière à ne pas réveiller inutilement le patient, le soulagement de la douleur, l'offre d'une collation en soirée, l'instauration d'un horaire mictionnel avant le coucher, l'ajustement de la médication (p. ex., éviter les diurétiques en soirée), ainsi que l'élimination des siestes diurnes prolongées. Par contre, d'autres mesures, comme des bouchons d'oreille, des masques ou du lait chaud, étaient moins facilement applicables, n'étant pas disponibles dans plusieurs unités de soins. La disponibilité des chambres individuelles, sur un site du CUSM, est également une mesure pouvant favoriser la qualité du sommeil.

La réduction des prescriptions de sédatifs-hypnotiques observée au CUSM peut être liée à plusieurs interventions combinées. La diffusion des résultats auprès des équipes médicales et lors des caucus AAPA y a possiblement contribué. De plus, l'identification des ordonnances préredigées comme facteur contribuant à la problématique lors du premier audit a enclenché un retrait progressif des benzodiazépines qui y figuraient. Cette révision des ordonnances n'était pas encore terminée lors du troisième audit. Cependant, on les a retrouvées en quantité moindre.

La réduction de l'utilisation de sédatifs-hypnotiques chez les patients naïfs a été particulièrement notée dans le site A (tableau I), passant de 18,8 % à 9,7 %. Une réduction moindre a été constatée dans les deux autres sites. Le site A avait initialement un taux plus élevé de prescriptions de sédatifs, ce qui peut expliquer pourquoi une réduction plus importante a été atteinte sur ce site. Lorsque les résultats étaient stratifiés par mission, les services de chirurgie avaient le taux de prescriptions le plus élevé initialement (27,9 %). Ils utilisaient fréquemment des ordonnances préredigées, dont certaines incluaient des benzodiazépines. Leur taux de prescriptions a diminué à 18,3 %, ce qui demeurait tout de même plus élevé que dans la moyenne des unités de soins (9,8 %).

La révision des dossiers médicaux a permis de rechercher les indications spécifiées lors de l'instauration de sédatifs-hypnotiques. Malheureusement, peu de ces ordonnances étaient jugées appropriées et, dans la majorité des cas, aucune intention thérapeutique n'était mentionnée. Cette problématique pourrait être améliorée en exigeant l'indication pour la prescription, particulièrement dans les cas d'ordonnances « au besoin ». Dans un tel cas, il faudrait toutefois s'assurer de ne pas refuser une ordonnance pour un utilisateur chronique, engendrant ainsi un risque de sevrage. Un meilleur taux de réalisation du BCM, documentant la prise réelle à domicile des médicaments d'ordonnance « au besoin », et le suivi des divergences notées subséquemment aideront aussi à minimiser un tel risque.

Le taux d'administration des doses de sédatif « au besoin », représenté par le pourcentage des jours prescrits où celles-ci étaient administrées, semble avoir augmenté au fil du temps, passant de 39 % à 52 %. Par contre, le nombre brut de jours où des doses de sédatifs ont été effectivement administrées a baissé, passant de 89 à 41 patient-jours. Un nombre de patient-jours avec sédatifs prescrits moindre au troisième audit, comparativement au premier (passant de 227 à 79 patient-jours avec sédatifs prescrits), permet d'expliquer l'augmentation apparente de l'utilisation des

doses « au besoin ». La documentation de l'utilisation réelle de ces doses augmente le temps nécessaire à la réalisation de la collecte, mais cette étape permet de mieux sensibiliser le personnel des soins infirmiers, car ce sont eux qui les administrent ultimement au patient. Ce processus devrait être plus efficace lorsqu'une feuille d'administration électronique des médicaments, regroupant la prise des doses régulières et de celles dites « au besoin », documentée sur une période donnée, pourra être implantée et subséquemment consultée à l'ordinateur.

À propos des antipsychotiques, le taux global de prescriptions était plus faible que celui des sédatifs-hypnotiques. Celui-ci a fluctué, diminuant au second audit pour revenir près de l'état initial lors du dernier audit. Pour les patients naïfs aux antipsychotiques, un phénomène similaire a été observé, avec un taux relativement bas (6 à 10 %). Par contre, une légère augmentation a pu être notée dans les sites A et C. Des collectes futures permettront de déterminer la tendance globale de ces prescriptions. Si les services chirurgicaux avaient un taux plus élevé de prescriptions de sédatifs, cela n'était pas le cas pour les antipsychotiques, les taux étant relativement similaires à ceux des unités de soins de la mission médicale.

