

**Bibliothèque  
et Archives  
nationales**

**Québec**



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

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

Section du dépôt légal

## La Loi 90, où en sommes-nous?

Johanne Asselin

Beaucoup d'encre a coulé depuis l'adoption du projet de loi 90 en juin 2002. Des appréhensions, des remous, des alliances et des conflits ont suivi. Cela était inévitable, le changement d'un aussi grand nombre de lois professionnelles en une seule occasion était plus que susceptible d'amener son lot de controverses.

Une fois cet épisode plus tumultueux passé, qu'en est-il pour les pharmaciens d'établissement? Rappelons que le législateur a adopté une loi qui, par son application, vient donner un cadre juridique à des activités pharmaceutiques qui étaient déjà largement réalisées dans la majorité des établissements. Pour nous, le nouveau libellé de la Loi sur la pharmacie, qui découle de l'adoption du projet de loi 90, offre une marge de manœuvre appréciable pour permettre l'évolution de l'exercice de notre profession.

Le 24 mars 2005, l'Office des professions a adopté le règlement (2005)137 g.011, 902, soit le *Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin*, qui définit les termes employés et fixe les normes relatives à la forme et au contenu des ordonnances individuelles et collectives faites par un médecin. Le règlement stipule également, à la section II de l'article 4, que les renseignements mentionnés aux sous-paragraphes a, b, c, et d<sup>1</sup> du paragraphe 4 de l'article 3 peuvent être omis si le patient est admis, hébergé ou inscrit dans un établissement et que l'ordonnance a pour objet un médicament visé par une règle d'utilisation approuvée par le conseil d'administration de l'établissement. Cette exception permet ainsi de reconnaître l'expertise spécialisée des pharmaciens d'établissement au sein de l'équipe multidisciplinaire.

Pour faire suite à l'adoption de ce règlement, le Collège des médecins du Québec (CMQ) a publié un guide sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin. Ce guide donne des orientations aux médecins par rapport à leurs responsabilités dans un contexte où plusieurs lois professionnelles ont été modifiées.

L'adoption de ce règlement donne le signal que les choses peuvent maintenant être mises en branle dans nos établissements. Il est essentiel que les pharmaciens s'impliquent au sein de leur CMDP et des comités de réorganisation du travail mis en place dans le contexte de l'adoption du projet de loi 90 pour décider des modalités de mise en oeuvre de ces changements.

Ces modifications apporteront des défis sur plusieurs plans. Les départements de pharmacie devront se doter d'outils pour évaluer, maintenir ou améliorer la compé-

ce des pharmaciens à réaliser les nouvelles activités qui leur sont dévolues. Également, les pharmaciens qui amorcent et ajustent une thérapie médicamenteuse doivent pouvoir le faire avec tous les moyens nécessaires, dont celui d'accéder facilement aux renseignements médicaux pertinents. L'Ordre des pharmaciens du Québec devra lui aussi s'impliquer et proposer un code de déontologie qui encadrera ces nouvelles activités.

Plusieurs points restent encore à clarifier :

- Est-ce que le règlement du Collège des médecins du Québec qui concerne les ordonnances faites par un médecin servira de modèle aux autres professionnels autorisés à prescrire?
- L'attribution de certaines activités complexes d'amorce ou d'ajustement de la thérapie médicamenteuse pourrait bien être réservée à un ou quelques pharmaciens du département. L'octroi de privilèges aux pharmaciens d'établissement permettrait-il de gérer plus facilement cette situation?
- Le volet responsabilité n'a pas été clairement discuté. Comment la jurisprudence évoluera-t-elle?
- Le pharmacien qui amorce et ajuste une thérapie dans les cliniques externes de son établissement verra-t-il son ordonnance honorée à la pharmacie privée sans être obligé d'avoir la signature d'un médecin?

Comme vous pouvez le constater, plusieurs volets de la Loi 90 susciteront encore de belles discussions tant au sein des ordres professionnels que des établissements, des départements cliniques et des CMDP. Ces discussions sont primordiales pour permettre une compréhension mutuelle du rôle de chacun et une utilisation optimale des compétences des divers professionnels. Dans ce processus évolutif, l'engagement des pharmaciens d'établissement est capital et le travail interdisciplinaire, crucial. Nos patients peuvent-ils compter sur nous?

- 1 a) le nom intégral du médicament, en lettres moulées, lorsqu'il est similaire au nom d'un autre médicament et que cela peut prêter à confusion;
- b) la posologie, incluant la forme pharmaceutique, la concentration, s'il y a lieu, et le dosage;
- c) la voie d'administration;
- d) la durée du traitement ou la quantité prescrite.

*Johanne Asselin, B. Pharm. M. Sc., est chef du département de pharmacie du CH-CHSLD de Papineau et présidente sortante au conseil d'administration de l'A.P.E.S.*

## Abaissement intensif du cholestérol LDL par l'atorvastatine chez des patients atteints de maladie coronarienne stable : commentaires relatifs à l'étude TNT

Marcin Zakrzewski-Jakubiak, Raymond Hreiche, Jacques Turgeon

**Titre de l'article :** Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2005;352;1425-35.

**Auteurs :** The Treating to New Targets (TNT) Investigators

**Commanditaires :** Pfizer®

**Objectif de l'étude :** Évaluer l'efficacité et la sécurité de l'abaissement du taux de cholestérol LDL (cLDL) à un niveau inférieur à 2,6 mmol/L chez des patients atteints de maladie coronarienne stable avec de l'atorvastatine 80 mg.

**Cadre de l'étude :** L'étude s'est déroulée dans 256 établissements des 14 pays suivants : États-Unis, Canada, Pays-Bas, Australie, Espagne, Afrique du Sud, Belgique, Royaume-Uni, France, Allemagne, Suisse, Italie, Irlande et Autriche. La randomisation a été effectuée entre juillet 1998 et décembre 1999. La durée médiane du suivi a été de 4,9 ans.

**Devis :** Essai clinique multicentrique randomisé, en parallèle, contrôlé avec placebo, à double insu et avec l'intention de traiter.

**Patients :** Les patients admissibles à l'étude étaient des hommes et des femmes âgés entre 35 et 75 ans et ayant une coronaropathie clinique définie par la présence d'au moins un des critères suivants : antécédent d'infarctus du myocarde, antécédent ou présence d'angine avec évidence objective de maladie coronarienne athérosclérotique ou antécédent de revascularisation coronarienne. Les critères d'exclusion étaient les suivants : une hypersensibilité aux statines; une maladie active du foie ou une dysfonction hépatique définie comme un taux d'alanine aminotransférase ou d'aspartate aminotransférase >1,5 fois la limite normale supérieure; les femmes enceintes ou allaitantes; les patients atteints d'un syndrome néphrotique; un diabète mellitus non contrôlé; une hypothyroïdie non contrôlée; une hypertension non contrôlée; un infarctus du myocarde, une revascularisation coronarienne ou

une angine grave/instable survenant pendant le premier mois de sélection; toute procédure chirurgicale prévue pour le traitement d'athérosclérose; une fraction d'éjection < 30 %; une maladie valvulaire hémodynamiquement importante; une maladie gastro-intestinale limitant l'absorption des médicaments ou un pontage iléal partiel; toute malignité excluant la peau; un mélanome malin ou toute autre maladie limitant la survie; un taux de créatine phosphokinase > 6 fois la limite normale supérieure et inexpliqué; une thérapie concomitante à long terme avec des immunosuppresseurs; une thérapie concomitante avec des agents régulant le profil lipidique non spécifiés comme un traitement actif dans le cadre du protocole; une histoire d'abus d'alcool; et une participation concurrente dans une autre étude clinique ou à l'intérieur des 30 jours avant la sélection. De plus, pour être admis dans l'étude, les patients devaient compléter une période d'essai de huit semaines durant laquelle ils recevaient de l'atorvastatine 10 mg. Après cette période d'essai, les patients ayant eu un taux moyen de cLDL < 3,4 mmol/L (aux 4<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> semaines) étaient admissibles à la randomisation.

**Interventions :** Toute thérapie hypolipémiante précédente a été discontinuée pendant la sélection, et les patients impliqués ont requis une période de « wash-out » de plus de six semaines. Les patients ont ensuite commencé la période d'essai de huit semaines avec une thérapie à l'atorvastatine 10 mg par jour (sans insu). Après la période d'essai, les patients admissibles ont été randomisés à une thérapie à double insu avec l'atorvastatine 10 mg ou 80 mg par jour. Pendant la première année, quatre visites

*Marcin Zakrzewski-Jakubiak, B. Pharm., M. Sc., est étudiant au doctorat à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.*

*Raymond Hreiche, Pharm. D, M. Sc., est étudiant au doctorat à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.*

*Jacques Turgeon, B. Pharm., Ph. D., est vice-recteur à la recherche à l'Université de Montréal.*



*Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication des Chronique Évaluation critique de la documentation scientifique de PHARMACTUEL.*

de suivi étaient prévues, soit à la semaine 12 et aux 6<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois. Ensuite, les visites étaient effectuées aux six mois.

**Critères d'évaluation :** Le critère d'efficacité principal étudié était la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur (une mortalité de cause cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non fatal non relié à une procédure, une ressuscitation après un arrêt cardiaque ou un accident vasculaire-cérébral (AVC)). Les critères d'efficacité secondaire étudiés étaient la survenue d'un événement coronarien majeur (la mortalité de cause cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non fatal non relié à une procédure, une ressuscitation après un arrêt cardiaque), un événement vasculocérébral (un AVC ou une attaque ischémique transitoire), une hospitalisation pour une insuffisance cardiaque, une maladie artérielle périphérique, une mortalité de toute cause, tout événement cardiovasculaire et tout événement coronarien (un événement coronarien majeur, une procédure de revascularisation, un infarctus du myocarde relié à une procédure ou une angine). En février 2003, le comité d'évaluation a ajouté l'AVC au critère d'efficacité principal. Ce changement a été effectué avant toute révision de données et précédait la première analyse intérimaire. À l'époque, de plus en plus de données pointaient vers un rôle bénéfique des statines dans la réduction du risque d'un AVC. Le changement dans le critère d'efficacité principal a été accompli afin de clarifier ce rôle.

**Résultats :** Un total de 18 469 patients ont été examinés au triage, dont 15 464 ont été jugés admissibles pour la période d'essai de huit semaines. Après cette période d'essai, 5 461 patients ont subséquemment été exclus de l'étude, car ils ne respectaient pas les critères de randomisation, ils avaient subi des effets indésirables ou subi un événement ischémique, étaient jugés non assidus au traitement ou étaient décédés. Un total de 10 001 patients ont été randomisés (5 006 = atorvastatine 10 mg et 4 995 = atorvastatine 80 mg).

Les deux groupes ont été bien répartis au départ, et le profil d'utilisation de la médication concomitante était comparable. La population étudiée était composée en majorité d'hommes (81 %) et de sujets de race blanche (94,1 %). La moyenne d'âge était d'environ 61 ans et le profil lipidique en pré-randomisation était comme suit : le cLDL à  $2,5 \pm 0,5$  mmol/L, le cHDL à  $1,2 \pm 0,3$  mmol/L, le cholestérol total à  $4,5 \pm 0,7$  mmol/L et le taux de triglycérides à  $1,7 \pm 0,9$  mmol/L.

Le taux de cLDL moyen pendant l'étude était de 2,0 mmol/L chez les patients recevant 80 mg d'atorvastatine et de 2,6 mmol/L chez les patients en recevant 10 mg. Les niveaux de cholestérol total et de triglycérides ont été assujettis à une baisse significative perçue à 12 semaines dans le groupe recevant 80 mg d'atorvastatine ( $p < 0,001$  c. groupe 10 mg) pour ensuite demeurer stables pendant la période d'étude. Les deux doses ont produit une hausse non significative du cLDL comparativement aux valeurs

de départ, sans entraîner de différences significatives entre les groupes durant le parcours de l'étude.

Au total, 434 patients dans le groupe de 80 mg d'atorvastatine et 548 patients dans le groupe de 10 mg ont subi un événement principal pendant l'étude, ce qui représente un taux d'événements de 8,7 % et 10,9 %, respectivement. La réduction absolue d'événements principaux était donc de 2,2 %, ce qui se traduisait en une réduction relative de 22 % (RR=0,78; IC à 95 %, 0,69-0,89;  $p < 0,001$ ). Concernant les issues secondaires, les patients ayant reçu 80 mg d'atorvastatine ont également eu des réductions statistiquement significatives du risque d'apparition d'un événement coronarien majeur, tout événement coronarien, un événement vasculocérébral, une hospitalisation pour une insuffisance cardiaque et tout événement cardiovasculaire. Les résultats individuels des issues étudiées figurent dans le tableau I. Cependant, le risque de mortalité de toute cause n'était pas différent entre les deux traitements. La mortalité de cause cardiovasculaire était à la limite du seuil de différence statistiquement significatif avec 155 décès (3,1 %) dans le groupe de 10 mg et 126 décès (2,5 %) dans celui de 80 mg ( $p = 0,09$ ). Une situation inverse a été observée pour les décès de cause non cardiovasculaire : 127 décès dans le groupe de 10 mg contre 158 dans celui de 80 mg ( $p = 0,03$ ). Le cancer a été la cause de plus de la moitié de ces décès (75 pour le groupe de 10 mg c. 85 pour le groupe de 80 mg;  $p = 0,42$ ). De plus, des causes non traumatiques autres que les cancers ont été associées à 43 décès dans le groupe de 10 mg et 58 décès dans celui de 80 mg ( $p = 0,13$ ).

Aucune augmentation significative des effets indésirables n'a été notée chez les patients ayant des taux de cLDL très bas ( $< 1,8$  mmol/L) par comparaison avec ceux qui avaient des taux plus élevés. Les effets secondaires reliés au traitement sont survenus chez 406 patients dans le groupe de 80 mg d'atorvastatine comparativement à 289 patients dans le groupe de 10 mg (8,1 % c. 5,8 %,  $p < 0,001$ , nombre nécessaire pour nuire (NNH)=44 patients). Les abandons de l'étude dus aux effets secondaires ont également été plus élevés dans le groupe de 80 mg (7,2 % c. 5,3 %,  $p < 0,001$ ). Même si le taux de myalgie rapportée n'était pas différent entre les deux groupes, 60 patients recevant 80 mg d'atorvastatine, contrairement à seulement 9 patients recevant la dose de 10 mg, avaient des élévations persistantes d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) (1,2 % c. 0,2 %,  $p < 0,001$ ).

**Conclusion :** Chez des patients atteints de maladie coronarienne stable, l'utilisation d'atorvastatine 80 mg, qui entraîne une diminution intensive du cLDL au-delà des valeurs présentement recommandées de 2,5 mmol/L, rapporte des bénéfices cliniques significatifs. Cela survient avec une incidence plus élevée d'apparition des effets secondaires reliés au traitement et une élévation des enzymes hépatiques. Une attention particulière doit cependant être portée quant aux effets sur la mortalité de toute cause.

**Tableau I : Résultats de l'étude TNT**

	Atorvastatine 10 mg (n=5 006) nb. (%)	Atorvastatine 80 mg (n=4 995) nb. (%)	RRR (%)	RRA (%)	NNT	p
<b>Issue principale</b>						
Événements cardiovasculaires majeurs	548 (10,9)	434 (8,7)	22	2,2	46	<0,001
Mortalité de cause cardiovasculaire	127 (2,5)	101 (2,0)	20	0,5	NS	0,09
Infarctus du myocarde non fatal non relié à une procédure	308 (6,2)	243 (4,9)	22	1,4	72	0,004
Ressuscitation après arrêt cardiaque	26 (0,5)	25 (0,5)	4	0	NS	0,89
AVC	155 (3,1)	117 (2,3)	25	0,8	125	0,02
<b>Issues secondaires</b>						
Événement coronaire majeur	418 (8,3)	334 (6,7)	20	1,6	63	0,002
Événement vasculocérébral	250 (5,0)	196 (3,9)	23	1,1	91	0,007
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	164 (3,3)	122 (2,4)	26	0,9	112	0,01
Maladie artérielle périphérique	282 (5,6)	275 (5,5)	3	0,1	NS	0,76
Mortalité de toute cause	282 (5,6)	284 (5,7)	-1	-1	NS	0,92
Tout événement cardiovasculaire	1677 (33,5)	1405 (28,1)	19	5,6	18	<0,001
Tout événement coronaire	1326 (26,5)	1078 (21,6)	21	4,9	21	<0,001

RRR : réduction du risque relatif  
RRA : réduction du risque absolu

NNT : nombre nécessaire pour traiter  
NS : non significatif

nb. : nombre

### Grille d'évaluation critique

#### Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement?	OUI.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	OUI, tous les patients randomisés ayant reçu une dose ont été inclus dans l'analyse. Le nombre de patients perdus lors du suivi a été faible et similaire dans les deux groupes (0,73 %).
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Toutes les analyses ont été effectuées sur une base d'intention de traiter.
Les traitements ont-ils été à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel impliqué?	OUI.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	OUI. Le profil d'utilisation de médication concomitante était comparable.

#### Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?

Le taux d'événement principal était de 8,7 % dans le groupe de 80 mg d'atorvastatine et de 10,9 % dans le groupe de 10 mg (RRA=2,2 %; RRR=22 %; RR=0,78; IC=0,69-0,89; p<0,001). Plusieurs événements secondaires ont été significatifs en faveur du groupe recevant la dose de 80 mg d'atorvastatine (tableau I). Par contre, la mortalité de toute cause et la mortalité de cause cardiovasculaire n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes.

## Grille d'évaluation critique (suite)

Quelle est la précision de l'effet évalué?	L'intervalle de confiance (IC) de 95 % pour le taux d'événement principal était compris entre 0,69 et 0,89. Il est étroit et se démarque bien de la neutralité.
<b>Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de la prestation des soins pharmaceutiques?</b>	
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	OUI ET NON. En effet, abaisser le cLDL plus bas que les recommandations courantes semble bénéfique pour certaines issues. Par contre, pour atteindre ce taux, le traitement hypocholestérolémiant idéal (une statine c. une combinaison de traitements) reste à déterminer. De plus, on ne peut pas extrapoler les résultats à une population âgée de plus de 75 ans, non incluse dans l'étude, et à d'autres races, car 94 % de la population était blanche. En outre, le sexe féminin ne représentait qu'environ 19 % de l'échantillon.
Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été considérés?	OUI. Tous les impacts pertinents en matière de mortalité, de morbidité et d'innocuité ont été examinés.
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	En partie (voir tableau I).

## Discussion

L'intérêt de l'abaissement du taux de cLDL sanguin dans la prévention d'événements cardiovasculaires est bien documenté. Des études récentes ont démontré que la diminution des cLDL au-delà des taux actuellement recommandés (<2,5 mmol/L) apporte un bénéfice supplémentaire chez des patients en postsyndrome coronarien aigu<sup>1-3</sup>. À la suite des études HPS4 et PROVE-IT<sup>1</sup>, les lignes directrices de la thérapie hypocholestérolémiante ont été modifiées pour inclure comme nouveau but, quoique optionnel, un cLDL <1,8 mmol/L même si le patient présente déjà un cLDL <2,5 mmol/L. Par contre, si le bénéfice d'un traitement hypolipémiant agressif est déjà connu pour les patients à très haut risque<sup>1</sup>, aucun essai n'avait été mené chez le coronarien stable. L'étude TNT<sup>5</sup> était conçue pour tester cette hypothèse.