Le taux d'administration des doses d'antipsychotiques « au besoin », représenté par le pourcentage des jours prescrits où celles-ci étaient administrées, a diminué entre la première et la dernière collecte, passant de 31 % à 20 %. La majorité de ces doses n'étaient donc pas administrées au patient. Les antipsychotiques étant particulièrement prescrits en situation aiguë de délirium, ils demeurent souvent actifs dans le dossier du patient, même s'ils ne sont plus requis. Une réévaluation régulière de ces ordonnances, couplée ou non à l'implantation d'une durée de validité écourtée, permettrait possiblement de les réduire tout en évitant l'administration de doses par mégarde ou pour des indications injustifiées.

Contrairement aux sédatifs-hypnotiques, les indications en matière d'antipsychotiques étaient plus régulièrement documentées (jusqu'à 93 % au dernier audit). Par contre, il est difficile de déterminer si celles-ci étaient réellement appropriées. En effet, le terme « agitation », souvent utilisé, est vague et ne reflète pas réellement la gravité des symptômes. Une révision des dossiers ne permet pas d'évaluer dans quelle mesure des approches non pharmacologiques ont été tentées avant de recourir à un antipsychotique.

Le suivi de ces indicateurs à l'aide d'audits prospectifs comporte plusieurs points forts. Un grand nombre de dossiers-patients a pu être révisé. La collecte a permis de cibler les patients naïfs et de décrire l'indication dans les dossiers-patients. La stratification des résultats par mission et par unité de soins permet de personnaliser les résultats lorsqu'on les présente aux équipes médicales et chirurgicales. Les présentations réalisées dans les unités de soins lors des caucus AAPA ont permis de faire de la formation et de la sensibilisation quant à cette problématique.

Par contre, ces audits comportent plusieurs limites. En effet, des sources d'information fiables, permettant de savoir si un patient était naïf, étaient souvent manquantes, les BCM

n'étant pas effectués pour plus de 50 % de cette population puisque l'activité était en cours d'implantation. Dans ces cas, la liste de médicaments disponibles au dossier était utilisée, mais elle pouvait ne pas refléter l'utilisation réelle du patient. Aussi, les collectes annuelles étant effectuées pour une période de cinq jours en moyenne dans chaque unité de soins, des fluctuations entre ces périodes ont pu ne pas avoir été captées. En effet, il est possible qu'une collecte ponctuelle mesure les habitudes du prescripteur en service à un moment précis durant l'année, et non celles de l'ensemble des prescripteurs.

La poursuite des sédatifs et antipsychotiques au congé de l'hôpital n'a pas été évaluée dans le cadre de ce projet. Il serait pertinent de documenter leur présence dans les ordonnances de départ. Ce processus nécessite par contre un suivi plus long jusqu'au congé des patients ou une collecte en mode rétrospectif lorsque le dossier est archivé. Un autre aspect non évalué lors de ces audits est la présence d'effets indésirables liés à l'utilisation de ces agents.

Plusieurs aspects du processus de collecte pourraient être améliorés pour optimiser le suivi de ces indicateurs et ainsi promouvoir une baisse de l'utilisation des sédatifs/antipsychotiques chez la personne âgée hospitalisée. Sur le plan informatique, le logiciel utilisé pour les BCM ne permettait pas de produire des rapports automatisés ciblant les utilisateurs naïfs figurant dans les BCM. Cet aspect serait à prendre en considération lors du choix de logiciel à l'avenir. Aussi, la collecte étant effectuée annuellement et des statistiques et rapports devant être réalisés par la suite, un délai inévitable était présent entre le moment de la collecte et l'envoi des résultats. Une automatisation du procédé statistique permettrait une rétroaction plus rapide des résultats aux équipes de soins. La mise au point d'un outil de collecte informatisé mis à la disposition des unités de soins, en ligne ou sur tablette, permettrait d'impliquer davantage les pharmaciens et autres cliniciens des unités de soins dans la collecte, et aussi d'effectuer celle-ci plus régulièrement. En effet, il est préférable de responsabiliser les cliniciens dans ce processus afin qu'ils s'approprient ces indicateurs. Cela favoriserait la pérennité de ce processus. Un dossier santé numérique intégré où toutes les données seraient codifiées, et ce, autant pour les médicaments que pour d'autres facteurs (âge, pathologies, facteurs de risque, etc.), permettrait de croiser les données et d'automatiser les suivis.