L'étude TNT procure des évidences que l'utilisation d'atorvastatine 80 mg pour abaisser le cLDL à des taux plus bas que ceux recommandés actuellement en pratique est associée à certains bénéfices cliniques chez les patients atteints d'une maladie coronarienne stable. Ces bénéfices sont : une diminution des infarctus du myocarde non fatals, une diminution des AVC, une diminution des hospitalisations pour une insuffisance cardiaque ainsi que quelques issues combinées. Par contre, la mortalité d'une cause cardiovasculaire ainsi que la mortalité de toute cause n'ont pas atteint le seuil de signification. Pour expliquer l'absence d'effet en matière de risque de mortalité de toute cause, les auteurs soulignent que la mortalité dans le groupe de 10 mg était plus faible que celle préalablement rapportée dans d'autres études ayant inclus des patients avec un risque de base similaire<sup>4,6,7</sup>. De plus, ils affirment que l'étude manquait de puissance pour détecter un changement concernant cette issue. Cependant, comme le traitement à 80 mg diminuait de 20 % le risque de mortalité de cause cardiovasculaire (sans être statistiquement significatif) et que la mortalité de toute cause était pratiquement identique dans les deux groupes, il faut se demander quel autre facteur fait balancer cette équation et semble augmenter la mortalité dans

le groupe de 80 mg. Malgré cela, aucune autre cause ni aucun type de cancer n'ont pu être signalés, et les auteurs ont attribué cette découverte au hasard.

Même si l'étude TNT est une étude importante par elle-même, elle présente encore une plus grande importance lorsqu'elle est intégrée aux récentes études cliniques sur des statines réduisant intensivement le taux lipidique (tableau II). L'étude HPS<sup>4</sup> était la première à indiquer que « plus bas, c'est mieux », puisque les patients recrutés avec des taux relativement bas de cLDL retiraient aussi des bénéfices, tout à fait comme ceux ayant des taux de cLDL plus élevés. Ensuite vint l'étude PROVE-IT<sup>1</sup> qui démontra que l'atorvastatine 80 mg par jour, en réduisant le cLDL de 2,7 à 1,6 mmol/L, procurait une plus grande protection en termes de mortalité et de morbidité (issue combinée) par rapport à de la pravastatine 40 mg par jour, qui n'abaisse le cLDL que de 2,7 à 2,5 mmol/L. L'étude TNT est en fait une extension de l'étude REVERSAL<sup>3</sup>, une étude mécanistique, et de PROVE-IT, en incluant un plus grand éventail de patients.

Concernant l'innocuité des statines, la rhabdomyolyse est de loin l'effet secondaire le plus critique et qui nécessite une attention particulière. Avec seulement cinq cas de rhabdomyolyse sur 10 001 patients exposés, la sécurité d'une des plus puissantes statines sur le marché, utilisée à sa dose maximale, était excellente. Parmi les cinq cas rapportés, aucun n'a rempli les critères diagnostiques d'une rhabdomyolyse décrits par l'*American Heart Association* et le *National Heart, Lung, and Blood Institute for Rhabdomyolysis*<sup>8</sup>. De plus, seulement 1,2 % des patients dans le groupe 80 mg avaient des élévations persistantes des enzymes hépatiques et nécessitaient un réajustement des doses. Ainsi, avec ces deux effets secondaires majeurs, qui sont relativement absents dans cette étude, nous pouvons admettre que le profil de sécurité était positif mais non parfait. En effet, les effets secondaires totaux ont touché 8,1 % des patients traités avec 80 mg d'atorvastatine comparativement à 5,8 % de ceux traités avec la dose de 10 mg. Cette augmentation de 39 % des effets secondaires met en doute l'innocuité des

**Tableau II : Comparaison des études TNT, PROVE-IT, HPS et REVERSAL**

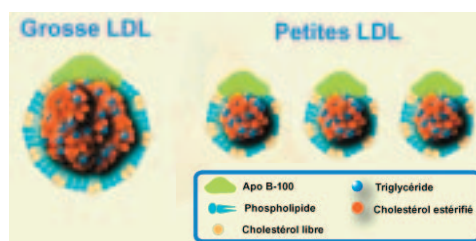
	TNT <sup>a</sup>	PROVE-IT <sup>1</sup>	HPS <sup>4</sup>	REVERSAL <sup>3</sup>
<b>Description de l'étude</b>				
Population	MC stable, cLDL <3,4 mmol/L	SCA ≤ 10 jours	MC, maladie artérielle occlusive ou DM	Au moins une obstruction ≥20 % et <50 % à l'angiographie
Groupe traitement	Atorvastatine 80 mg	Atorvastatine 80 mg	Simvastatine 40 mg	Atorvastatine 80 mg
Groupe placebo	Atorvastatine 10 mg	Pravastatine 40 mg	Placebo*	Pravastatine 40 mg
Nombre de patients	10 001	4 162	20 536	502
Durée moyenne	4,9 ans	2 ans	5 ans	1,5 an
Issue principale étudiée	Mortalité CV, IM non fatal, ressuscitation ou AVC	Mortalité, IM, hospitalisation pour AI, revascularisation ou AVC	Mortalité et événements vasculaires	% de changement dans le volume de l'athérome
<b>Caractéristiques des patients</b>				
Âge moyen (ans)	61	58	40-80	56
Race	94,1 % blancs	90,7 % blancs	ND	88,5 % blancs
% Hypertension	54	50	41	69
% DM	15	17,6	29	19
% antécédent IM	58	18,5	41	ND
% antécédent AVC	5,2	ND	16	ND
% antécédent IC	8	ND	ND	ND
cLDL au départ (mmol/L)	2,6	2,74	3,4	3,89
<b>Résultats principaux</b>				
Mortalité totale (%)	Groupe Tx: 5,7 Placebo: 5,6	Tx: 2,2 Placebo: 3,2	<sup>†</sup> Tx: 12,9 Placebo: 14,7	NE
Mortalité CV (%)	Tx: 2,0 Placebo: 2,5	Tx: 1,1 Placebo: 1,4	<sup>†</sup> Tx: 5,7 Placebo: 6,9	NE
IM (%)	<sup>†</sup> Tx: 4,9 Placebo: 6,2	Tx: 6,6 Placebo: 7,4	<sup>†</sup> Tx: 3,5 Placebo: 5,6	NE
AVC (%)	<sup>†</sup> Tx: 2,3 Placebo: 3,1	Tx: 1,0 Placebo: 1,0	<sup>†</sup> Tx: 4,3 Placebo: 5,7	NE
cLDL à la fin (mmol/L)	<sup>†</sup> Tx: 2,0 Placebo: 2,6	<sup>†</sup> Tx: 1,6 Placebo: 2,46	<sup>†</sup> Tx: 2,3 Placebo: 3,3	<sup>†</sup> Tx: 2,05 Placebo: 2,85

MC: Maladie coronarienne, SCA: Syndrome coronarien aigu, IM: Infarctus du myocarde, CV: cardiovasculaire, AI: Angine instable, DM: diabète mellitus, IC: insuffisance cardiaque, Tx: traitement, ND: non disponible, NE: non évalué

\*4 002 patients recevaient une statine hors protocole (selon médecin traitant)

<sup>†</sup> p<0,05

hautes doses de statines chez certains patients. En outre, lorsqu'on considère tous les effets secondaires advenus dans l'étude TNT, on remarque qu'environ 90 % des patients n'avaient aucun problème à utiliser l'atorvastatine à cette haute dose. Il est toujours possible d'argumenter que la période d'essai a pu exclure certains patients qui auraient eu des effets indésirables et hausser le taux de ces derniers dans l'étude. Cependant, il ne faut pas oublier que cette période d'essai a été effectuée avec une dose de 10 mg et qu'après randomisation, le taux des effets indésirables aurait vraisemblablement été réparti également dans les deux groupes. De plus, si ces patients n'avaient pas été capables de tolérer une dose de 10 mg, ils n'auraient jamais été candidats à une dose plus élevée. Conséquemment, ils n'auraient pu augmenter le taux des effets secondaires du 80 mg d'atorvastatine, puisqu'ils n'auraient pas été candidats à la recevoir.

**Figure 1: Taille des LDL et athérogénéité**

Les petites LDL sont significativement plus athérogéniques que les LDL de grosse taille. Pour une même concentration de cLDL, si l'Apo B est élevé, le risque d'apparition d'effets cardiovasculaires est beaucoup plus important.

Une des critiques de cette étude est la validité du marqueur utilisé qu'est le taux de cLDL. En effet, des études ont démontré que la taille des LDL était un facteur d'athérogénéité<sup>10,11</sup>. Il semblerait que les petites LDL seraient significativement plus athérogéniques que les LDL de

grosse taille. Pour cela, la mesure des taux de cLDL ne permet pas, à elle seule, d'évaluer le risque d'événements coronariens. Ainsi, il aurait été judicieux et nécessaire de mesurer le taux d'apolipoprotéine B (Apo B) en combinaison avec le taux de cLDL. Sachant que chaque LDL exprime un seul Apo B, si des taux élevés de cLDL sont accompagnés d'un taux élevé d'Apo B, le risque athérogénique serait largement plus important qu'un faible taux d'Apo B (figure 1).

## Conclusion

L'étude TNT démontre que nous pouvons tirer des bénéfices supplémentaires en abaissant les taux de cLDL plus bas que ceux couramment recommandés. Il est cependant important de souligner que ces bénéfices se présentent seulement au regard de la morbidité. La diminution de mortalité cardiovasculaire n'a pas atteint le seuil statistiquement significatif alors que la mortalité de toute cause est demeurée inchangée. Par ailleurs, avec un très faible taux de toxicité, sans effet négatif significatif et avec des issues positives relativement aux événements affectant la qualité de vie (p. ex. AVC, IM non fatal ou hospitalisation pour IC), cette étude renforce encore plus l'utilisation des statines chez des patients atteints d'une maladie coronarienne. Il ne reste maintenant qu'à démontrer si c'est l'abaissement du cLDL ou bien l'augmentation de la dose de la statine qui rapporte ces avantages. Il est probable qu'une certaine combinaison de thérapies abaissant le cLDL au même niveau qu'une dose de 80 mg d'atorvastatine pourrait procurer les mêmes bénéfices. De plus, jusqu'à quel taux peut-on, et doit-on, baisser le cLDL? Le risque d'apparition d'une courbe en J avec une augmentation de la mortalité lors d'une diminution intensive du cLDL n'a pas encore été exclu. Les études SEARCH (dose faible c. dose forte de simvastatine) et IDEAL<sup>9</sup> (atorvastatine 80 mg c. simvastatine 20 mg), dont la publication est prévue dans les prochains douze mois, devraient clarifier cette situation et renforcer ou rejeter l'hypothèse du « plus bas, c'est mieux ».

Pour toute correspondance :  
Marcin Zakrzewski-Jakubiak  
Université de Montréal, Pavillon Jean-Coutu, local 3137  
2900, boul. Edouard-Montpetit  
Montréal (Québec) H3T 1J4  
Téléphone : (514) 343-6111 poste 3268  
Courriel : mzpharm@yahoo.ca

## Références

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et coll. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
2. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical Outcomes in Managed-Care Patients with Coronary Heart Disease Treated Aggressively in Lipid-Lowering Disease Management Clinics : The ALLIANCE Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772-9.
3. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et coll. Effect of Intensive Compared with Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis : A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 20 536 High-risk Individuals : A Randomised Placebo-controlled Trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
5. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et coll. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyé LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et coll. The Effect of Pravastatin on Coronary Events After Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
7. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
8. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JJ, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002;106:1024-8.
9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I et coll. Design and Baseline Characteristics of the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering Study. *Am J Cardiol* 2004;94:720-4.
10. Carmena R, Duriez P, Fruchart J-C. Atherogenic Lipoprotein Particles in Atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(suppl III):III-2-III-7.
11. Berneis K, Rizzo M. LDL size : does it matter? *Swiss Med Wkly* 2004;134:720-24.

## Le fentanyl transdermique pour l'analgésie post-opératoire en chirurgie cardiaque

*Jimmy Côté, Alain Dumas, Pascal Daleau*

### Résumé

**Objectif :** Comparer l'efficacité du fentanyl transdermique à celle de l'analgésie usuelle chez les patients ayant subi au moins un pontage mammo-coronarien à l'Hôpital Laval.

**Méthodologie :** Étude ouverte, contrôlée et hasar-disée auprès de patients ayant eu un ou des pontages mammo-coronariens. Des doses variant de 25 à 50 mcg/h ont été utilisées et ajustées selon le poids. Des mesures d'échelle visuelle analogue, de consommation d'analgésiques opiacés et de rythme respiratoire ont été prises.

**Résultats :** Quinze patients ont été inclus dans le groupe fentanyl transdermique et neuf dans le groupe témoin. Les scores moyens d'échelle visuelle analogue ont été de  $1,91 \pm 0,27$  et de  $3,25 \pm 0,40$  ( $p=0,0046$ ) pour les groupes expérimental et témoin respectivement. Les sujets du groupe fentanyl transdermique ont consommé moins d'entre-doses en équivalent mg de morphine que le groupe témoin par période de huit heures ( $4,8 \pm 0,93$  mg c.  $8,3 \pm 1,22$  mg;  $p=0,0328$ ). Le rythme respiratoire moyen n'a pas été différent entre les deux groupes de traitement ( $p=0,39$ ).

**Conclusion :** Le fentanyl transdermique à des doses variant de 25 à 50 mcg/h peut produire un soulagement de base significatif de la douleur après une chirurgie cardiaque. Nous pensons que cette modalité thérapeutique pourrait être applicable à des contextes cliniques comparables.

**Mots-clés :** chirurgie cardiaque, analgésie post-opératoire, fentanyl transdermique, analgésie, douleur.

### Introduction

Le soulagement de la douleur suivant une chirurgie majeure représente un défi de taille pour l'équipe traitante. Des études ont démontré que le soulagement inadéquat des douleurs post-opératoires est la plainte la plus fréquente provenant des patients<sup>1,2</sup>. Une analgésie inadéquate ou le non-contrôle du stress dans la période post-opératoire peut mener à de graves complications hémodynamiques, immunologiques et hémostatiques<sup>3</sup>. Ainsi, des études ont montré qu'un contrôle agressif sur la survenue des douleurs suivant une opération au cœur pouvait diminuer la morbidité et la mortalité<sup>4,5</sup>. De plus, un tel traitement facilite la réadaptation et le rétablissement précoces<sup>6</sup>. L'efficacité du traitement avec les opioïdes

administrés de façon intermittente est souvent de mauvaise qualité. Les systèmes d'analgésie contrôlée par le patient (ACP) et les perfusions continues d'opiacés surmontent ce problème, mais l'équipement et le coût de ces thérapies limitent leur utilisation à grande échelle<sup>7</sup>. Il a été démontré que le degré d'analgésie est directement lié à la concentration d'opioïdes dans le sang au niveau des récepteurs<sup>8</sup>. C'est donc dire qu'une concentration constante amène de meilleures probabilités d'obtenir un soulagement adéquat. Une étude a montré que le système transdermique de fentanyl (FTD) pouvait maintenir des taux sériques constants et équivalents à ceux de la voie intraveineuse<sup>8</sup>.

Plusieurs études ont évalué l'efficacité du fentanyl transdermique (FTD) en le comparant au placebo ou à différents dosages de ce même médicament<sup>8,11-14,16,17</sup>. De ce nombre ressortent les chirurgies abdominales, orthopédiques et gynécologiques. Dans ces études, différents dosages ont été utilisés : ils s'étendent de 25 à 100 µg/heure. Ces études ont toutes démontré une consommation d'analgésiques supplémentaires moindre pour le groupe FTD par rapport au groupe témoin. Certaines d'entre elles n'ont toutefois pas pu mettre en évidence des scores inférieurs sur l'échelle visuelle analogue (EVA)<sup>14,16,17</sup>. D'autres auteurs ont, par contre, réussi à démontrer des scores inférieurs sur l'EVA<sup>11-13</sup>. Cependant, à notre connaissance, aucune étude portant sur la chirurgie cardiaque et le FTD spécifiquement n'a été publiée.

Présentement, à l'Hôpital Laval, l'analgésie suivant une chirurgie cardiaque semble non optimale. Quoiqu'elle ne soit pas évaluée, cette réalité est fréquemment observée par les intervenants. De plus, on remarque que les patients ayant subi un ou des pontages au moyen d'une artère mammaire présentent davantage de douleur. Deux études ont démontré que les pontages mammo-coronariens (PMC) étaient plus douloureux que les autres types de pontage<sup>9,10</sup>.

*Jimmy Côté, B. Pharm., M. Sc., est pharmacien à l'Hôpital Laval.*

*Alain Dumas, B. Pharm., M. Sc., est pharmacien à l'Hôpital Laval.*

*Dr Pascal Daleau, Ph. D., est chercheur au centre de recherche de l'Hôpital Laval et professeur agrégé à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.*

L'objectif primaire de cette étude était de comparer l'efficacité du fentanyl transdermique (groupe expérimental) à celle de l'analgésie usuelle (groupe témoin) chez les patients ayant subi au moins un PMC à l'Hôpital Laval. L'objectif secondaire était de comparer la survenue de dépression respiratoire dans les deux groupes afin d'établir la sécurité respiratoire du produit.

## **Méthodologie**

### ***Devis de l'étude***

Une étude ouverte, contrôlée et hasardisée a été menée auprès de la population de patients ayant subi au moins un PMC à l'Hôpital Laval pendant la période du 6 février au 8 mars 2002. Le protocole de l'étude ainsi que le formulaire de consentement ont tous deux été révisés et approuvés par le comité d'éthique à la recherche de l'Hôpital Laval. Tous les patients prenant part à l'étude ont fourni un consentement écrit éclairé.

L'admissibilité des candidats était déterminée, selon les critères d'inclusion et d'exclusion, la veille de la chirurgie après le dépouillement du dossier médical et la rencontre avec le candidat. Étaient inclus dans l'étude les candidats, autant hommes que femmes, de 18 ans et plus devant subir au moins un PMC et acceptant de participer à l'étude. Étaient exclus les patients de moins de 18 ans, souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), d'asthme ou d'apnée du sommeil. De plus, toute personne présentant une hypersensibilité au fentanyl ou aux agents adhésifs présents dans le dispositif ne pouvaient prendre part à l'étude. Étaient également exclus les patients ayant des problèmes de bradyarythmies, d'augmentation de la pression intracrânienne ou de traumatisme crânien ainsi qu'une insuffisance hépatique. Les candidats avec une histoire d'abus ou de dépendance aux opioïdes ne pouvaient également participer à l'étude. Il s'agit de contre-indications et de précautions qui étaient suggérées par la compagnie dans la monographie du produit en 2001<sup>18</sup>. Après l'opération, les patients instables sur le plan hémodynamique, c'est-à-dire sortant de la salle d'opération avec des perfusions autres que celles de dopamine et de nitroglycérine, étaient exclus malgré leur admissibilité établie avant l'opération. Il est à noter que ce dernier critère devait être évalué par le chirurgien cardiaque responsable de l'opération.

La distribution des patients dans chacun des groupes (expérimental c. témoin) se faisait au hasard selon une liste préétablie dans un rapport de 2:1 en faveur du FTD. Un nombre de 39 patients (26 c. 13) avait été fixé comme objectif au départ pour former l'échantillon. Ce nombre était basé sur le nombre moyen de chirurgies par mois.

### ***Traitement***

Les doses de FTD utilisées étaient de 25 mcg/heure si le poids était inférieur à 60 kg et de 50 mcg/heure si le poids

était supérieur ou égal à 60 kg. Le FTD était appliqué immédiatement à l'arrivée du patient aux soins intensifs et laissé en place pendant 72 heures. L'agent utilisé à titre d'entre-dose pour le groupe FTD était un comprimé renfermant à la fois 30 mg de codéine et 325 mg d'acétaminophène (Empracet-30<sup>md</sup>) administré aux quatre heures, selon les besoins du patient. Pour ce qui est du groupe témoin, les patients pouvaient recevoir tout analgésique jugé adéquat par le médecin traitant. Il s'agissait d'analgésiques opioïdes (codéine, propoxyphène, morphine, hydromorphone), d'acétaminophène ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

### ***Mesures et suivi***

Une fois la chirurgie complétée et l'admissibilité post-opératoire établie, des mesures d'EVA, graduée de 0 à 10 (0 = absence de douleur et 10 = la pire douleur imaginable), et de rythme respiratoire (RR) étaient recueillies auprès des patients aux huit heures en débutant immédiatement après l'arrêt de la perfusion de fentanyl intraveineux (débutée en salle d'opération) pendant un maximum de 72 heures ou 12 heures suivant le retrait du FTD. Ces mesures n'étaient pas prises lorsque le patient dormait. De plus, les entre-doses prises par le patient étaient répertoriées, en rétrospective, par période de huit heures selon les mêmes intervalles que l'EVA et transformées ensuite en équivalent mg de morphine orale (30 mg de codéine = 3 mg de morphine). À tout moment de l'étude, si le RR diminuait sous la barre des neuf respirations par minute, le FTD devait être enlevé et la surveillance habituelle était alors de mise.