En ce qui concerne la rétroaction effectuée auprès des équipes de soins à la suite des résultats, plusieurs éléments pourraient aussi être optimisés. Les présentations lors des caucus AAPA n'ont été faites dans chaque unité de soins qu'à deux reprises annuellement, pendant la journée. Les quarts de travail de soir et de nuit n'ont ainsi pas pu être

ciblés, même si ces professionnels jouaient un rôle primordial pour instaurer des approches non pharmacologiques favorisant le sommeil. Le CUSM étant un centre universitaire avec de multiples résidents, la rotation continue de ceux-ci rend plus difficile la rétroaction directe lorsqu'il y a un délai entre la collecte et la production des résultats. Une automatisation du suivi permettant une rétroaction plus rapide aux équipes médicales et chirurgicales, et contribuant ainsi à la formation des résidents en médecine à ce sujet pourrait être bénéfique.

Conclusion

Cette revue d'utilisation des sédatifs/antipsychotiques au CUSM a permis d'effectuer un suivi de ces prescriptions pour la personne âgée et d'instaurer des changements afin d'optimiser leur usage. Par contre, le processus d'audit actuel est lourd à soutenir et à pérenniser sans ressource additionnelle. Un investissement dans des ressources informationnelles pourrait aider à rendre l'amélioration de la qualité pour les prescriptions de sédatifs et d'antipsychotiques plus fluide et favoriserait la réalisation d'analyses dans d'autres domaines de la prescription de médicaments.

Annexe

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

Financement

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

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Louise Mallet est membre du comité de rédaction du *Pharmactuel*. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Nous remercions sincèrement Marie-Ève Leblanc, infirmière, M.Sc.N., gestionnaire de projet AAPA-CUSM, ainsi que les étudiants en pharmacie ayant participé aux collectes (dont Sophie Shalaby, Anne-Philippe Nault, Marie-Pier Ducas, Cynthia Krieg, Minh Thông Nguyen et Christophe Gauthier). Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Ministère de la santé et des services sociaux. Approche adaptée à la personne âgée en milieu hospitalier - Cadre de référence. [en ligne] <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2010/10-830-03.pdf> (site visité le 30 mai 2020).
2. Ministère de la santé et des services sociaux. Rapport annuel de gestion 2018-2019. [en ligne] <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002394/> (site visité le 30 mai 2020).
3. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674-94.
4. Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, Welch V et coll. Déprescription des agonistes des récepteurs des benzodiazépines: Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. *Can Fam Physician* 2018;64:e209-e24.
5. Soong C, Burry L, Cho HJ, Gathecha E, Kisuule F, Tannenbaum C et coll. An implementation guide to promote sleep and reduce sedative-hypnotic initiation for noncritically ill inpatients. *JAMA Intern Med* 2019;179:965-72.
6. Taipale H, Tolppanen AM, Koponen M, Tanskanen A, Lavikainen P, Sund R et coll. Risk of pneumonia associated with incident benzodiazepine use among community-dwelling adults with Alzheimer disease. *CMAJ* 2017;189:E519-29.
7. Herzig SJ, LaSalvia MT, Naidus E, Rothberg MB, Zhou W, Gurwitz JH et coll. Antipsychotics and the risk of aspiration pneumonia in individuals hospitalized for nonpsychiatric conditions: A cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:2580-6.
8. Burry L, Mehta S, Perreault MM, Luxenberg JS, Siddiqi N, Hutton B et coll. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD005594.
9. Nikoie R, Neufeld KJ, Oh ES, Wilson LM, Zhang A, Robinson KA et coll. Antipsychotics for treating delirium in hospitalized adults: A systematic review. *Ann Intern Med* 2019;171:485-95.
10. Pek EA, Remfry A, Pendrith C, Fan-Lun C, Bhatia RS, Soong C. High prevalence of inappropriate benzodiazepine and sedative hypnotic prescriptions among hospitalized older adults. *J Hosp Med* 2017;12:310-6.
11. Bourcier E, Baptiste A, Borowik A, Zerbib L, Bonnet-Zamponi D, Tubach F et coll. Sedative-hypnotic initiation and renewal at discharge in hospitalized older patients: an observational study. *BMC Geriatr* 2018;18:278.
12. Loh KP, Ramdass S, Garb JL, Brennan MJ, Lindenauer PK, Lagu T. From hospital to community: use of antipsychotics in hospitalized elders. *J Hosp Med* 2014;9:802-4.
13. Yu F, Rafizadeh R, Mabasa VH, Kang N. Risk evaluation for antipsychotic agents used in elderly inpatients (REPAIR). *Can J Hosp Pharm* 2018;71:370-5.
14. Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon ME, Laroche ML. Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study. *Fam Pract* 2019;37:173-9.
15. Cossette B, Bruneau MA, Couturier Y, Gilbert S, Boyer D, Ricard J et coll. Optimizing practices, use, care and services-Antipsychotics (OPUS-AP) in long-term care centers in Québec, Canada: A Strategy for Best Practices. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21:212-9.
16. Papillon-Ferland L, Nault AP, Guévremont C, Mallet L, Bonnici A. Utilisation des sédatifs et antipsychotiques en milieu hospitalier dans le cadre de l'approche adaptée à la personne âgée. Affiche présentée au congrès annuel de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) le 26 avril 2018 à Drummondville (Québec) Canada. *Pharmactuel* 2018;51:208-15.
17. Choisir avec soin. Outil pour réduire l'utilisation inappropriée de benzodiazépines ou d'autres sédatifs hypnotiques chez les personnes âgées des hôpitaux. [en ligne] https://choosingwiselycanada.org/wp-content/uploads/2017/07/CWC_BSH_Hospital_Toolkit_v1_3_2017-07-12_FR.pdf (site visité le 25 janvier 2020).
18. Fan-Lun C, Chung C, Lee EHG, Pek E, Ramsden R, Ethier C et coll. Reducing unnecessary sedative-hypnotic use among hospitalised older adults. *BMJ Qual Saf* 2019;28:1039-45.
19. Papillon-Ferland L, Mallet L. Should melatonin be used as a sleeping aid for elderly people? *CJHP* 2019;72:327-30.