### ***Analyse statistique***

La méthode du plan hiérarchisé-croisé à trois facteurs a été utilisée pour l'analyse statistique des scores d'EVA, d'entre-doses et du rythme respiratoire. Pour ce qui est de la comparaison des données démographiques, les tests exacts de Fisher ont été utilisés. Une valeur p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative pour chacun des tests. Les données ont été analysées à l'aide du programme statistique SAS v8.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

## **Résultats**

### ***Description de la population***

Dans la phase pré-opératoire, 33 patients ont rencontré les critères de sélection et ont accepté de prendre part à l'étude. Ce nombre fut réduit à 24 après l'opération étant donné la condition hémodynamique instable de sept d'entre eux. Un seul candidat s'est vu retirer le timbre par l'équipe traitante pour cause de somnolence excessive. Un autre candidat s'est vu exclure de l'analyse statistique étant donné le manque trop important de données au dossier.

Les données démographiques ainsi que le nombre de pontages aorto-coronariens (PAC) des 24 patients analy-

sés sont présentés au tableau I. À la fin de l'étude, 15 patients ont reçu le FTD et neuf ont été inclus dans le groupe témoin. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre le groupe FTD et le groupe témoin concernant l'âge, le poids et la taille. Il s'agit donc de groupes comparables. On peut également remarquer que la majorité des patients, quel que soit le groupe de traitement, a subi trois ou quatre PAC (86,7 % c. 79,8 %; pourcentages combinés).

**Tableau I :** Caractéristiques de base des 24 patients

Caractéristiques	Groupe FTD (N = 15)	Groupe témoin (N = 9)	P
Sexe			
hommes	13 (86,7)	7 (77,8)	0,61
femmes	2 (13,3)	2 (22,2)	
Âge (années)	58,8 ± 8,41 (43 à 70)	59,67 ± 8,99 (41 à 71)	0,81
Poids (kg)	78,43 ± 9,8	76,74 ± 13,73	0,72
Taille (cm)	168,63 ± 8,58	169,61 ± 7,03	0,78
Diabète	2 (13,3)	1 (11,1)	1,00
Nombre PAC			
2	1 (6,67)	0 (0)	
3	7 (46,67)	2 (22,2)	
4	6 (40)	5 (55,6)	
5	0 (0)	2 (22,2)	
6	1 (6,67)	0 (0)	

Données présentées sous forme de n (%), moyenne ± écart-type ou intervalle de données FTD : groupe fentanyl transdermique; PAC : pontage aorto-coronarien

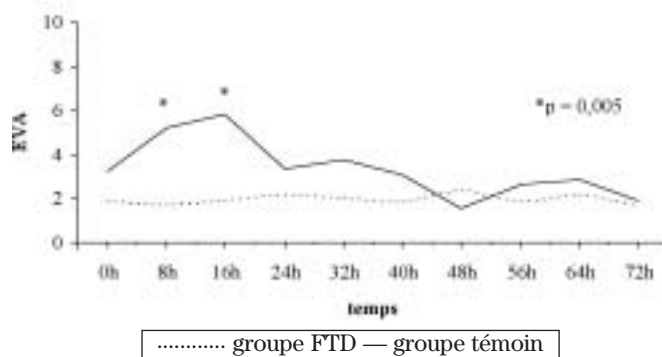
### Efficacité selon l'EVA

L'évaluation de la douleur par l'EVA aux différents temps est représentée à la figure 1. En général, les scores de l'EVA n'ont pas montré de différences statistiquement significatives concernant les profils globaux des courbes ( $p = 0,1495$ ). En regardant les résultats à un temps donné, on remarque que la différence est statistiquement significative à la huitième et à la seizième heure. Les scores moyens d'EVA pour toute la durée de l'étude, quant à eux, sont statistiquement significatifs ( $1,91 \pm 0,27$  c.  $3,25 \pm 0,40$ ;  $p = 0,005$ ). Ces scores représentent la somme des moyennes calculées pour chacun des temps. Il est à noter que le pourcentage de mesures recueillies pour cette évaluation a été de  $65,6 \pm 8,8$  % et de  $80 \pm 13,6$  % pour les groupes FTD et témoin respectivement. Dans le meilleur scénario, on aurait obtenu 100 % des mesures, c'est-à-dire un score d'EVA à tous les temps prévus. Les données manquantes sont dues soit à l'oubli de prendre la mesure, soit au sommeil des patients. Toutefois, les moyennes ont été calculées et ajustées en fonction de ces données manquantes.

### Efficacité selon les entre-doses en équivalent mg morphine orale

La consommation moyenne d'entre-doses en équivalent morphine par période d'observation est présentée à la

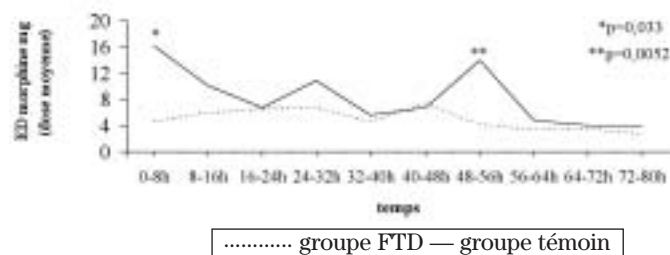
**Figure 1 :** Score sur EVA en fonction du temps



EVA : échelle visuelle analogue  
FTD : fentanyl transdermique

figure 2. Le profil général des courbes a montré une différence statistiquement significative ( $p = 0,04$ ). En général, les patients sous FTD ont consommé significativement moins d'entre-doses dans le temps que les patients recevant le traitement standard. En effet, la dose moyenne était de  $4,80 \pm 0,93$  mg et de  $8,30 \pm 1,22$  mg respectivement pour les groupes FTD et témoin ( $p = 0,03$ ). Il est important de noter que l'analyse de cet élément a été effectuée avec 23 candidats, car un patient dans le groupe traitement standard s'est vu administrer à plusieurs reprises un anti-inflammatoire. Il n'existe aucune équivalence entre ces agents et les opioïdes.

**Figure 2 :** Moyenne des sommes d'entre-doses en équivalent mg morphine orale en fonction du temps



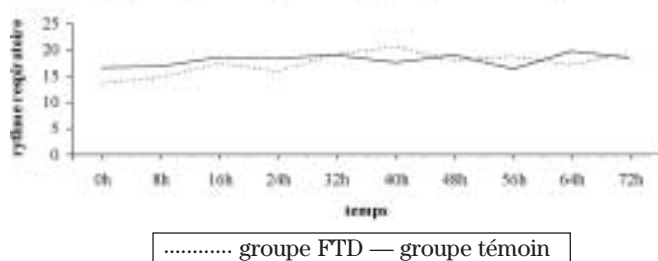
ED : entre-dose  
FTD : fentanyl transdermique

### Sécurité respiratoire

Les courbes représentant le RR de chacun des groupes à travers le temps sont présentées à la figure 3. Tout au long de la période d'observation, il n'y a eu aucune différence entre les groupes ( $p = 0,3923$ ), et l'interaction groupe-temps (profil général des courbes) s'est également avérée non significative ( $p = 0,2488$ ). Plus spécifiquement, quatre patients du groupe FTD ont présenté, momentanément pendant l'évaluation, un RR de huit ou neuf respirations par minute comparativement à un sujet dans le groupe témoin. Il ne s'agit pas d'une différence statistiquement significative. Aucune intervention n'a été effectuée par

l'équipe traitante à ces moments, et les sujets ont vu leur RR revenir à des valeurs jugées normales. Les pourcentages de mesures recueillies pour ce paramètre étaient de 64,4 % et de 69,3 % pour les groupes FTD et témoin respectivement. Tout comme pour l'EVA, les moyennes présentées ont été calculées et analysées en fonction de ces données manquantes.

**Figure 3 :** Rythme respiratoire moyen en fonction du temps



FTD : fentanyl transdermique

## Discussion

La rationalité qui a mené à l'utilisation du FTD dans un contexte d'analgésie post-opératoire est que l'établissement et le maintien de concentrations sériques constantes peuvent produire un soulagement de la douleur relativement stable dans le temps. Cette idée a été vérifiée par plusieurs auteurs dans des travaux où des perfusions continues intraveineuses de fentanyl et de morphine ont soulagé efficacement les patients après une opération. Pour chacun de ces agents, une relation entre les concentrations sériques et le soulagement de la douleur post-opératoire a été établie<sup>7,19,21</sup>. De plus, une étude a démontré que l'administration de fentanyl par voie transcutanée procurait des concentrations équivalentes à la perfusion intraveineuse<sup>8</sup>.

Le FTD présente certaines caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques que nous avons prises en considération lors de l'établissement de la méthode. En voici les principales, tirées d'une étude de Gourlay et coll. réalisée en 1989 : [1] le timbre maintient des concentrations relativement constantes dans le sang; [2] il y a un délai de 12 à 18 heures pour l'obtention de concentrations thérapeutiques; et [3] il y a un délai d'environ la même durée (12-18 heures) qui est requis pour observer une diminution des concentrations sous la zone thérapeutique après le retrait du timbre<sup>22</sup>. Le choix d'installer le FTD à l'arrivée du patient à l'unité de soins intensifs se basait sur ce délai dans le début d'action. En effet, les sujets avaient une perfusion intraveineuse de fentanyl qui durait en moyenne de 16 à 24 heures. Cette période permettait donc une activité maximale du timbre lors de la cessation de la perfusion. Par ailleurs, par souci de sécurité respiratoire, l'observation devait se poursuivre jusqu'à 12 heures suivant le retrait du dispositif. Bien que les concentrations

sériques de fentanyl aient été mesurées dans plusieurs études du même genre, nous ne les avons pas considérées comme élément de monitoring étant donné les évidences claires de la relation [concentration-effet soutenu] dans la littérature précédemment citée<sup>8,11-14,16,17</sup>. Enfin, le métabolisme du fentanyl se fait au foie par N-déalcoylation; les variations inter-individuelles dans les concentrations sériques sont ainsi peu probables<sup>18</sup>. Les métabolites sont éliminés à 75 % par voie urinaire<sup>18</sup>.

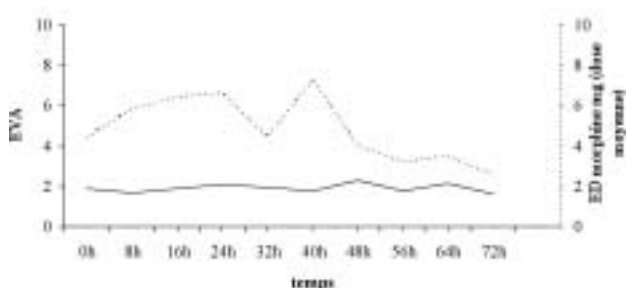
Dans cette étude, il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant le profil général des courbes pour les scores de l'EVA. Cette donnée suggère que l'intensité de la douleur à travers le temps était similaire dans les deux groupes. Il ne s'agit pas ici d'une donnée surprenante compte tenu du fait que tous les patients pouvaient demander des analgésiques à tout moment pour soulager leur douleur. En contre-partie, les scores moyens pour toute la durée de l'étude sont statistiquement inférieurs dans le groupe FTD. Ces données sont semblables à certaines études déjà publiées<sup>11-13</sup>. Celles-ci détectaient toutefois des différences pour des doses plus élevées (75 µg/h) que celles utilisées dans notre étude (25-50 µg/h). D'autres études, par contre, n'ont pas montré de différences statistiquement significatives sur ce point<sup>14,16,17</sup>. Si l'on considère les scores d'EVA pris séparément, on observe des différences statistiquement significatives à la huitième et à la seizième heure, signe que le soulagement après l'arrêt de la perfusion intraveineuse est plus efficace avec le FTD. On remarque également que les scores sur l'EVA sont à toutes fins utiles constants pour toute la durée d'observation pour le groupe FTD comparativement au groupe témoin où les variations sont importantes. Encore une fois, l'allure de ces données est logique et concorde avec le fait que le FTD libère de façon constante l'analgésique à la manière d'une perfusion continue, d'où le peu de variabilité dans l'intensité de la douleur. Notre méthode d'évaluation de la douleur avec une EVA semble faire l'unanimité dans la littérature. C'est le personnel infirmier qui a procédé à la prise des mesures à des intervalles réguliers. Cependant, les moments de son utilisation divergent. En effet, dans certaines études, celle-ci a été évaluée à la fois au repos et aux mouvements, ce qui semble mieux refléter la réalité<sup>13,14</sup>. D'autres auteurs l'ont fait à intervalles réguliers<sup>8,11,12,16,17</sup>. On aurait également pu l'évaluer juste avant la prise d'une entre-dose; ces données auraient reflété, de façon générale, la tolérance des patients à la douleur.

Dans la présente étude, nous avons prouvé le fait que l'application du timbre de fentanyl menait à une consommation moyenne d'entre-doses par période d'observation (par intervalles de huit heures) significativement inférieure comparativement au groupe témoin. Ceci démontre que le FTD procure une partie importante du soulagement de la douleur durant la phase post-opératoire de chirurgie cardiaque. En effet, les deux groupes se sont comportés

différemment dans le temps. De plus, on remarque une consommation relativement constante d'entre-doses à travers le temps pour le groupe sous FTD. On note toutefois une hausse (pic) d'analgésie de secours au temps 40 heures. C'est donc dire que de la trente-deuxième à la quarantième heure, les candidats ont eu davantage de douleur. Ce pic peut s'expliquer par le fait que les patients sont davantage mobilisés durant cette période. Il faut également prendre en considération que quelques patients du groupe témoin ont reçu une ou plusieurs doses d'AINS. Ceci a pour effet de diminuer la consommation d'entre-doses et, incidemment, de la sous-estimer. Toutefois, étant donné le peu de doses d'AINS données, il serait peu probable que cela affecte les résultats de manière importante, puisque que le patient en ayant reçu le plus a été exclu de l'analyse de ce paramètre. Nos résultats concordent avec ceux déjà observés dans les investigations du même genre<sup>8,11-14,16,17</sup>. En effet, la moyenne d'analgésie supplémentaire des groupes FTD était très souvent significativement inférieure à celle des groupes témoins. Dans l'étude du groupe de Gourlay, le groupe FTD a consommé presque deux fois moins de morphine que le groupe témoin, ce qui correspond aux données de notre étude (4,4 mg c. 8,3 mg)<sup>22</sup>. Par ailleurs, tous les patients du groupe FTD ont pris, à un moment ou l'autre de l'étude, une entre-dose pour soulager la survenue de douleur aiguë. Tout comme les études précédentes l'avaient démontré, le FTD seul n'arrive pas à procurer une analgésie complète. Cependant, le timbre fournit un soulagement de base efficace et constant dans le temps par rapport au groupe témoin où l'on observe des fluctuations qui sont probablement reliées à la courte durée d'action des différents analgésiques utilisés.

La figure 4 présente les courbes d'EVA et d'entre-doses pour le groupe FTD. Chaque mesure sur l'EVA correspond à un moment précis alors que la dose en équivalent mg de morphine comprend la totalité de doses consommées dans les huit heures précédentes. Cette figure montre que, malgré la fluctuation de la quantité d'entre-doses, les scores sur l'EVA demeurent relativement stables pour la durée d'observation. Les entre-doses amènent donc un soulagement fin de la douleur déjà comblé en majorité par le FTD.

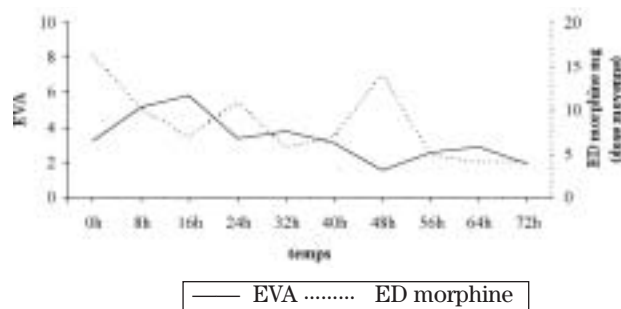
**Figure 4 :** Scores EVA et moyenne ED mg morphine : groupe FTD



EVA : échelle visuelle analogue  
 ED : entre-dose  
 FTD : fentanyl transdermique

La figure 5 présente le même type de données que la figure 4, mais cette fois-ci pour le groupe témoin. On note ici des variations à la fois sur l'EVA et sur le nombre d'entre-doses. Il n'est pas surprenant d'observer un « creux » sur l'EVA alors que l'on remarque le contraire sur la courbe entre-dose, puisque l'augmentation du nombre d'entre-doses mène inévitablement à un meilleur soulagement. On peut aussi affirmer, à partir de ce graphique, que l'analgésie par entre-doses intermittentes fait fluctuer le degré de soulagement dans le temps. La courte durée d'action de ces agents est ici une explication plausible.

**Figure 5 :** Scores et moyenne ED mg morphine EVA : groupe témoin



EVA : échelle visuelle analogue  
 ED : entre-dose

Cependant, l'aspect sécuritaire du produit doit aussi être évalué. Comme la dépression respiratoire représente le principal danger du FTD, il est pertinent de surveiller ce paramètre. Tout au long de l'étude, il n'y a eu aucune différence statistiquement significative ( $p = 0,24$ ) entre les groupes concernant le rythme respiratoire (RR), comme l'illustre la figure 3. Bien qu'il n'y ait eu aucun sujet retiré de l'étude pour cause de dépression respiratoire, quatre sujets du groupe FTD et un du groupe témoin ont présenté des RR inférieurs à dix respirations par minute (plus précisément 8 et 9 respirations par minute). Pour les patients traités au FTD, trois de ces diminutions du RR sont survenues immédiatement après la cessation de la perfusion de fentanyl. L'autre est survenue après l'administration de l'équivalent de 30 mg morphine par voie orale. Pour ce qui est du candidat du groupe témoin, on a vu son RR glisser sous la barre des dix respirations par minute après l'administration de 6 mg sous-cutané d'hydromorphone. Il est important de noter que ces baisses du RR ont été momentanées et qu'elles sont rentrées dans l'ordre d'elles-mêmes, sans interventions particulières de la part du personnel soignant. Il a été démontré que l'incidence de dépression respiratoire était directement reliée aux concentrations plasmatiques de fentanyl<sup>23</sup>. On peut donc facilement expliquer ces baisses du RR par une forte concentration d'agents opioïdiques aux récepteurs suivant de fortes doses de ceux-ci. L'administration concomitante d'un tel analgésique doit se faire prudemment et à dose croissante dans le but de limiter cet effet indésirable. Dans le même ordre d'idées, on pourrait favoriser l'utilisa-

tion d'autres analgésiques non opioïdes comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui n'ont pas d'effets additifs avec celui du fentanyl sur la survenue de dépression respiratoire. Lehman et coll. ont utilisé dans leur étude le ketorolac intramusculaire à titre d'entre-dose et n'ont observé aucune dépression respiratoire ni désaturation de l'hémoglobine à l'oxygène<sup>14</sup>. Il faut toutefois être prudent avec ce type de médicament, surtout chez une population relativement âgée, qui représente la majorité des cas de chirurgie cardiaque. Il faut s'assurer qu'il n'y ait pas de contre-indication à cette classe (ulcères et insuffisance rénale, entre autres) ou même d'interactions médicamenteuses significatives (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, entre autres). Dans les études qui ont utilisé le FTD en phase post-opératoire, l'incidence de dépression respiratoire (définie généralement comme étant un RR inférieur à huit à dix respirations par minute) varie de 3 à 23 %<sup>8,11-14,16,17</sup>. Elle est également fonction de la dose de FTD administrée. Notre résultat est légèrement supérieur (26 %). Ceci s'explique, premièrement, par l'administration concomitante de fortes doses d'analgésiques opioïdes. Deuxièmement, la petite taille de l'échantillon du groupe FTD (n=15) fait en sorte que l'on surestime son incidence. Dans notre investigation, nous avons évalué la sécurité respiratoire du produit au moyen du RR. Cette méthode, bien qu'elle soit utilisée dans les autres études du genre, aurait pu être combinée à la saturation à l'oxygène ou à l'analyse du gaz artériel. Celles-ci auraient permis une meilleure comparaison avec les résultats des autres études et auraient apporté davantage d'éléments à la discussion. Toutefois, nous croyons en la sécurité respiratoire du produit en autant que le monitoring soit réalisé à intervalles réguliers et rapprochés afin de détecter toute baisse du RR. La rigueur est également de mise sur ce point.

Par ailleurs, il importe de discuter des doses utilisées dans notre étude. En fait, les patients de 59 kg recevaient un timbre de 25 µg/h alors que ceux de 60 kg en recevaient le double. Ceci pourrait avoir comme effet de surestimer les scores de l'EVA et la consommation d'entre-doses pour les patients de plus petit poids du groupe FTD. Toutefois, il faut tenir compte du fait qu'une dose trop élevée aurait pu causer davantage de dépressions respiratoires. Ainsi, nous pensons que les doses à l'étude étaient adéquates tant en ce qui a trait au soulagement qu'à la sécurité. Ce fait est d'autant plus vrai qu'à tout moment, les patients pouvaient recevoir un soulagement d'appoint en fonction de leur douleur.

Finalement, la satisfaction des patients envers le traitement aurait été un élément intéressant à évaluer. En effet, à la lumière des résultats obtenus, le soulagement constant procuré avec le FTD et la consommation moindre d'analgésiques opioïdes nous portent à croire à

une meilleure appréciation du traitement par les patients. On pourrait l'expliquer par la diminution des effets secondaires des médicaments servant au soulagement d'appoint étant donné la consommation plus faible de ceux-ci. De plus, la diminution des fluctuations du soulagement de la douleur, comme l'ont montré les scores d'EVA, est pour nous un avantage. Cette donnée a d'ailleurs été recueillie dans deux études du même genre<sup>12,16</sup>. Tout d'abord, Caplan et coll. ont évalué, avec un questionnaire standardisé, l'impression des patients après 48 heures de traitement<sup>12</sup>. L'agent comparateur était la morphine administrée par voie intramusculaire. Pour ce qui est de la satisfaction globale, 79 % des patients du groupe FTD se disaient satisfaits alors que 44 % du groupe témoin en faisaient autant<sup>12</sup>. De plus, 37 % des patients sous FTD mentionnaient spontanément qu'ils avaient été soulagés de façon constante lors de l'étude alors qu'aucun ne le faisait dans le groupe témoin<sup>12</sup>. Dans l'autre étude, Van Bastelaere et coll. ont fait évaluer la satisfaction des sujets sur une échelle numérique de 1 à 5, 5 étant la meilleure appréciation et 1, la pire<sup>16</sup>. Les patients étaient questionnés au retrait du timbre. Le score moyen fut de 4,2 dans le groupe FTD contre 3,4 dans le groupe placebo. Cette différence s'est avérée significative sur le plan statistique ( $p < 0,05$ ). La qualité du sommeil a également été meilleure pour les patients sous FTD ( $p = 0,01$ )<sup>16</sup>.

## Conclusion

L'évaluation individuelle de la douleur et de l'analgésie peut poser certains problèmes lors de l'évaluation de l'efficacité du médicament dans une étude ouverte comprenant un petit échantillon. Toutefois, à partir des résultats obtenus, le FTD utilisé à des doses variant de 25 à 50 µg/h, complété par la prise d'analgésiques à début d'action rapide et à courte durée d'action, peut produire un soulagement de base significatif de la douleur après une chirurgie cardiaque. Le FTD limite les fluctuations de la douleur dans le temps ainsi que la consommation d'analgésiques d'appoint. Du point de vue respiratoire, quelques dépressions respiratoires mineures ont été notées et auraient probablement pu être limitées par une administration plus ajustée des entre-doses d'opioïdes. Bien que cette indication ne soit pas reconnue par la compagnie pharmaceutique Janssen-Ortho, fournisseur de Duragesic<sup>md</sup>/FTD, nous pensons que cette modalité thérapeutique est applicable à des contextes chirurgicaux semblables à ceux de l'Hôpital Laval en autant qu'elle respecte les limites identifiées dans cette étude. Cette méthode représente un moyen simple et acceptable pour produire une analgésie efficace chez les patients ayant subi au moins un PMC. Il faudra toutefois d'autres études de plus grande envergure, menées en double-aveugle et évaluant davantage de paramètres avant de généraliser les résultats à toute la population ayant subi une chirurgie cardiaque avec pontages.

Pour toute correspondance :  
Jimmy Côté  
Département de pharmacie  
Hôpital Laval  
2725, chemin Sainte-Foy  
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G5  
Téléphone : (418) 656-4590  
Télécopieur : (418) 656-4656  
Courriel : Jimmy.Cote@ssss.gouv.qc.ca

## Remerciements

Nous aimerions remercier monsieur Serge Simard, biostatisticien, pour l'analyse statistique des résultats de l'étude ainsi que les docteurs Patrick Mathieu et Dany Côté pour leurs commentaires et collaboration à l'accomplissement de ce projet.

## Abstract

**Objective:** To compare the efficacy of transdermal fentanyl to the usual analgesia administered in patients having undergone a mammo-coronary bypass at the Laval Hospital.

**Methods:** An open, controlled and randomized study was conducted in patients having had one or many mammo-coronary bypasses. Doses ranging from 25-50 mg/h were used and adjusted according to body weight. Visual analog scales, narcotic analgesic consumption records and respiratory rate measurements were used.

**Results:** Fifteen patients were included in the transdermal fentanyl group while 9 patients were included in the control group. Average scores on the visual analog scales were  $1.91 \pm 0.27$  and  $3.25 \pm 0.40$  ( $p=0.0046$ ) for the case and control groups, respectively. Per 8-hour period, patients in the transdermal fentanyl group needed less morphine (per mg equivalent) breakthrough dosing compared to the control group ( $4.8 \pm 0.93$  mg vs  $8.3 \pm 1, 22$  mg;  $p=0.0328$ ). Average respiratory rate did not differ between the two treatment groups ( $p=0.39$ ).

**Conclusion:** At doses ranging from 25-50 mg/h, transdermal fentanyl produces significant relief from baseline pain in post-cardiac surgery. This therapeutic alternative can be applied to similar clinical situations.

**Key words:** cardiac surgery, post operative analgesia, transdermal fentanyl, analgesia, pain.

## Références

1. Ulting JE, Smith JM. Postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1979;34:320-32.
2. Hug CC Jr. Improving analgesic therapy. *Anesthesiology* 1980;5:411-3.
3. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for caedric surgery. *Anesth Analg* 1997;84:1211-21.
4. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, Leung JM, Browner WS, Goehner P et coll. Postoperative myocardial ischemia : therapeutic trial using intensive analgesia following surgery. *Anesthesiology* 1992;76:342-53.
5. Anand KJS, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992;326:1-9.
6. Wheatley RG, Samaan AK. Postoperative pain relief. *Br J Surgery* 1995;82:292-4.
7. Nimmo VS, Todd JG. Fentanyl by constant rate infusion for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 1985;57:220-54.
8. Lersberghe C, Camu F, de Keersmaecker E, Sacré S. Continuous administration of fentanyl for postoperative pain : a comparison of the epidural, intravenous, and transdermal routes. *J Clin Anesth* 1994;6:308-14.
9. Eng J, Weels FC. Morbidity following coronary artery revascularisation with the internal mammary artery. *Int J Cardiol* 1991;30:55-9.
10. Mueller XM, Tinguely F, Tevaearai HT, Revelly JP, Ciolero R, von Segesser LK. Pain pattern and left internal mammary artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;70:2045-9.
11. Broome LJ, Wright BM, Bower S, Reilly CS. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. *Anaesthesia* 1995;50:300-3.
12. Caplan RA, Ready LB, Oden RV, Matsen FA, Nessler ML, Olsson GL. Transdermal fentanyl for postoperative pain management. *JAMA* 1989;261:1036-9.
13. Sandler AN, Baxter AD, Katz J, Samson B, Friedlander M, Norman P. A double-blind, placebo-controlled trial of transdermal fentanyl after abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1994;81:24-8.
14. Lehmann LJ, Desio JM, Radvany T, Bikhazi GB. Transdermal fentanyl in postoperative pain. *Reg Anesth* 1997;22:24-8.
15. Sandler AN. Transdermal fentanyl : acute analgesic clinical studies. *J Pain Symptom Management* 1992;7(suppl 3):S27-S35.
16. Van Bastelaere M, Rolly G, Abdullah NM. Postoperative analgesia and plasma levels after transdermal fentanyl for orthopedic surgery : double-blind comparison with placebo. *J Clin Anesth* 1995;7:26-30.
17. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cherry DA, Szekely SM, Mather LE et coll. The efficacy of transdermal fentanyl in the treatment of postoperative pain : a double-blind comparison of fentanyl and placebo systems. *Pain* 1990;40:21-8.
18. Association canadienne des pharmaciens. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : Association canadienne des pharmaciens, 2001; 503-5.
19. Rutter PC, Murphy G, Dudley HAF. Morphine : controlled trial of different methods of administration for postoperative pain relief. *Br Med J* 1980;1:12-3.
20. Dalhstrom B, Tamsen A, Paalzow L, Hartvig P. Patient controlled analgesic therapy IV. Pharmacokinetics and analgesic plasma concentrations of morphine. *Clin Pharmacokinet* 1982;7:266-79.
21. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cousins MJ, Armstrong PJ. Fentanyl blood concentration-analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. *Anesth Analg* 1988;67:329-37.
22. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cherry DA, Gaukroger P, Cousins MJ. The transdermal administration of fentanyl in the treatment of postoperative pain : pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. *Pain* 1989;37:193-202.
23. Hill HF. Clinical pharmacology of transdermal fentanyl. *Eur J of Pain* 1990;11:81-91.

## PARTIE 1 — Nouveautés en infarctus du myocarde

Julie Pellerin et Julie Méthot

**Résumé**

**Objectif :** Discuter des nouveautés relatives au traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. Présenter les recommandations basées sur les nouvelles lignes directrices américaines et canadiennes.

**Source des données et sélection des études :** Les lignes directrices américaines parues en 2004 ainsi que l'adaptation du groupe de travail canadien ont été utilisées. De plus, une recherche dans Medline couvrant la période de janvier 2000 à avril 2005 a été effectuée.

**Analyse des données :** La recherche est très active en ce qui concerne le traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. La thérapie de reperfusion incluant l'angioplastie ou l'administration d'agent thrombolytique constitue le pilier du traitement et doit être obtenue le plus tôt possible après le début des symptômes ischémiques. Certaines études soutiennent l'administration des inhibiteurs des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa combinée à la thérapie de reperfusion dans l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. L'acide acétylsalicylique, les héparines, les médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone, les bêta-bloqueurs et la nitroglycérine font partie du traitement usuel de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. De nouvelles études viennent préciser la place du clopidogrel et de la bivalirudine chez cette population. De plus, l'instauration précoce des statines en phase aiguë d'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST améliore le pronostic des patients.

**Conclusion :** Le traitement des patients avec infarctus du myocarde avec élévation du segment ST est devenu plus complexe au cours des dernières années. Il continue d'évoluer et est encore malheureusement sous-optimal. Il est primordial que le pharmacien connaisse les récentes recommandations et études publiées afin d'optimiser le traitement des patients avec un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST.

**Mots clés :** infarctus du myocarde, reperfusion, thrombolyse, angioplastie, antiplaquettaires, héparine, bivalirudine

Cette première partie traite de la reperfusion mécanique ou pharmacologique ainsi que d'une partie de l'arsenal pharmacologique utilisé dans le traitement

de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IMÉST). Particulièrement, elle inclut les antiplaquettaires, l'héparinothérapie et la bivalirudine. La deuxième partie, qui paraîtra dans l'édition d'octobre-novembre-décembre, abordera la suite de la pharmacothérapie et inclura entre autres les bêta-bloquants (BB), les médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone, les nitrates et la warfarine. La place des défibrillateurs implantables sera également abordée.

**Introduction**

Les maladies cardiovasculaires constituent encore en 2005 la principale cause de décès au Canada et dans les pays industrialisés<sup>1</sup>. Les cardiopathies ischémiques affichent le plus fort pourcentage de décès, soit 20 %<sup>1</sup>. La moitié de ces décès est attribuable aux infarctus du myocarde (IDM)<sup>1</sup>. Le tiers des patients avec IMÉST décèdent dans les 24 heures suivant le début de l'ischémie, et plusieurs survivants souffrent de morbidité significative<sup>2</sup>. L'utilisation des agents pharmacologiques prouvés efficaces chez les patients ayant subi un IMÉST a augmenté au Canada entre 1999 et 2002, mais elle demeure non optimale<sup>3</sup>. En effet, les taux d'utilisation pour l'année 1999 et l'année 2002 étaient : pour l'AAS, 83 et 88 %, les BB, 74 et 89 %, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), 54 et 67 %, les statines, 41 et 54 %<sup>3</sup>.

À l'été 2004, l'American College of Cardiology (ACC) et l'American Heart Association (AHA) ont collaboré afin de mettre à jour leurs lignes directrices du traitement de l'IMÉST<sup>4</sup>. Les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie (SCC) ont été mises à jour subséquentement<sup>5</sup>. L'objectif de cet article est de présenter les recommandations faisant l'objet de ces nouvelles lignes directrices ainsi que les principales études cliniques appuyant celles-ci dans le traitement de l'IMÉST. Cet article se veut une mise à jour de l'article publié en 1999 dans le *Pharmactuel*<sup>6</sup>. Le lecteur est invité à consulter la littérature scientifique afin de revoir la physiopathologie et la pharmacologie des différentes classes de médicaments traitées dans cet article.

*Julie Pellerin, B. Pharm., M. Sc., est candidate au stage spécialisé en cardiologie à l'Hôpital Laval et étudiante à la maîtrise avec mémoire en pharmacie.*

*Julie Méthot, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Laval et étudiante au doctorat en pharmacie.*

La classification des recommandations des lignes directrices est divisée en trois classes<sup>4</sup> :

*Classe I* : Conditions pour lesquelles il y a des preuves, ou un accord général, selon lesquelles l'intervention ou le traitement apporte un bénéfice, est utile et efficace.

*Classe II* : Conditions pour lesquelles il y a des preuves contradictoires ou une divergence des opinions à propos de l'utilité/efficacité de l'intervention ou du traitement.

*a* : Les preuves ou opinions tendent vers l'utilité/efficacité de l'intervention ou du traitement.

*b* : Les preuves ou opinions appuient moins bien l'utilité/efficacité de l'intervention ou du traitement.

*Classe III* : Conditions pour lesquelles il y a des preuves, ou un accord général, selon lesquelles l'intervention ou le traitement n'est pas utile/efficace et peut être néfaste dans certains cas.

De plus, le niveau d'évidence est établi comme suit :

Niveau A : Données dérivées de multiples études cliniques randomisées ou méta-analyses.

Niveau B : Données dérivées d'une seule étude randomisée ou d'études non randomisées.

Niveau C : Consensus d'opinions d'experts seulement, rapport de cas ou standard de soin.

La classe de la recommandation ainsi que le niveau d'évidence sont présentés entre parenthèse à la fin des phrases décrivant les recommandations. Les lignes directrices américaines et canadiennes sont évidemment très semblables<sup>4,5</sup>. Toutefois, un groupe de travail de la SCC a élaboré un point de vue et une adaptation pour le Canada<sup>5</sup>. Cet ouvrage tient compte des réalités propres au système canadien de santé cardiovasculaire, traite entre autres des répercussions pour les soins préhospitaliers et le transport, de la thérapie de reperfusion optimale et de la démarche pour la prise de décision au sujet des possibilités de reperfusion incluant le choix de l'agent thrombolytique.

## Thérapie de reperfusion

Depuis qu'il est connu que l'IMÉST est causé par l'occlusion intracoronarienne thrombotique, les stratégies de traitement ont comme but la restauration rapide et complète de la circulation sanguine coronarienne<sup>2</sup>. Cette reperfusion peut se faire de façon pharmacologique par l'administration d'un agent thrombolytique, de façon mécanique par intervention coronarienne percutanée (ICP) ou plus rarement de façon chirurgicale. L'ICP inclut l'angioplastie par ballonnet avec ou sans pose de tuteurs coronariens associée avec une thérapie pharmacologique<sup>4</sup>. L'angioplastie primaire permet une recanalisation

mécanique de l'artère obstruée plutôt que la lyse du thrombus. À travers le monde, la thrombolyse est plus utilisée que la stratégie de reperfusion par ICP. Toutefois, une augmentation du nombre d'angioplasties primaires a été notée depuis les dernières années<sup>7</sup>. Des données canadiennes démontrent qu'entre 1999 et 2002, le taux d'utilisation d'une thérapie de reperfusion (pharmacologique ou mécanique) chez les patients avec IMÉST variait entre 60 et 70 %; il s'agissait principalement du traitement fibrinolytique<sup>3</sup>. Également, ces données suggèrent que moins de 50 % des patients atteignent le délai cible de moins de 30 minutes entre l'arrivée à l'hôpital et l'administration de l'agent thrombolytique<sup>3</sup>. Certains avantages sont reconnus pour la thrombolyse par comparaison à l'ICP : tous les hôpitaux y ont accès, aucun délai lié au transport du patient vers un centre tertiaire et coût moindre. L'angioplastie, quant à elle, permet des taux de reperfusion souvent plus élevés, moins d'ischémie ou d'IDM résiduels, de sténoses résiduelles et de saignements intracrâniens<sup>4</sup>. De plus, elle permet de définir l'anatomie coronarienne et de déterminer la fraction d'éjection. Les lignes directrices de l'ACC/AHA stipulent que le choix du type de reperfusion doit se faire en fonction des critères suivants : délai depuis le début des symptômes, risque de l'IMÉST, risque de saignement et délai requis pour le transport vers un laboratoire d'hémodynamie.

## Recommandations

Tous les patients avec IMÉST doivent avoir une évaluation rapide pour une thérapie de reperfusion et obtenir cette reperfusion précocement après avoir contacté le système médical (IA). Quelle que soit la stratégie de reperfusion utilisée, thrombolyse ou angioplastie, la restauration rapide du flot coronarien de l'artère obstruée après le début des symptômes est l'élément déterminant pour les issues à court et à long terme<sup>2,8</sup>. Le but du système médical est de faciliter la reconnaissance rapide et le traitement des patients avec IMÉST afin de diminuer les délais de reperfusion. En effet, le début de l'administration de l'agent thrombolytique devrait être inférieur à 30 minutes suivant le contact médical. Le délai entre le contact médical et l'angioplastie primaire devrait être inférieur à 90 minutes. Les patients avec IMÉST ne pouvant obtenir une angioplastie primaire en moins de 90 minutes suivant le premier contact médical devraient recevoir un agent thrombolytique, à moins de contre-indication (IA). La figure 1 illustre quelle option de reperfusion est préférable pour les patients avec IMÉST selon certains critères.

Le groupe de travail canadien privilégie la thrombolyse à l'ICP dans certaines circonstances<sup>5</sup>. En effet, ce groupe de travail croit que chez des patients sélectionnés, spécialement dans les trois heures du début des symptômes, la thrombolyse procure au moins un standard de soin comparable à l'angioplastie primaire. Ce groupe de travail soutient que l'angioplastie, lorsqu'elle est choisie, soit effectuée dans la fenêtre visée de 90 minutes du traitement de

## Figure 1 : Évaluation des options de reperfusion pour les patients avec IMÉST

### Étape 1 : Évaluation du délai et des risques

- Délai depuis le début des symptômes
- Risque de l'IMÉST
- Risque lié à la thrombolyse
- Délai requis pour le transport vers un laboratoire d'hémodynamie

### Étape 2 : Déterminer si la thrombolyse ou la stratégie invasive est préférée

Si le patient se présente moins de trois heures après le début de ses symptômes et qu'il n'y a pas de délai pour obtenir la stratégie invasive, il n'y a pas de préférence pour une stratégie plutôt qu'une autre.