Abstract

Objective: To determine the overall percentage of sedative (benzodiazepines and zopiclone)/antipsychotic prescriptions in inpatients 75 years of age and older at the McGill University Health Centre and the prescription rate for patients who are naïve to these drugs prior to hospitalization.

Problem description: Sedatives and antipsychotics are associated with multiple risks in elderly hospitalized patients. It is therefore recommended that they be used judiciously.

Problem resolution: The pharmacy department conducted a one-week prospective patient chart review per care unit from July 2017 to January 2018. A follow-up of these prescriptions was then carried out during the summer of 2018 and again in 2019, after the dissemination of the results to the medical teams following each audit. A total of 1,074 patient charts were reviewed. The overall percentage of sedative prescriptions was 27.5% during the initial audit and 23.6% and 21.4%, respectively, during the second and third audits. For the naïve patients, the initial percentage of sedative prescriptions was 14.7% during the initial audit and 13.2% and 9.8% during the subsequent audits. In the same order, the percentage of antipsychotic prescriptions in the naïve patients was 9.8%, 6.2% and 10.3%, respectively.

Conclusion: This review of sedative/antipsychotic use made it possible to monitor these prescriptions in elderly patients and to institute changes to optimize their use.

Keywords: Antipsychotic, elderly patient, hospital, sedative-hypnotic

Annexe

Approche adaptée à la personne âgée : suivi de l'utilisation des sédatifs et antipsychotiques au Centre universitaire de santé McGill. *Pharmactuel* 2021;54:58-64.

Indications appropriées des benzodiazépines telles que suggérées dans le mémo du comité de pharmacologie du Centre hospitalier universitaire McGill, diffusé en mai 2017 (traduit de l'anglais) :

« Les indications appropriées des benzodiazépines en vue de leur utilisation comprennent (liste non exhaustive) :

- Utilisation chronique des benzodiazépines (voir note ci-bas)
- Prise en charge aiguë du trouble épileptique
- Sevrage de l'alcool ou des drogues
- Sédation préintervention
- Prise en charge aiguë du trouble épileptique
- Grave trouble d'anxiété généralisée réfractaire aux autres traitements
- Prise en charge aiguë des crises de panique
- Trouble du comportement en sommeil paradoxal

Note : Pour les patients prenant régulièrement une benzodiazépine ou du zopiclone/zolpidem avant l'admission, il faut prescrire ce médicament pour éviter un sevrage/délirium à l'admission, puis évaluer et planifier un sevrage progressif si possible (voir <http://deprescribing.org> pour brochures destinées au patient et outils de déprescription) »