#### Thrombolyse généralement préférée si :

- Présentation précoce : 3 heures ou moins du début des symptômes et délai pour obtenir une stratégie invasive
- Stratégie invasive n'est pas une option
  - Laboratoire de cathétérisme occupé/non disponible
  - Difficulté pour obtenir l'accès vasculaire
  - Manque d'accès au laboratoire d'angioplastie\*
- Délai pour obtenir une stratégie invasive
  - Transport prolongé
  - (Délai avant l'angioplastie) - (Délai de thrombolyse) de plus d'une heure\*\*
  - Délai avant l'angioplastie supérieur à 90 minutes

#### Stratégie invasive généralement préférée si :

- Laboratoire d'hémodynamie disponible avec salle de chirurgie cardiaque\*
- Délai avant l'angioplastie de moins de 90 minutes
- (Délai avant l'angioplastie) - (Délai de thrombolyse) de moins d'une heure
- Haut risque d'IMÉST
  - Choc cardiogénique
  - Classe Killip supérieure ou égale à 3
- Contre-indications à la thrombolyse, incluant risque accru de saignement et hémorragie intracrânienne
- Présentation tardive
  - Début des symptômes il y a plus de 3 heures
- Doute du diagnostic de l'IMÉST

\* Opérateur expérimenté, plus de 75 cas d'angioplastie primaire par année;  
Équipe expérimentée : plus de 36 cas d'angioplastie primaire par année.

\*\* Ce calcul implique que le délai estimé pour obtenir une stratégie invasive est une heure de plus comparativement au début immédiat d'une thérapie thrombolytique avec un agent sélectif pour la fibrine.

l'IMÉST. Néanmoins, si les deux options sont également et précocement disponibles, il est raisonnable de favoriser la thrombolyse chez la majorité des patients à faible risque et de préférer l'angioplastie primaire chez ceux à risque élevé<sup>5</sup>. En général, l'IMÉST à haut risque inclut les patients avec choc cardiogénique ou classe Killip III; les autres caractéristiques considérées comme à risque élevé incluent les IMÉST antérieurs étendus et l'âge avancé (c.-à-d. 75 ans ou plus). Certaines évidences soutiennent un bénéfice supérieur avec l'angioplastie primaire par comparaison à l'administration d'agents thrombolytiques chez les patients se présentant plus de trois heures après le début des symptômes. La figure 2 illustre l'algorithme de traitement de l'IMÉST recommandé par le groupe de travail canadien. Cet algorithme s'applique aux patients se présentant dans les 12 heures suivant le début de leurs symptômes; il assume que le diagnostic de l'IMÉST ne fait pas de doute et indique que, pour les patients qui ne sont pas à risque élevé, l'administration d'un agent thrombolytique est l'option préférable pour la majorité des hôpitaux.

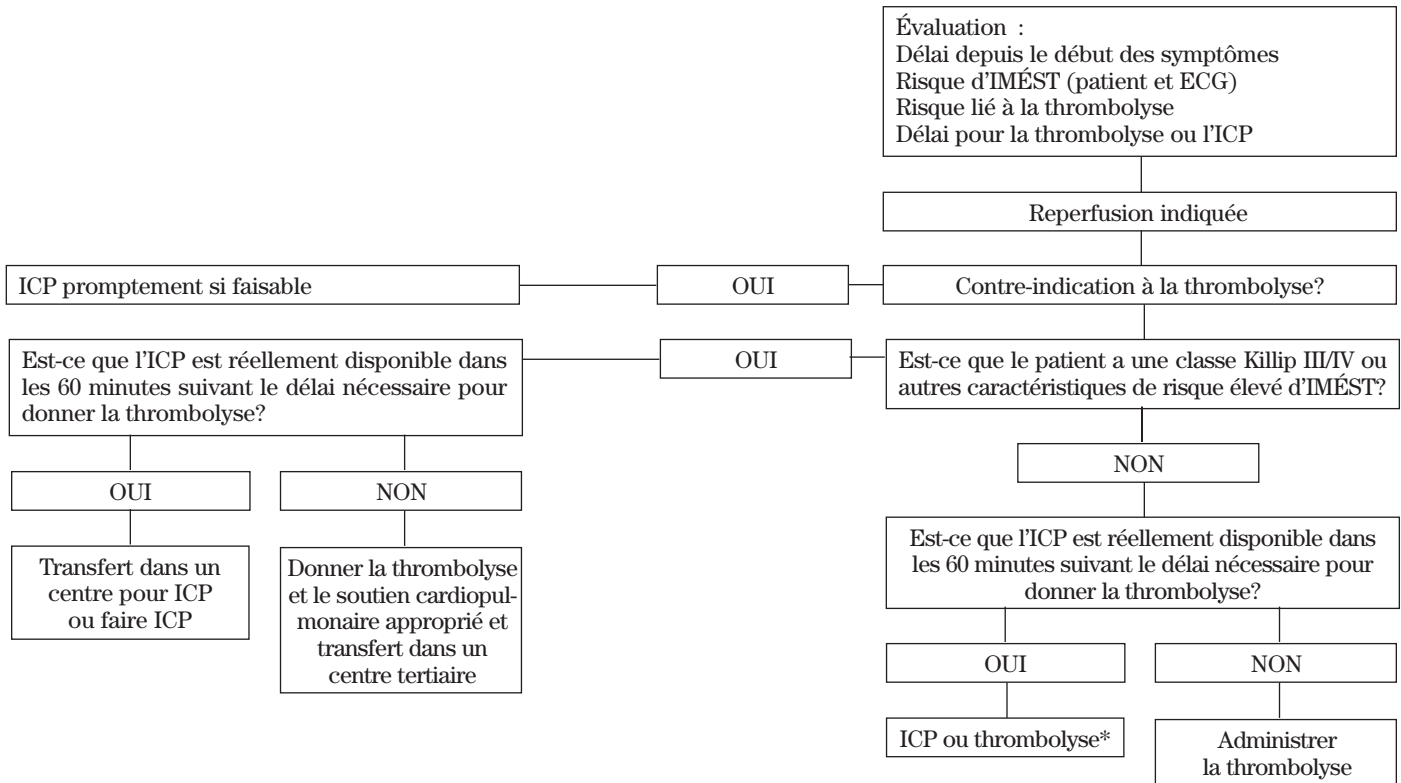
## Thrombolytiques

### Études cliniques

L'efficacité clinique et la comparaison des différents agents thrombolytiques ont déjà été traitées dans un

article précédent<sup>6</sup>. Plusieurs études ont évalué les avantages potentiels d'administrer les agents thrombolytiques avant l'arrivée du patient à l'hôpital (pré-hôpital)<sup>9</sup>. Une méta-analyse regroupant six études a démontré une diminution de la mortalité de 17 % lorsque l'agent thrombolytique est administré pré-hôpital comparativement à l'administration en milieu hospitalier<sup>9</sup>. Bien que les lignes directrices américaines émettent des recommandations quant à l'utilisation des agents thrombolytiques pré-hôpital, le groupe de travail canadien convient que cette stratégie de traitement n'est pas applicable actuellement au Canada en raison des différences dans les systèmes médicaux pré-hôpital<sup>4,5</sup>. Plusieurs études ont comparé l'administration d'agent thrombolytique à l'angioplastie primaire<sup>10,11</sup>. L'angioplastie primaire est meilleure que la thérapie thrombolytique pour diminuer, entre autres, la mortalité à court terme (7 % c. 9 %, p=0,0002), le nombre de réinfarctus non fatal (3 % c. 7 %, p<0,0001), les accidents vasculaires-cérébraux (1 % c. 2 %, p=0,0004)<sup>11</sup>. Une méta-analyse publiée en 2003 suggère que les bénéfices de l'angioplastie primaire disparaissent lorsque le délai entre l'angioplastie et l'administration d'agent thrombolytique dépasse une heure<sup>10</sup>.

**Figure 2 :** *Algorithme du groupe de travail canadien pour l'IMÉST*



\* Pour la majorité des hôpitaux, la thrombolyse serait l'option préférée.

IMÉST : infarctus du myocarde avec élévation du segment ST; ICP : intervention coronarienne percutanée

## Recommandations

### Indications des agents thrombolytiques

En l'absence de contre-indications, la thrombolyse devrait être administrée aux patients avec IMÉST présentant des symptômes depuis moins de 12 heures et 1) une élévation du segment ST de plus de 0,1 mV dans au moins deux dérivations contiguës précordiales ou adjacentes (IA) ou 2) un bloc de branche gauche présumé nouveau (IA). De plus, il est raisonnable d'administrer une thérapie fibrinolytique en l'absence de contre-indications chez les patients avec des symptômes depuis moins de 12 heures et ayant un ECG compatible avec un IMÉST postérieur (IIaC). Il est également raisonnable d'administrer un agent thrombolytique si les symptômes ischémiques persistent et sont présents depuis 12 à 24 heures avec une élévation du segment ST de plus de 0,1 mV dans au moins deux dérivations contiguës précordiales ou adjacentes (IIaB). Lorsque le patient est asymptomatique et que les symptômes ont débuté il y a plus de 24 heures, la thrombolyse ne doit pas être administrée (IIIC). Les patients qui présentent uniquement des dépressions du segment ST ne doivent pas recevoir un agent thrombolytique (IIIA).

Le groupe de travail canadien privilégie l'usage d'agents thrombolytiques sélectifs pour la fibrine du caillot qui s'administrent sous forme de bolus en raison de leur

administration simplifiée, plus rapide et d'une diminution des erreurs médicamenteuses potentielles<sup>5</sup>. Ainsi, les agents dits sélectifs (alteplase, reteplase, tenecteplase) sont préférés à la streptokinase chez les patients à risque élevé d'IMÉST. Toutefois, la streptokinase est un choix acceptable pour les patients à faible risque, spécialement les patients âgés (75 ans et plus) pour qui un risque significatif de saignement cérébral existe; dans ces circonstances, la streptokinase pourrait être préférable aux agents sélectifs à la fibrine si l'angioplastie primaire n'est pas disponible.

### Contre-indications/précautions

Certaines contre-indications absolues aux agents thrombolytiques ont changé pour une voie mineure dans les nouvelles lignes directrices<sup>4</sup>. Le tableau I présente les contre-indications et précautions lors de l'utilisation d'agent thrombolytique dans le traitement de l'IMÉST.

### Angioplastie facilitée

#### Intérêt clinique

L'angioplastie facilitée réfère à la stratégie planifiant une ICP immédiatement après l'amorce d'un régime pharmacologique comme une pleine dose d'agent thrombolytique, une demi-dose d'agent thrombolytique, un inhibi-

**Tableau I :** Contre-indications et précautions pendant l'utilisation d'agent thrombolytique lors d'IMÉST

**Contre-indications absolues**

- Antécédent d'hémorragie intracrânienne
- Lésion vasculaire-cérébrale structurelle connue
- Néoplasie maligne intracrânienne connue (primaire ou métastatique)
- Accident vasculaire-cérébral ischémique dans les 3 derniers mois SAUF si aigu dans les 3 dernières heures
- Dissection aortique suspectée
- Saignement actif ou diathèse de saignement (excluant les menstruations)
- Traumatisme significatif au visage ou à la tête dans les 3 derniers mois

**Contre-indications relatives**

- Histoire d'hypertension chronique grave mal contrôlée
- Hypertension grave non contrôlée à l'arrivée (tension artérielle systolique de plus de 180 mm Hg ou diastolique de plus de 110 mm Hg)\*
- Antécédent d'accident vasculaire-cérébral ischémique depuis plus de 3 mois, démence ou pathologie intracrânienne connue non spécifiée dans les contre-indications
- Chirurgie majeure ou réanimation cardiorespiratoire traumatique ou prolongée (plus de 10 minutes) (depuis moins de 3 semaines)
- Saignement interne récent (depuis 2 à 4 semaines)
- Ponctions vasculaires non compressibles
- Pour la streptokinase ou l'anistreplase : exposition antérieure (plus de 5 jours) ou réaction allergique à un de ces agents
- Grossesse
- Ulcère peptique actif
- Utilisation d'anticoagulant : plus le ratio normalisé international est élevé, plus le risque de saignement est grand

\* Peut être une contre-indication absolue chez les patients avec IMÉST à faible risque

teur des récepteurs GPIIb/IIIa ou une combinaison d'une dose réduite d'agent thrombolytique et un inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa<sup>4,12</sup>. Cette stratégie est différente de l'angioplastie primaire avec ou sans inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa débuté au moment de l'ICP et d'une ICP de sauvetage à la suite d'un échec à la thrombolyse. Les études évaluant l'utilisation des inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa comme seule thérapie de reperfusion (c.-à-d. sans être associée à un agent thrombolytique ou à une ICP) n'ont pas démontré une restauration du flot coronarien chez une proportion suffisante de patients afin que cette stratégie pharmacologique soit viable dans le traitement de l'IDM<sup>13</sup>. La théorie préconisant l'angioplastie facilitée vient, entre autres, de Brodie et ses collaborateurs, qui ont démontré que les patients avec un meilleur flot coronarien (TIMI 2-3) comparativement aux patients avec un flot coronarien moindre (TIMI 0-1) avant une angioplastie primaire ont de meilleures issues cliniques : taux de succès de la procédure, mortalité à 30 jours et récurrences d'IDM<sup>14</sup>. Ainsi, les avantages potentiels de l'angioplastie facilitée incluent un délai de reperfusion plus court, la stabilité du patient améliorée, un taux de reperfusion supérieur et l'amélioration de la survie<sup>12,15</sup>.

**Recommandations**

L'angioplastie facilitée peut être utilisée comme stratégie de reperfusion chez les patients à risque élevé lorsque l'ICP n'est pas disponible immédiatement et que le risque de saignement est faible (IIbB).

**Agent thrombolytique et angioplastie**

Puisque l'approche à privilégier (invasive ou non) à la suite d'une thrombolyse réussie lors d'un IMÉST n'est pas encore clairement définie, une mise en commun des études à ce sujet a été effectuée<sup>16</sup>. L'approche invasive implique un cathétérisme cardiaque de routine après la

thrombolyse alors que l'approche non invasive implique un cathétérisme cardiaque uniquement lorsque de l'ischémie réversible a été objectivée à la suite de la thrombolyse. Cette revue incluant plus de 5 000 patients suggère que l'approche invasive n'apporte pas de bénéfice quant à la mortalité ou au taux de réinfarctus chez les patients avec IMÉST sans complication. Cependant, la majorité des études a été menée il y a plus de dix ans<sup>16</sup>. Les avancements récents dans la thérapie médicale et les techniques de revascularisation peuvent améliorer les issues portant sur la mortalité des patients subissant l'approche invasive. Quelques études observationnelles récentes suggèrent un tel bénéfice<sup>17,18</sup>. Les études avec la pratique actuelle pourront évaluer si l'approche invasive est associée à des bénéfices chez les patients avec IMÉST. L'étude The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy for Acute Myocardial Infarction (ASSENT 4) a été arrêtée prématurément alors que 1 635 des 4 000 patients prévus avaient été randomisés<sup>19</sup>. Cette étude évaluait si le pré-traitement avec la tenecteplase et l'héparine avant une ICP menait à une meilleure issue composée de décès, choc cardiogénique ou insuffisance cardiaque dans les 90 jours comparativement à l'angioplastie primaire seule<sup>19</sup>. La raison ayant mené à cet arrêt est un excès d'événements cardiaques indésirables, dont la mortalité, mais non attribuable au saignement dans le groupe thrombolyse et ICP<sup>19</sup>. Même si l'étude n'est pas encore publiée, une hypothèse a été émise à la suite de ces résultats décevants : les effets prothrombotiques des agents thrombolytiques pourraient conduire à l'augmentation paradoxale des issues cliniques indésirables lorsqu'ils sont utilisés avant une ICP<sup>19</sup>. Ainsi, l'agent thrombolytique utilisé avant une ICP pourrait être associé, au moins en théorie, à une hémorragie intraplaque et à une augmentation de l'activation des plaquettes. Il faudra attendre les résultats des études en cours pour évaluer si la combi-

**Tableau II : Études portant sur l'abciximab<sup>a</sup> associé à l'angioplastie ou à la thrombolyse**

Étude	Inhibiteur GPIIb/IIIa	Témoin	Paramètre étudié	Résultat inhibiteur GPIIb/IIIa	Résultat Témoin	p
<b>Abciximab et angioplastie</b>						
RAPPORT <sup>25</sup> n=483	Abciximab	Placebo	Composé : décès, réinfarctus et RVC (6 mois)	28,2 %	28,1 %	0,97
			Saignement majeur	16,6 %	9,5 %	0,02
ISAR 2 <sup>28</sup> n=401	Abciximab + tuteurs	Tuteurs	Resténose angiographique (6 mois), Composé : décès, RLC, réinfarctus	1,26±0,85mm	1,21±0,74mm	0,61
				5 %	10,5 %	0,038
ADMIRAL <sup>27</sup> n=300	Abciximab + tuteurs	Placebo	Composé : décès, réinfarctus, RVC			
			30 jours	6 %	14,6 %	0,01
			6 mois	7,4 %	15,9 %	0,02
CADILLAC <sup>26</sup> n=2 082	Abciximab : tuteur ou ICP	Témoin : tuteur ou ICP	Composé : décès, AVC, réinfarctus, RVC (6 mois)	16,5 % (ICP) 10,2 % (tuteur)	20 % (ICP) 11,5 % (tuteur)	<0,001
ACE <sup>3</sup> n=400	Abciximab + tuteur <sup>1</sup>	Tuteur	Composé : décès, AVC, réinfarctus, RVC (1 mois)	4,5 %	10,5 %	0,023
<b>Abciximab et thrombolyse</b>						
ASSENT 3 <sup>35</sup> n=6 095	Groupe 1 : Abciximab + 1/2 TNK <sup>b</sup> + HNF	TNK <sup>c</sup> Groupe 2 : + enoxaparine Groupe 3 : + HNF,	Composé : décès, réinfarctus, ischémie réfractaire (30 jours) Composé + hémorragie intracrânienne/complications saignement majeur	11,1 %* 14,2 %	Groupe 2 : 11,4 %** 13,7 % Groupe 3 : 17 %	*<0,0001 **0,0002 0,014
GUSTO V <sup>34</sup> n=16 588	Abciximab + 1/2 reteplase <sup>d</sup>	Reteplase <sup>e</sup>	Mortalité (30 jours) Mortalité (1 an) Réinfarctus non fatal	5,6 % 8,38 % 1,5 %	5,9 % 8,38 % 2,6 %	0,43 >0,99 0,001
ENTIRE-TIMI 2 <sup>38</sup> n=483	Abciximab + 1/2 TNK <sup>f</sup> + Groupe 1 : enoxaparine Groupe 2 : HNF	TNK <sup>g</sup> + Groupe 3 : enoxaparine Groupe 4 : HNF	Flot TIMI 3 (60 min) Saignement majeur (30 jours) Mortalité/IDM récurrent	Groupe 1 : 47-52 % Groupe 2 : 48 % Groupe 1 : 8,5 % Groupe 2 : 5,2 % Groupe 1 : 5,5 % Groupe 2 : 6,5 %	Groupe 3 : 48-51 % Groupe 4 : 52 % Groupe 3 : 2,4 % Groupe 4 : 1,9 % Groupe 3 : 4,4 % <sup>#</sup> Groupe 4 : 15,9 % <sup>#</sup>	NS NS *0,005
BRAVE <sup>39</sup> n=253	Abciximab + 1/2 reteplase <sup>d</sup> +1	Abciximab + ICP	Médiane de la taille de la zone nécrosée du ventricule gauche	13 %	11,5 %	0,81

AVC : accident vasculaire-cérébral; HNF : héparine non fractionnée; IC : insuffisance cardiaque; ICP : intervention coronarienne percutanée; IDM : infarctus du myocarde; NS : non significatif; RLC : revascularisation de la lésion cible; RVC : revascularisation du vaisseau cible; TNK : tenecteplase

a- Posologie d'abciximab dans toutes les études : bolus (0,25 mg/Kg) suivi d'une perfusion de 12 heures (0,125 mg/Kg par minute)

b- TNK : 15 à 25 mg selon le poids; c- TNK : 30 à 50 mg selon le poids; d- Reteplase : bolus 5U, 30 min, bolus 5U;

e- Reteplase : bolus 10U, 30 min, bolus 10U; f- TNK : 0,27 mg/Kg; g- TNK : 0,53mg/Kg

naison d'un agent thrombolytique suivi d'une ICP peut être prometteuse<sup>20,21</sup>.

## Antiplaquettaires

### Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa

#### Études cliniques

Le tirofiban et l'éptifibatide ont été étudiés dans le traitement du syndrome coronarien aigu (angine instable et

infarctus du myocarde sans élévation du segment ST) associé ou non ultérieurement à une ICP et disposent de cette indication<sup>22</sup>. L'abciximab, quant à lui, dispose de l'indication suivante : prévention des complications ischémiques cardiaques comme traitement adjuvant lors d'une ICP et en présence d'une angine instable réfractaire au traitement médical traditionnel lorsqu'une ICP est prévue dans les 24 heures<sup>22</sup>. Certaines études qui ont mené à ces indications ont déjà été décrites dans un article précédent<sup>6,23</sup>.

Seulement quelques petites études ont été menées avec le tirofiban et l'éptifibatide spécifiquement chez les patients avec IMÉST<sup>24</sup>. Toutefois, l'association de l'abciximab avec l'ICP lors d'IMÉST a fait l'objet de plusieurs études cliniques<sup>24-32</sup>. Les études de 300 patients et plus sont décrites brièvement au tableau II.

De plus, une méta-analyse incluant 3 949 patients, publiée en 2005, démontre que, lorsqu'il est comparé à un groupe témoin, l'abciximab est associé à une diminution de la mortalité à court terme (30 jours) (2,4 % c. 3,4 %,  $p=0,047$ ) et à long terme (6 à 12 mois) (4,4 % c. 6,2 %,  $p=0,01$ ) chez les patients dirigés vers une angioplastie primaire<sup>24</sup>. Également, l'abciximab est associé à une diminution significative du nombre de réinfarctus à 30 jours (1,0 % c. 1,9 %,  $p=0,03$ ) sans augmentation du risque de saignement majeur (4,7 % c. 4,1 %,  $p=0,36$ ). Enfin, une autre méta-analyse incluant 931 patients avec IMÉST et comparant l'administration précoce (à l'urgence ou dans l'ambulance) versus tardive (au laboratoire de cathétérisme) des inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa lors d'angioplastie primaire vient soutenir la stratégie d'angioplastie facilitée<sup>33</sup>. Un flot TIMI de grade 3 a été obtenu significativement plus fréquemment dans le groupe à administration précoce comparativement au groupe à administration tardive (20,3 % c. 12,2 %,  $p<0,05$ ). De plus, une tendance favorable des issues cliniques, dont la mortalité et les réinfarctus, a été notée dans le groupe recevant l'inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa de façon précoce.

### **Recommandations**

Les lignes directrices stipulent qu'il est raisonnable d'instaurer l'abciximab le plus tôt possible avant l'angioplastie chez les patients avec IMÉST (IIaB). Le tirofiban ou l'éptifibatide peuvent être considérés avant l'angioplastie chez les patients avec IMÉST (IIbC).

### **Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa associés à la thromolyse**

#### **Intérêt clinique**

Il était attendu que les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa pourraient améliorer le taux de reperfusion lorsqu'ils étaient associés à la thromolyse par une diminution possible du taux de nouvelles thromboses plaquettaires, lesquelles sont en partie une conséquence néfaste de l'administration des agents thrombolytiques<sup>12</sup>. En effet, les agents thrombolytiques stimulent directement les plaquettes et peuvent amener la libération de thrombus lié au caillot durant le processus de lyse du caillot. De plus, il était attendu que les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa pourraient diminuer la fréquence de mauvaise perfusion tissulaire ou de phénomène de « no-reflow », c.-à-d. l'absence de perfusion myocardique malgré la réouverture de l'artère coronaire, et augmenter la vitesse de lyse du caillot. Un autre argument pour étudier la combinaison d'un inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa avec la

thromolyse était la possibilité d'améliorer le profil de sécurité des stratégies de reperfusion pharmacologique. Il était attendu (et par la suite prouvé) que l'ajout de ces agents pourrait réduire significativement la dose des agents thrombolytiques requise pour produire une efficacité comparable aux régimes standards de thromolyse.

### **Recommandations**

Des études ont évalué l'association d'un agent thrombolytique à un inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa (IIb). La combinaison de reperfusion pharmacologique avec l'abciximab et une demi-dose de reteplase ou de tenecteplase peut être considérée en prévention de réinfarctus (A) et autres complications de l'IMÉST chez les patients sélectionnés : IMÉST antérieur, patients de moins de 75 ans et aucun facteur de risque de saignement (B). Cette même combinaison peut également être considérée chez ces mêmes patients lorsqu'une référence précoce pour angiographie ou angioplastie facilitée est planifiée (C). Cette combinaison doit être évitée chez les patients âgés de plus de 75 ans étant donné un risque accru d'hémorragie intracrânienne (IIIb).

### **Abciximab et agent thrombolytique**

Plusieurs études ont évalué la combinaison de l'abciximab à une demi-dose ou une dose réduite d'agent thrombolytique chez les patients avec IDM<sup>18,34-39</sup>. Les études ayant utilisé une demi-dose d'agent thrombolytique associé à l'abciximab sont brièvement décrites au tableau II. De plus, une méta-analyse incluant 23 166 patients avec IDM aigu, publiée en 2005, démontre que, lorsqu'il est comparé à un groupe témoin (pleine dose de thromolyse), le groupe recevant l'abciximab associé à une demi-dose d'agent thrombolytique n'a pas obtenu une diminution de la mortalité à 30 jours et à long terme (6 à 12 mois)<sup>24</sup>. De plus, le groupe recevant l'abciximab associé à une demi-dose de thromolyse a obtenu une diminution significative du nombre de réinfarctus à 30 jours (2,3 % c. 3,6 %,  $p<0,001$ ) et une augmentation du risque de saignement majeur (5,2 % c. 3,1 %,  $p<0,001$ ). Ainsi, bien que l'association de l'abciximab à un agent thrombolytique soit intéressante du point de vue théorique, l'augmentation des saignements et le manque d'impact significatif sur la mortalité sèment un doute sur l'utilisation clinique de cette combinaison. Des études sont toujours en cours et viendront préciser le rôle d'une telle association chez les patients avec IMÉST<sup>20,21</sup>. En effet, l'étude The Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) est multicentrique, randomisée à double-insu et vise à inclure 3 000 patients afin de comparer l'efficacité et la sécurité de l'ICP facilitée avec deux régimes pharmacologiques à celles de l'angioplastie primaire avec abciximab chez des patients avec IMÉST<sup>20</sup>. Les patients seront randomisés dans une proportion 1:1:1 aux trois régimes suivant : 1) ICP facilitée avec une dose réduite de reteplase et d'abciximab (bolus administré à

l'urgence); 2) ICP facilitée avec abciximab (bolus administré à l'urgence); 3) angioplastie primaire avec abciximab amorcé au laboratoire de cathétérisme. L'issue primaire d'efficacité est un composé de mortalité toute cause et des complications post-IDM à 90 jours. La survie de saignements majeurs TIMI sera l'issue primaire de sécurité. De plus, l'étude The Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS in AMI) est une étude multicentrique ouverte, randomisée chez des patients avec IMÉST dans les 12 heures suivant le début des symptômes<sup>21</sup>. Les patients sont recrutés dans les hôpitaux sans accès immédiat à une ICP ou dans les services médicaux pré-hôpitaux. Une demi-dose de reteplase et l'abciximab sont administrés aux patients et, par la suite, ceux-ci sont randomisés à la thérapie conventionnelle (ICP de sauvetage pour les cas sélectionnés) ou ICP d'emblée. L'issue primaire à 30 jours est composée de : décès, réinfarctus et ischémie réfractaire.

### Eptifibatide et agent thrombolytique

Quelques petites études ont été réalisées avec l'eptifibatide et une dose réduite d'un agent thrombolytique (tenecteplase ou t-PA) comparativement à une pleine dose d'agent thrombolytique dans le traitement des patients avec IDM<sup>40,41</sup>. Bien que la reperfusion semble améliorée avec la combinaison dans ces études, des études supplémentaires de plus grande envergure doivent être menées avant de recommander cette association comme thérapie usuelle.

### Aspirine et thienopyridines

#### Recommandations

L'acide acétylsalicylique (AAS) est encore aujourd'hui un antiplaquettaire peu coûteux et efficace en prévention secondaire d'infarctus du myocarde (IA). Lors des premiers symptômes ischémiques suggérant un IDM, le patient doit croquer l'équivalent de 162 à 325 mg d'AAS (IA) et recevoir par la suite une dose quotidienne de 75 à 162 mg si le diagnostic d'IDM est confirmé (IA). Cependant, lorsqu'une allergie ou une intolérance gastro-intestinale se présente, l'AAS peut être remplacé par le clopidogrel (IIaC).

#### Études cliniques

Bien que la première étude d'envergure ayant démontré un effet bénéfique de l'aspirine sur la mortalité chez les patients avec IDM remonte à 1988<sup>42</sup>, une méta-analyse plus récente, publiée en 2002, a regroupé 287 études portant sur des patients avec IDM aigu ou accident ischémique cérébral aigu et des sujets avec des antécédents d'IDM, d'accident vasculaire-cérébral, d'ischémie transitoire, de maladie coronarienne autre et de maladies artérielles périphériques<sup>43</sup>. Les patients recevant des antiplaquettaires ont eu une réduction de 22 % du risque relatif d'événements vasculaires graves comparativement aux

patients des groupes témoins (10,7 % c. 13,2 %,  $p < 0,001$ ) et une réduction de un sixième du taux de mortalité de toute cause ( $p < 0,001$ )<sup>43</sup>.

### Clopidogrel

À la suite des études The Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE)<sup>44</sup>, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE)<sup>45</sup>, The Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO)<sup>46</sup>, le clopidogrel a pris une place importante dans la thérapie antiplaquettaire.

Tout d'abord, l'étude CAPRIE, qui a été décrite dans un précédent article<sup>6</sup>, a démontré la supériorité du clopidogrel, 75 mg par jour, par rapport à l'AAS, 325 mg par jour, pour la prévention secondaire d'événements cardiovasculaires. Cette étude a conféré une place de choix au clopidogrel à titre de solution de remplacement à l'AAS en raison de son efficacité et de son bon profil d'effets indésirables.

Par la suite, l'étude CURE a évalué la possibilité d'obtenir un bénéfice supplémentaire en ajoutant le clopidogrel à la thérapie usuelle chez des patients ayant présenté un IDM sans élévation du segment ST et recevant de l'AAS. Les 12 562 patients de cette étude ont donc reçu du clopidogrel (300 mg, suivi de 75 mg par jour) ou un placebo pendant une durée variant de 3 à 12 mois (moyenne de 9 mois). Cette étude a démontré une diminution de l'incidence de l'issue composée de décès cardiovasculaire, IDM non fatal et AVC à un an dans le groupe clopidogrel (9,3 % c. 11,4 %,  $p < 0,001$ ). Cependant, une augmentation de l'incidence de saignements a également été constatée dans le groupe clopidogrel (8,5 % c. 5,0 %,  $p < 0,001$ ).

D'autres études ont évalué l'efficacité du clopidogrel en ajout à l'AAS dans des situations cliniques bien précises. L'étude CREDO a évalué l'impact de la prise du bolus de clopidogrel (300 mg) entre 3 et 12 heures avant la pose élective de tuteurs coronariens et de la poursuite du traitement au clopidogrel jusqu'à un an après la revascularisation. Cette étude, qui comptait 2 116 patients, comparait le bolus de clopidogrel suivi d'une dose quotidienne de 75 mg pour une durée d'un an à une dose quotidienne de 75 mg pour une durée de 28 jours dans le cadre de la pose de tuteurs coronariens. Cette étude a démontré une diminution de 26,9 % de l'incidence de la composante de décès, IDM et AVC dans l'année suivant la pose de tuteurs coronariens dans le groupe dont le traitement s'échelonnait sur un an (IC 95 % : 3,9 % - 44,4 %).

Les résultats des études CAPRIE, CURE et CREDO n'ont pas été obtenus dans un contexte aigu d'IMÉST; les propriétés du clopidogrel dans ce contexte ne peuvent donc qu'être extrapolées. De plus, du fait que le clopidogrel est un médicament d'exception à la liste des médicaments couverts par la Régie de l'assurance maladie du

Québec (RAMQ), il est utilisé selon les situations cliniques correspondant aux trois précédentes études. La durée d'utilisation du clopidogrel est variable lors d'un syndrome coronarien aigu ou d'une ICP; le clopidogrel sera utilisé habituellement pour une période minimale de un mois et peut se poursuivre jusqu'à un an, particulièrement s'il y a pose de tuteurs coronariens, comme c'était le cas dans l'étude CREDO<sup>46</sup>. Les études précédemment citées ne sont pas poursuivies plus d'un an; ainsi, les risques et les bénéfices au-delà d'un an ne sont pas établis lors de ces situations cliniques.

Deux études récentes amènent de nouvelles données afin de déterminer la place du clopidogrel chez les patients avec IMÉST. La première, l'étude Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 28 (CLARITY-TIMI 28)<sup>47</sup>, évaluait les bénéfices rattachés à l'ajout du clopidogrel pour une courte période à la thérapie des patients recevant la thrombolyse pour un IDM aigu. Cette étude, qui comptait 3 491 patients, comparait un bolus de 300 mg de clopidogrel suivi d'une dose quotidienne de 75 mg jusqu'à la coronarographie ou jusqu'au congé du patient (8 jours maximum) au placebo chez des patients avec IDM aigu ayant reçu un agent thrombolytique, de l'héparine non fractionnée et de l'AAS. Cette étude a démontré une diminution de l'incidence de la composante de l'occlusion de l'artère reliée à l'IDM (TIMI de grade 0-1), de décès cardiovasculaire et d'IDM récurrent avant l'angiographie (15 % c. 21,7 %,  $p < 0,001$ ), représentant une diminution absolue de 6,7 % dans le groupe clopidogrel. Également, il n'y avait aucune différence entre les groupes pour les saignements survenant dans les 30 jours suivant l'IDM (3,4 % c. 2,7 %,  $p = 0,24$ ). Bien que cette étude confirme l'intérêt du clopidogrel en ajout à l'AAS chez la population avec IMÉST, elle n'était pas publiée lors de la mise à jour des lignes directrices de l'ACC/AHA.

La deuxième étude, Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial / Chinese Cardiac Study 2 (COMMIT/CCS-2)<sup>48</sup>, qui incluait plus de 45 000 patients chinois, a évalué l'impact de l'ajout du clopidogrel à la thérapie des patients en IDM aigu qui n'ont pas subi d'ICP primaire. La moitié des patients de cette étude ont reçu la thrombolyse. Les patients étaient randomisés au clopidogrel (75 mg par jour) ou à un placebo et avaient une durée moyenne de traitement et de suivi de 16 jours. Cette étude a démontré une diminution de 0,8 % de l'issue combinée de décès, réinfarctus et AVC (9,3 % c. 10,1 %,  $p = 0,002$ ). Cependant, il faut noter que la signification statistique associée à ce résultat est probablement liée à la grande taille de l'échantillon de l'étude. Il est intéressant de noter que, tout comme dans l'étude CLARITY-TIMI<sup>28</sup>, l'ajout du clopidogrel n'était pas associé à une augmentation de l'incidence de saignements (0,58 % c. 0,54 %).

En résumé, les bénéfices rattachés à l'ajout du clopidogrel à la thérapie des patients qui présentent un évé-

nement coronarien aigu ou qui subissent la pose de tuteurs coronariens ont été démontrés dans les premières études cliniques. Les récentes données effectuées spécifiquement chez les patients avec IMÉST permettent de mieux définir la place de clopidogrel pour cette population, bien que l'indication de soit pas encore approuvée<sup>22</sup> et remboursée par la RAMQ. Enfin, si une revascularisation par pontage aorto-coronarien est prévue, il faut, dans la mesure du possible, cesser le clopidogrel 5 à 7 jours avant la procédure afin de diminuer les risques de saignements pendant l'opération (IB).

### ***Héparine non fractionnée et héparines de faible poids moléculaire en post-IDM***

À la suite d'un IDM aigu, l'héparine non fractionnée et les héparines de faible poids moléculaire (HFPM) constituent un traitement couramment utilisé, notamment à cause du risque augmenté d'événements thrombotiques et de la faible mobilisation des patients. Parmi les HFPM, seules l'enoxaparine et la daltéparine disposent de l'indication officielle pour être utilisées dans le cadre d'un IDM aigu<sup>22</sup>. Les dernières recommandations de l'ACC/AHA soulignent l'importance d'utiliser ces agents, particulièrement chez les patients à haut risque d'embolisation (IDM antérieur ou étendu, fibrillation auriculaire, antécédent d'embolie, présence de thrombus dans le ventricule gauche, choc cardiogénique). Dans ce contexte, la dose initiale d'héparine non fractionnée intraveineuse suggérée est un bolus de 60 U/kg (maximum 4000 U) suivi d'une perfusion de 12 U/kg/h (maximum 1000 U/h) (IC). Ces mêmes recommandations suggèrent également l'utilisation d'héparine non fractionnée (intraveineuse ou sous-cutanée) ou d'HFPM (sous-cutanées) pendant les premières 48 heures chez les patients ne recevant pas de thérapie de reperfusion (IIaC). Cependant, cette utilisation peut se prolonger jusqu'à la mobilisation complète des patients si celle-ci ne survient pas dans les premières 48 heures suivant l'IDM (IIaC).

### ***Héparine, HFPM et thérapie de reperfusion***

Les patients se dirigeant vers l'angioplastie ou la chirurgie pour une éventuelle reperfusion doivent recevoir l'héparine non fractionnée intraveineuse (IC). Dans le cas où la reperfusion se fait par la thrombolyse avec un agent sélectif pour la fibrine du caillot (alteplase, reteplase, tenecteplase), l'héparine non fractionnée peut être utilisée (bolus 60 U/kg, max 4000 U, perfusion 12 U/kg/h, max 1000 U/hr) (IC). Cependant, si un agent non sélectif est utilisé (steptokinase, urokinase, anistreplase), l'héparine non fractionnée doit être réservée aux patients à haut risque d'embolisation systémique (IDM étendu ou antérieur, FA, embolie pré-existante, thrombus connu dans le ventricule gauche), puisqu'une certaine anticoagulation est déjà obtenue à l'aide des produits de dégradation de la fibrine (IB). Enfin, tel que démontré dans l'étude ASSENT 3 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New

Thrombolytic Regimen 3)<sup>35</sup>, l'énoxaparine (bolus 30 mg IV puis 1 mg/kg SC q12h) peut être une solution de remplacement acceptable à l'héparine non fractionnée lorsque l'agent thrombolytique utilisé est la tenecteplase chez les patients âgés de moins de 75 ans et en l'absence d'insuffisance rénale (IIbB).

L'héparine non fractionnée et l'énoxaparine ont été comparées dans quelques études lorsqu'elles étaient combinées à la thrombolyse ou à l'ICP. Dans une méta-analyse comparant les deux agents chez des patients recevant la thrombolyse pour un IDM avec élévation du segment ST, l'énoxaparine s'est montrée supérieure à l'héparine non fractionnée pour la diminution de l'incidence de décès, IDM et ischémie réfractaire (RR : 0,59, IC95 % 0,42-0,83 en combinaison avec la streptokinase, RR : 0,71, IC95 % 0,59-0,85 en combinaison avec l'activateur tissulaire du plasminogène ou avec la tenecteplase)<sup>49</sup>. Cependant, l'énoxaparine était associée à une augmentation des saignements lorsqu'elle était comparée à l'héparine non fractionnée. Enfin, l'héparine non fractionnée et l'énoxaparine ont été démontrées équivalentes pour ce qui est de l'efficacité et de la sécurité lorsqu'elles sont utilisées comme traitement complémentaire à une ICP<sup>50,51</sup>.

En ce qui concerne le suivi du traitement, l'héparine non fractionnée et les HFPM diffèrent, principalement à cause de la variabilité interindividuelle importante des effets de l'héparine non fractionnée. En effet, contrairement aux HFPM, l'héparine non fractionnée se lie de manière importante aux cellules endothéliales et aux macrophages, ce qui fait varier beaucoup son activité pharmacologique et ses propriétés pharmacocinétiques d'un individu à l'autre<sup>52</sup>. Cela justifie le suivi serré, effectué principalement à l'aide du temps de céphaline activé, qui est fait lors d'un traitement à l'héparine non fractionnée. Les HFPM, de leur côté, ont des effets pharmacologiques plus prévisibles en fonction de la dose utilisée. C'est pourquoi un suivi à l'aide de l'anti-Xa n'est effectué que si le patient est à risque de sur- ou de sous-anticoagulation : insuffisant rénal, patient obèse ou de petit poids, patiente enceinte, etc<sup>53</sup>.

### **Bivalirudine**

Une nouvelle classe pharmacologique est apparue vers la fin des années 1990. Il s'agit des inhibiteurs directs de la thrombine. Parmi ces agents, seule la bivalirudine a fait l'objet d'études d'envergure à titre de traitement complémentaire à la revascularisation<sup>22</sup>. La bivalirudine possède certains avantages par rapport à l'héparine non fractionnée et aux HFPM. Notamment, elle a la capacité d'inactiver la thrombine à la fois sous ses formes libre et liée, contrairement aux héparines qui ne lient la thrombine que sous sa forme libre. Également, la bivalirudine ne se lie pas aux cellules endothéliales et aux protéines plasma-

tiques, ce qui rend son activité pharmacologique plus prévisible en fonction de la dose administrée. Enfin, elle ne cause pas de thrombocytopenie à l'héparine, ce qui en fait un choix intéressant pour les patients ayant présenté ce type de pathologie par le passé. Deux études mettant en scène la bivalirudine dans un contexte de revascularisation sont présentées ici, soit l'étude Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion 2 (HERO-2)<sup>54</sup> et l'étude Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events 2 (REPLACE-2)<sup>55,56</sup>.

L'étude HERO-2 comparait la bivalirudine (bolus 0,25 mg/kg, perfusion 0,5 mg/kg/h x 12 heures, puis 0,25 mg/kg/h x 36 heures) à l'héparine non fractionnée, toutes deux en combinaison avec la streptokinase, chez 17 073 patients avec IMÉST. Cette étude a obtenu une mortalité similaire à 30 jours entre les deux groupes (10,8 % c. 10,9 %, p=0,85). Une augmentation des saignements mineurs a été constatée dans le groupe bivalirudine (12,8 % c. 9,0 %, p<0,0001). Cependant, ce résultat va à l'encontre des résultats retrouvés dans la littérature et qui donnent l'avantage à la bivalirudine pour ce qui est des saignements. Également, l'incidence de saignements dans l'étude HERO-2, comparée à d'autres études, était relativement faible. À la suite de cette étude, la bivalirudine est devenue une solution de remplacement acceptable aux héparines lors de thrombocytopenie à l'héparine chez des patients recevant la streptokinase (IIaB).

L'étude REPLACE-2 comparait la bivalirudine (bolus 0,75 mg/kg, perfusion 1,75 mg/kg/h pour la durée de la procédure) et l'héparine non fractionnée combinée avec un inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa chez 6 010 patients subissant une ICP. Cette étude a obtenu une incidence similaire de décès, d'IDM ou de revascularisation entre les deux groupes dans les six mois suivant l'ICP (18,8 % c. 17,5 %, p=0,21). Également, l'incidence de saignements majeurs dans les 30 jours suivant l'ICP s'est révélée moindre dans le groupe bivalirudine (2,4 % c. 4,1 %, p<0,001). À la suite de cette étude, la bivalirudine est devenue une solution de remplacement acceptable à l'héparine non fractionnée lors de thrombocytopenie à l'héparine chez des patients devant subir une angioplastie. Son utilisation à grande échelle est limitée par le manque d'expérience lié à son utilisation et son coût élevé comparé au coût de l'héparine non fractionnée.

Pour toute correspondance :  
Julie Méthot, pharmacienne  
Département de pharmacie, Hôpital Laval  
2725, chemin Sainte-Foy  
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G5  
Téléphone: (418) 656-4590  
Télécopieur : (418) 656-4656  
Courriel : Julie.Methot@crhl.ulaval.ca

## Abstract

**Objective:** To discuss new therapeutic alternatives in the treatment of ST elevation myocardial infarction. To present the recent recommendations proposed by American and Canadian guidelines.

**Data source and study selection:** The American guidelines for the treatment of ST elevation myocardial infarction published in 2004 as well as those adapted by the Canadian working group were consulted. A Medline search spanning the period of January 2000 to April 2005 was conducted.

**Data Analysis:** Research with respect to the treatment of ST elevation myocardial infarction is currently expanding. Reperfusion therapy, including angioplasty or the administration of a thrombolytic agent, is the cornerstone of treatment and must be enacted as soon as possible after the onset of ischemia. Some studies support the use of platelet glycoprotein IIa/IIIb antagonists combined with reperfusion therapy in the treatment of ST elevation myocardial infarction. Acetylsalicylic acid, heparin, renin-angiotensin-aldosterone system drugs, beta-blockers as well as nitroglycerin comprise the standard treatment of ST elevation myocardial infarction. Some recent studies will further define the role of clopidogrel and bivalirudin in this patient population. In addition, early use of statins in the acute phase of ST elevation myocardial infarction improves patient prognosis.

**Conclusion:** The treatment of patients with ST elevation myocardial infarction has become increasingly complex in these last few years. Despite being in constant evolution, the treatment is still sub-optimal. In order to optimize the treatment of such patients, it is of primary importance that the pharmacist stays abreast of new studies and recommendations.

**Key words:** myocardial infarction, reperfusion, thrombolysis, angioplasty, antiplatelet agents, heparin, bivalirudin

## Références

1. Heart and Stroke Foundation of Canada. The Growing Burden of Heart Disease and Stroke in Canada 2003. 2003. Ottawa.
2. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361:847-58.
3. Jackevicius CA, Alter D, Cox J, Daly P, Goodman S, Filate W et coll. Acute treatment of myocardial infarction in Canada 1999-2002. *Can J Cardiol* 2005;21:145-52.
4. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M et coll. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
5. Armstrong PW, Bogaty P, Buller CE, Dorian P, O'Neill BJ. The 2004 ACC/AHA Guidelines : a perspective and adaptation for Canada by the Canadian Cardiovascular Society Working Group. *Can J Cardiol* 2004;20:1075-9.
6. Taillon I. Nouveautés et traitement actuel de l'infarctus du myocarde. *Pharmactuel* 1999;32:138-57.
7. Velianou JL, Al Suwaidi J, Mathew V. Optimizing the use of abciximab and intracoronary stents in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002;2:315-22.

8. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction : every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109:1223-5.
9. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction : A meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-92.
10. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction : is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824-6.
11. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
12. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR, Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction : is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA* 2005;293:979-86.
13. Holper EM, Giugliano RP, Antman EM. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute ST segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1999;10:567-73.
14. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;85:13-8.
15. Gibson CM. A union in reperfusion : the concept of facilitated percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1497-9.
16. Beck CA, Eisenberg MJ, Pilote L. Invasive versus noninvasive management of ST-elevation acute myocardial infarction : a review of clinical trials and observational studies. *Am Heart J* 2005;149:194-9.
17. Schweiger MJ, Cannon CP, Murphy SA, Gibson CM, Cook JR, Giugliano RP et coll. Early coronary intervention following pharmacologic therapy for acute myocardial infarction (the combined TIMI 10B-TIMI 14 experience). *Am J Cardiol* 2001;88:831-6.
18. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL, Bode C, Betriu A et coll. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction : results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1489-96.
19. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy for Acute Myocardial Infarction study (ASSENT 4). <http://www.theheart.org> (site visité le 26 avril 2005).
20. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, Brodie B, Herrmann H, Montalescot G et coll. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention : design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J* 2004;147:E16.
21. Di Mario C, Bolognese L, Maillard L, Dudek D, Gambarati G, Manari A et coll. Combined Abciximab RE-teplase Stent Study in acute myocardial infarction (CARESS in AMI). *Am Heart J* 2004;148:378-85.
22. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : 2004.
23. Sabatine MS, Jang IK. The use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2000;109:224-37.
24. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tchong JE, Neumann FJ et coll. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction : a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759-65.
25. Brenner SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA et coll. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734-41.
26. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ et coll. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
27. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P et coll. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.
28. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J et coll. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:915-21.
29. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F et coll. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1879-85.
30. Petronio AS, Musumeci G, Limbruno U, De Carlo M, Baglini R, Paterni G et coll. Abciximab improves 6-month clinical outcome after rescue coronary angioplasty. *Am Heart J* 2002;143:334-41.
31. Zorman S, Zorman D, Noc M. Effects of abciximab pretreatment in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002;90:533-6.
32. Petronio AS, Rovai D, Musumeci G, Baglini R, Nardi C, Limbruno U et coll. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2003;24:67-76.
33. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction : a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:362-6.

**Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde :** Il faut individualiser la posologie d'ALTACE (ramipril). Au moment de commencer le traitement, il faut tenir compte des médicaments que prend déjà le patient et de sa tension artérielle avant le traitement. On doit entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale, généralement en milieu hospitalier, de 3 à 10 jours après un infarctus aigu du myocarde, si le patient est stable sur le plan hémodynamique et qu'il présente des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. On recommande de commencer le traitement par une posologie de 2,5 mg d'ALTACE, 2 fois par jour, soit une prise le matin et une le soir. Si le patient tolère bien cette posologie, on peut l'augmenter en la doublant tous les 1 à 3 jours, selon la réaction du patient. La dose quotidienne maximale d'ALTACE ne devrait pas dépasser 5 mg, 2 fois par jour. Après avoir administré la première dose d'ALTACE, on doit surveiller le patient pendant au moins deux heures et ensuite jusqu'à ce que la tension artérielle soit demeurée stable pendant au moins une heure. Si cette posologie entraîne de l'hypotension chez le patient, on recommande de diminuer la dose à 1,25 mg, 2 fois par jour, lorsque l'hypotension aura été traitée adéquatement (voir la section MISES EN GARDE – Hypotension). Les patients qui ont connu un déficit sodique ou hydrique et ceux qui ont reçu des diurétiques présentent un risque accru d'hypotension (voir la section MISES EN GARDE – Hypotension). On peut observer une chute excessive de la tension artérielle, surtout dans les cas suivants : après l'administration de la première dose d'ALTACE lors de chaque ajustement posologique, après chaque première augmentation de la dose d'ALTACE, après l'administration de la première dose d'un traitement concomitant avec un diurétique ou après avoir augmenté la dose d'un diurétique administré en association. Si la situation le permet, la dose de tout traitement concomitant avec un diurétique devrait être réduite, ce qui peut diminuer le risque d'hypotension (voir la section PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses). Chez ces patients, il faut envisager la diminution de la dose de départ jusqu'à 1,25 mg d'ALTACE.

**Utilisation en présence d'une dysfonction rénale :** Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine entre 20 et 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle), on recommande généralement de commencer le traitement par une posologie de 1,25 mg d'ALTACE, une fois par jour. On peut augmenter cette dose avec prudence jusqu'à 1,25 mg d'ALTACE, 2 fois par jour, selon la réaction du patient sur le plan clinique et sa tolérance. Les données dont on dispose sur l'utilisation du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale grave sont insuffisantes (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et métabolisme, et PRÉCAUTIONS – En présence d'une dysfonction rénale).

**Utilisation en présence d'une dysfonction hépatique :** Les données dont on dispose sur l'utilisation du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une dysfonction hépatique sont insuffisantes. Il faut donc réduire la dose et exercer une étroite surveillance de ces patients (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et métabolisme, et PRÉCAUTIONS – En présence d'une dysfonction hépatique).

**Prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires :** La dose initiale recommandée est de 2,5 mg d'ALTACE, 1 fois par jour. Cette dose doit être augmentée graduellement, selon la tolérabilité. Il est recommandé de doubler la dose après 1 semaine de traitement, puis de la faire passer à 10 mg après 3 autres semaines de traitement. La dose d'entretien habituelle est de 10 mg par jour (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). Pour les groupes présentant un risque particulier, comme les patients atteints d'une dysfonction rénale ou hépatique, ou présentant un risque accru d'hypotension (patients avec un déficit hydrique ou sodique, patients traités par un diurétique), suivre les recommandations posologiques données précédemment (voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

#### FORME POSOLOGIQUE

##### a) Composition

Les capsules d'ALTACE (ramipril) dosées à 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg contiennent respectivement 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg de ramipril, l'ingrédient actif. Composition qualitative des capsules d'ALTACE, quelle que soit leur teneur en principe actif : ramipril, amidon pré-gélatiné (comme diluant, lubrifiant et agent désintégrant) et enveloppes de gélatine vides. Pour toutes les teneurs d'ALTACE, les enveloppes de gélatine vides sont composées de gélatine, mais les colorants sont spécifiques à chaque teneur (voir ci-dessous).

TENEUR EN PRINCIPE ACTIF	COUVERCLE DE LA CAPSULE	FOND DE LA CAPSULE
1,25 mg	Oxyde de fer jaune Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
2,5 mg	Oxyde de fer jaune AD&C rouge n° 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
5,0 mg	AD&C bleu n° 2 AD&C rouge n° 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
10,0 mg	AD&C bleu n° 2 AD&C rouge n° 3 Oxyde de fer noir Dioxyde de titane	Dioxyde de titane

##### b) Recommandations concernant la stabilité et la conservation du produit

Conservier ALTACE (ramipril) dans son contenant d'origine, à une température ambiante inférieure à 25 °C, et pas au-delà de la date de péremption indiquée sur le contenant. **PRÉSENTATION :** ALTACE (ramipril) est offert en capsules de gélatine dure de calibre n° 4 : 1,25 mg (fond blanc opaque et jaune), 2,5 mg (fond blanc opaque et orange), 5,0 mg (fond blanc opaque et rouge), 10,0 mg (fond blanc opaque et bleu). Les capsules ALTACE de 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg sont conditionnées en boîtes de 30 capsules (2 plaquettes alvéolées de 15 capsules chacune). Flacons de 100 capsules et de 500 capsules également disponibles.

Monographie du produit disponible sur demande.

**Références :** 1. Monographie d'ALTACE. 2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE) Trial. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.

© Marque déposée du groupe Aventis, utilisée sous licence par  
Aventis Pharma Inc., Laval (Québec) H7L 4A8.



50069717

34. Lincoff AM, Califf RM, Van de WF, Willerson JT, White HD, Armstrong PW et coll. Mortality at 1 year with combination platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition and reduced-dose fibrinolytic therapy vs conventional fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction : GUSTO V randomized trial. *JAMA* 2002;288:2130-5.
35. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin : the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.
36. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Circulation* 2000;101:2788-94.
37. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS et coll. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis : results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999;99:2720-32.
38. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, Westorp JC, Hamer B, Bassand JP et coll. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction : results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002;105:1642-9.
39. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, Dotzer F, Dirschinger J, Schmitt C et coll. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:947-54.
40. Brener SJ, Zeymer U, Adgey AA, Vrobel TR, Ellis SG, Neuhaus KL et coll. Eptifibatid and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction : the integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction (INTRO AMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:377-86.
41. Giugliano RP, Roe MT, Harrington RA, Gibson CM, Zeymer U, Van de WF et coll. Combination reperfusion therapy with eptifibatid and reduced-dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction : results of the integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) Phase II Angiographic Trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1251-60.
42. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.
43. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
44. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
45. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F et coll. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002;106:1622-6.
46. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C et coll. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention : a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
47. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P et coll. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
48. Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial / Chinese Cardiac Study 2 (COMMIT/CCS-2). [http://www.ctsu.ox.ac.uk/~ccs2/live/content/presentations/slideshow/COMMIT\\_ACC\\_clop\\_final.ppt](http://www.ctsu.ox.ac.uk/~ccs2/live/content/presentations/slideshow/COMMIT_ACC_clop_final.ppt) (site visité le 26 avril 2005).
49. Theroux P, Welsh RC. Meta-analysis of randomized trials comparing enoxaparin versus unfractionated heparin as adjunctive therapy to fibrinolysis in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:860-4.
50. Rabah MM, Premmereur J, Graham M, Fareed J, Hoppensteadt DA, Grines LL et coll. Usefulness of intravenous enoxaparin for percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;84:1391-5.
51. Bhatt DL, Lee BI, Casterella PJ, Pulsipher M, Rogers M, Cohen M et coll. Safety of concomitant therapy with eptifibatid and enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention : results of the Coronary Revascularization Using Integrilin and Single bolus Enoxaparin Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:20-5.
52. Mueller RL. First-generation agents : aspirin, heparin and coumarins. *Best Prac Res Clin Haematol* 2004;17:23-53.
53. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(suppl 3):188-203.
54. White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction : the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-63.
55. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD et coll. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention : REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853-63.
56. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD et coll. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization : REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004;292:696-703.

## Utilisation de l'aprépitant pour les nausées et les vomissements réfractaires secondaires à la chimiothérapie chez une adolescente

Geneviève Ouellet, Roxane Therrien

### Résumé

**Objectif :** Présenter un cas d'utilisation de l'aprépitant.

**Résumé du cas :** Il s'agit d'une patiente de 15 ans atteinte d'un ostéosarcome et traitée par chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine. La patiente a éprouvé, lors de ses premiers cycles de traitement, des nausées et des vomissements aigus et retardés très importants, réfractaires aux antiémétiques habituels. Un essai à l'aprépitant a été tenté. Ce médicament n'étant pas commercialisé au Canada, il a dû être obtenu par le biais du Programme d'accès spécial aux médicaments (PAS) de Santé Canada. L'aprépitant a amélioré de façon significative le contrôle des nausées et des vomissements chez cette patiente.

**Discussion :** L'aprépitant est un antagoniste des récepteurs de la neurokinine-1 (NK-1). Il est administré par voie orale en combinaison avec les antinauséux conventionnels, incluant les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. Plusieurs régimes ont été testés post-cisplatine, démontrant tous une meilleure efficacité dans la prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés, comparativement à la thérapie standard seule.

**Conclusion :** L'aprépitant est un antiémétique qui semble prometteur, particulièrement dans le traitement des nausées et des vomissements retardés. Toutefois, certaines questions doivent encore être élucidées par des études cliniques, surtout chez les enfants et les adolescents.

**Mots clés :** apnépitant, antiémétique, substance P, antagoniste récepteur NK1, cisplatine

### Présentation du cas

AB est une patiente de 15 ans, sans histoire médicale antérieure particulière, qui a été diagnostiquée d'un ostéosarcome du fémur gauche non métastatique. Elle a été traitée initialement selon le protocole POG 9754, suivi du protocole AOST 0331 en raison d'une réponse histologique défavorable au traitement initial. Le tableau I présente la chimiothérapie reçue par la patiente jusqu'à ce jour. Il s'agit d'une chimiothérapie très intensive incluant du cisplatine à haute dose ( $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ ).

Dès le premier cycle de chimiothérapie, la patiente a été extrêmement nauséuse, avec plusieurs vomissements pendant le traitement ainsi que plusieurs jours après celui-ci, et ce, malgré l'utilisation des antiémétiques habituels. Le tableau I présente les antiémétiques utilisés lors de chaque cycle de chimiothérapie. Il est à noter qu'il s'agit des traitements prescrits au début de chaque cycle, et certains ajustements peuvent avoir été faits par la suite, qui n'ont pas été notés ici par souci de synthèse.

Au cours des cycles subséquents, de nombreux essais ont été faits pour tenter d'améliorer le contrôle des nausées et des vomissements. L'ajout de la prochlorpérazine semblait avoir apporté un meilleur contrôle des vomissements sans toutefois soulager les nausées, qui étaient toujours très présentes. Les effets secondaires de la prochlorpérazine (étourdissements et somnolence) ont mis un terme à son utilisation. L'ajout de la nabilone s'est révélé peu efficace. Par contre, l'utilisation de cette molécule a tout de même été poursuivie faute de médicament plus efficace. À la semaine 1 du 2<sup>e</sup> protocole, la patiente ne voulait plus recevoir la nabilone en raison des effets indésirables et du faible bénéfice ressenti. De la somnolence et des étourdissements ont aussi été ressentis par la patiente avec le dimenhydrinate ainsi qu'avec la combinaison métoprolol/diphényhydramine, qui furent aussi cessés. Le lorazépam, utilisé de façon régulière, semblait être la meilleure approche, la composante d'anxiété étant très présente chez cette patiente.

Les hospitalisations pour chimiothérapie se prolongeaient souvent au-delà de la date prévue de congé en raison des nausées et des vomissements allant jusqu'à empêcher l'alimentation. De l'alimentation parentérale a été prescrite à une reprise, et la patiente a été mise sous gavages nocturnes. La patiente a dû également être hospitalisée pour de la déshydratation importante secondaire à des nausées et à des vomissements à la suite d'un cycle de doxorubicine/cisplatine. À la suite de cette hospitalisation, l'équipe traitante a décidé d'entreprendre des démarches auprès du PAS pour obtenir l'apnépitant.

*Geneviève Ouellet, B. Pharm, M. Sc., est pharmacienne au CHU Mère-Enfant Sainte-Justine.*

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

**Tableau I :** Informations sur la chimiothérapie, les antiémétiques et les nausées et vomissements de A.B.

Protocole	Semaine de tx	Agents utilisés	Potentiel émétisant <sup>1</sup>	Antiémétiques utilisés	Nausées	Vomissements	Nausées et vomissements retardés	Commentaires	
POG 9754	1	<b>Doxorubicine</b> 37,5 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs <b>Cisplatine</b> 60 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs	5	Ond, Dex, Mét, Dip, Lor, Dim	+++	+++ (ad 1 sem post-cisplatine)	+++	Aucun apport PO toléré Hospitalisation prolongée (8 jours supp.)	
	4	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	Gra, Dex, Lor, Pro, Nab	+	0	0		
	5	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	Gra, Dex, Lor, Pro, Nab	+	0	0	Nausées et vomissements anticipatoires	
	6	<b>Doxorubicine</b> 37,5 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs  <b>Cisplatine</b> 60 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs	5	Ond, Dex, Lor, Mét, Nab	+++	+++	+++	Perte de poids de 10 % depuis semaine 1 Hospitalisée 1 semaine après congé pour déshydratation à la suite de nausées et de vomissements retardés incœrcibles	
	9	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	Ond, Dex, Lor, Pro, Nab	+++	0	0	Nausées anticipatoires	
	10	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	Ond, Dex, Lor, Pro, Nab	+++	0	0		
	11	CHIRURGIE							
	13	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	Gra, Lor, Mét, Nab, Dim	+	+	+	Pas de dexaméthasone, car installation prothèse Nausées anticipatoires Difficultés alimentaires, HAIV	
	14	<b>Doxorubicine</b> 37,5 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs <b>Cisplatine</b> 60 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs	5	<b>* Aprépitant *</b> Gra, Dex, Lor, Nab, Dim	+	0	0	Moments sans nausées	
	AOST 0331	1	<b>Étoposides</b> 100 mg/m <sup>2</sup> x 5 jrs  <b>Ifosfamide</b> 2,8 mg/m <sup>2</sup> x 5 jrs	4	<b>* Aprépitant *</b> Gra, Dex, Lor, Mét	+	+	+++	Hospitalisée 3 jours supplémentaires en raison de nausées et de vomissements
		4	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	<b>* Aprépitant *</b> Ond, Dex, Lor, Mét, Dip	+	0	0	
5		<b>Doxorubicine</b> 37,5 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs <b>Ifosfamide</b> 3 g/m <sup>2</sup> x 3 jrs	5	<b>* Aprépitant *</b> Ond, Dex, Lor, Mét, Dip	+	+	0	Moments sans nausées	
8		<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	<b>* Aprépitant *</b> Ond, Dex, Lor, Mét, Dip	+	0	0		
9		<b>Étoposide</b> 100 mg/m <sup>2</sup> x 5 jrs  <b>Ifosfamide</b> 2,8 mg/m <sup>2</sup> x 5 jrs	4	<b>* Aprépitant *</b> Ond, Dex, Lor, Mét, Dip	+	+	0	Nausées anticipatoires Moments sans nausées	
12		<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	<b>* Aprépitant *</b> Ond, Dex, Lor, Mét, Dip	+	0	0	Nausées anticipatoires	

**Tableau I :** Informations sur la chimiothérapie, les antiémétiques et les nausées et vomissements de A.B. (suite)

Protocole	Semaine de tx	Agents utilisés	Potentiel émétisant <sup>1</sup>	Antiémétiques utilisés	Nausées	Vomissements	Nausées et vomissements retardés	Commentaires
	13	<b>Doxorubicine</b> 37,5 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs	5	* <b>Aprépitant</b> *	+	0	0	Moments sans nausées
		<b>Cisplatine</b> 60 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs						On, Dex, Lor, Mét, Dip
	16	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	* <b>Aprépitant</b> * Ond, Dex, Lor, Mét	+	Nausées légères	0	Nausées et vomissements anticipatoires
	17	<b>Étoposide</b> 100 mg/m <sup>2</sup> x 4 jrs	4	* <b>Aprépitant</b> * Ond, Dex, Lor	+	+	+++	Nausées et vomissements anticipatoires Moments sans nausées
(doses diminuées de 20 % en raison de neutropénie prolongée)		<b>Ifosfamide</b> 2,8 mg/m <sup>2</sup> x 4 jrs						Hospitalisation prolongée (9 jours supp.)
	20	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	Ond, Dex, Lor	++	++	+++	Nausées anticipatoires

Dex = dexaméthasone 10 mg IV pré chimio puis q6h prn ou régulier (5 mg si avec aprépitant)

Dim = dimenhydrinate 50 mg IV q6h prn

Dip = diphenhydramine 25 mg IV q6 heures prn ou régulier avec métoprolol et prochlorpérazine

Gra = granisétron 2 mg IV q4h rég (max:2)

Lor = lorazépam 0,5 à 1 mg IV q6h prn ou régulier

Mét = métoprolol 50 mg IV q6 heures prn ou régulier

Nab = nabilone 0,5 à 1 mg PO die

Ond = ondansétron 8 mg IV q4h rég (max:3)

Pro = prochlorpérazine 5 mg pré et q6h prn

L'aprépitant a été introduit à la 14<sup>e</sup> semaine de traitement pour un cycle de deux jours de doxorubicine/cisplatine. Il a été administré à raison de 125 mg PO la première journée de chimiothérapie et de 80 mg PO les deuxième et troisième journées. Même si l'aprépitant est officiellement indiqué seulement pour les cycles de chimiothérapie incluant le cisplatine, considérant la gravité des nausées et des vomissements expérimentés par cette patiente, il a été décidé de l'utiliser pour tous les autres cycles.

### Analyse du cas

L'évaluation de l'efficacité de l'aprépitant chez cette patiente est extrêmement complexe, car plusieurs facteurs ont pu influencer les nausées et les vomissements. Premièrement, la composante psychologique chez cette patiente anxieuse était très forte, ce qui a pu jouer un rôle prépondérant dans l'intensité et la durée des nausées et des vomissements. Deuxièmement, cette patiente était extrêmement sensible aux effets secondaires de tous les médicaments. En effet, elle était très nauséuse non seulement à la chimiothérapie, mais aussi aux opiacés et à certains antibiotiques. Troisièmement, plusieurs changements ont été faits dans la médication antiémétique d'un cycle à l'autre, ce qui rend difficile l'évaluation de l'efficacité de chacun. Tous ces facteurs doivent être considérés lorsqu'on évalue l'efficacité de l'aprépitant dans l'étude de ce cas.

L'ajout de l'aprépitant a permis de réduire les nausées et les vomissements, et ce, de façon significative, particulièrement pour les cycles de doxorubicine/cisplatine et les cycles de doxorubicine/ifosfamide. Pendant cette chimiothérapie et immédiatement après, il n'y avait aucun vomissement et les nausées étaient beaucoup plus légères, sans aucun symptôme à certaines périodes, ce qui n'était jamais arrivé auparavant. Il n'y a eu aucun vomissement et aucune nausée ou vomissement retardé pour la plupart de ces cycles. Par contre, pour les cycles d'étoposide/ifosfamide, le contrôle des nausées et des vomissements semble avoir été beaucoup moins efficace. Les trois premiers jours se sont bien déroulés (les jours d'aprépitant) avec nausées légères occasionnelles, mais par la suite les nausées se sont intensifiées avec des vomissements, qui se sont poursuivis pendant quelques jours. Il est intéressant de noter qu'il s'agissait de cycles de cinq jours plutôt que de deux ou trois jours alors que l'aprépitant a été étudié seulement avec le cisplatine, administré en une seule journée (voir tableau II).

Pour les cycles de méthotrexate à haute dose, le contrôle des nausées semblait faiblement amélioré, et il n'y a eu aucun vomissement. Le contrôle des nausées et des vomissements était beaucoup moins problématique lors de l'administration de ce médicament que pour les autres cycles. Il est à noter que pour le dernier méthotrexate

**Tableau II : Études cliniques réalisées avec l'aprépitant par voie orale**

ÉTUDE	TYPE D'ÉTUDE	OBJECTIF	POPULATION	RÉGIME	RÉSULTATS	COMMENTAIRE
Chawla et coll. 2003 <sup>s</sup>	Randomisée multicentrique en double-aveugle contre placebo	Définir le régime posologique optimal pour la dose orale ajoutée au traitement standard sur période de 120 heures	n=583 >18 ans tumeurs solides patients naïfs au cisplatine cisplatine $\geq 70$ mg/m <sup>2</sup> en 1 jour	<b>TX STANDARD</b> J1 : O 32 mg IV DIE D 20 mg PO DIE J2-5 : D 8 mg PO DIE <b>TX APRÉPITANT 1*</b> J1 : A 375 mg PO DIE O 32 mg IV DIE D 20 mg PO DIE J2-5 : A 250 mg PO DIE D 8 mg PO DIE <b>TX APRÉPITANT 2</b> J1 : A 125 mg PO DIE O 32 mg IV DIE D 20 mg PO DIE J2-5 : A 80 mg PO DIE D 8 mg PO DIE	<b>Réponse complète Jr 1-5</b> Tx standard : 43,7 % Tx aprépitant 1 (40/25) : 58,8 % Tx aprépitant 2 : 71 % P<0,05 <b>Réponse complète Jr 1</b> Tx standard : 71,4 % Tx aprépitant 1 : 75,6 % Tx aprépitant 2 : 83,2 % P<0,05 <b>Réponse complète Jr 2-5</b> Tx standard : 45,2 % Tx aprépitant 1 : 63,9 % Tx aprépitant 2 : 72,7 % P<0,01	* Le régime du tx aprépitant 1 a été changé de 375/250 mg à 40/25 mg en cours d'étude. Les résultats ont été évalués pour les pts avec la dose de 40/25 mg seulement (n = 120).
Poli-Bigelli et coll. 2003 <sup>r</sup>	Randomisée multicentrique en double-aveugle contre placebo	Évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'aprépitant ajouté au traitement standard sur période de 120 heures	n = 569 >18 ans tumeurs solides patients naïfs au cisplatine cisplatine $\geq 70$ mg/m <sup>2</sup> en 1 jour	<b>TX STANDARD</b> J1 : O 32 mg IV DIE D 20 mg PO DIE J2-3 : D 8 mg PO BID J4 : D 8 mg PO DIE <b>TX APRÉPITANT</b> J1 : A 125 mg PO DIE O 32 mg IV DIE D 12 mg PO DIE J2-3 : A 80 mg PO DIE D 8 mg PO DIE J4 : D 8 mg PO DIE	<b>Réponse complète Jr 1-5</b> Tx standard : 43,3 % Tx aprépitant : 62,7 % P<0,001 <b>Réponse complète Jr 1</b> Tx standard : 68,4 % Tx aprépitant : 82,8 % P<0,001 <b>Réponse complète Jr 2-5</b> Tx standard : 46,8 % Tx aprépitant : 67,7 % P<0,001	
Hesketh et coll. 2003 <sup>r</sup>	Randomisée multicentrique en double-aveugle contre placebo	Évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'aprépitant ajouté au traitement standard sur période de 120 heures	n = 530 >18 ans tumeurs solides patients naïfs au cisplatine cisplatine $\geq 70$ mg/m <sup>2</sup> en 1 jour	<b>TX STANDARD</b> J1 : O 32 mg IV DIE D 20 mg PO DIE J2-3 : D 8 mg PO BID J4 : D 8 mg PO DIE <b>TX APRÉPITANT</b> J1 : A 125 mg PO DIE O 32 mg IV DIE D 12 mg PO DIE J2-3 : A 80 mg PO DIE D 8 mg PO DIE J4 : D 8 mg PO DIE	<b>Réponse complète Jr 1-5</b> Tx standard : 52,3 % Tx aprépitant : 72,7 % P<0,001 <b>Réponse complète Jr 1</b> Tx standard : 78,1 % Tx aprépitant : 89,2 % P<0,001 <b>Réponse complète Jr 2-5</b> Tx standard : 55,8 % Tx aprépitant : 75,4 % P<0,001	
De Wit et coll. 2003 <sup>r</sup>	Randomisée multicentrique en double-aveugle contre placebo	Évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'aprépitant ajouté au traitement standard sur période de 120 heures pour 6 cycles de chimio avec cisplatin	n = 198 >18 ans tumeurs solides patients naïfs au cisplatine cisplatine $\geq 70$ mg/m <sup>2</sup> en 1 jour	<b>TX STANDARD</b> J1 : O 32 mg IV DIE D 20 mg PO DIE J2-5 : D 8 mg PO DIE <b>TX APRÉPITANT 1</b> J1 : A 375 mg PO DIE O 32 mg IV DIE D 12 mg PO DIE J2-5 : A 250 mg PO DIE D 8 mg PO DIE <b>TX APRÉPITANT 2</b> J1 : A 125 mg PO DIE O 32 mg IV DIE D 12 mg PO DIE J2-5 : A 80 mg PO DIE D 8 mg PO DIE	<b>Réponse complète cycle 1</b> Tx standard : 49 % TX 2 : 64 % P<0,05 <b>Réponse complète cycle 6</b> Tx standard : 34 % TX 2 : 59 % P<0,05	Tx aprépitant 1 a été interrompu en raison de nouvelles données montrant que des doses aussi élevées n'étaient pas nécessaires pour occuper à 90 % les récepteurs NK1.

Réponse complète = absence de vomissement ou de thérapie de sauvetage pour toute la durée d'observation (120 heures post-cisplatine)

Jr 1 = représente la phase aiguë des nausées et vomissements post-cisplatine - Jr 2-5 = représente la phase retardée des nausées et vomissements post-cisplatine

A = aprépitant, D= dexaméthasone, O = ondansétron, G = granisétron

(semaine 20), la patiente n'a pas reçu d'aprépitant. Cela est dû au fait que Santé Canada avisait les centres hospitaliers qu'il ne fournirait plus l'aprépitant par le biais du PAS.

La patiente ne semble pas avoir subi d'effets indésirables notables avec l'aprépitant. Cependant, plusieurs effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec ce médicament sont difficilement évaluables, car elle recevait en même temps plusieurs autres médicaments susceptibles de causer ces mêmes effets (ex. : somnolence, fatigue...).

## Discussion

L'aprépitant est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs de la NK-1; il est le seul produit actuellement commercialisé dans cette nouvelle classe pharmacologique<sup>3,6,8-10</sup>. Cet agent est indiqué chez l'adulte en combinaison avec la thérapie standard pour la prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés induits par la chimiothérapie hautement émétisante. Il s'administre par voie orale à raison d'une dose de 125 mg une heure avant la chimiothérapie du jour 1, suivie de deux doses de 80 mg données une fois par jour le matin des jours 2 et 3<sup>4,9</sup>.

## Mécanisme d'action et pharmacocinétique

La substance P, une tachykinine (ou neurokinine), se retrouve abondamment dans les neurones des systèmes nerveux périphérique et central<sup>11,12</sup>. Lorsque cette substance est libérée à la suite d'un stimulus, elle se lie à un récepteur spécifique, le NK-1. La substance P est impliquée dans la pathophysiologie de plusieurs conditions comme la dépression, la douleur, l'asthme, la schizophrénie, l'anxiété et la migraine, mais aussi les nausées et les vomissements, particulièrement dans la phase retardée post-chimiothérapie<sup>4,11,13</sup>. L'aprépitant antagonise les effets de la substance P en se liant sélectivement et avec une haute affinité au récepteur de la NK-1<sup>7,12</sup>.

Du point de vue pharmacocinétique, l'aprépitant a une bonne absorption orale (60-65 %). Les capsules peuvent être prises avec ou sans nourriture. Le volume de distribution est très large, soit de 70 litres à l'équilibre, et la liaison protéique est élevée (95 %). Il n'y a pas d'ajustement nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique lorsque la dose est légère à modérée. Il n'y a pas de données en cas d'insuffisance aiguë<sup>4,9,13</sup>.

## Tolérance

L'aprépitant en combinaison avec la thérapie standard est généralement bien toléré. L'asthénie et la fatigue sont les effets indésirables les plus fréquents, survenus plus souvent dans les groupes aprepitant en combinaison avec la thérapie standard que dans les groupes thérapie standard seule (17,2 c. 9,5 %<sup>3</sup>; 18,4 c. 14,0 %<sup>7</sup>; 20 c. 17 %<sup>8</sup>). Les autres effets indésirables qui sont survenus dans une proportion de plus de 10 % sont l'anorexie, la constipation, la diarrhée, les nausées et les hoquets<sup>4,8</sup>.

## Interactions médicamenteuses

L'aprépitant est un substrat du CYP 3A4. Il agit comme un inhibiteur du CYP 3A4 lorsqu'il est prescrit pendant

trois jours, mais il est considéré comme un inducteur de CYP 3A4 et 2C9 lorsqu'il est administré pendant plus de 14 jours. Son métabolisme est ainsi très complexe avec, en conséquence, un potentiel élevé d'interaction avec plusieurs médicaments, notamment les antinéoplasiques<sup>9</sup>. Pour le moment, il n'y a pas de conduite clinique clairement établie pour ajuster les doses d'antineoplasiques. L'activité de certains médicaments est inhibée, alors que pour d'autres, elle est potentialisée. Tout médicament inducteur, inhibiteur ou métabolisé par le CYP 3A4 ou le 2C9 devrait être utilisé avec précaution en concomitance avec l'aprépitant<sup>4,9,14,10,15</sup>.

Une interaction à surveiller plus particulièrement est l'usage concomitant de dexaméthasone avec l'aprépitant puisqu'ils sont utilisés tous les deux dans le régime anti-émétisant. McCrea et coll.<sup>10</sup> ont démontré une augmentation de l'aire sous la courbe de la dexaméthasone de 2,2 fois lorsqu'elle est prise par voie orale en combinaison avec l'aprépitant. Il est donc recommandé de réduire la dose de dexaméthasone de 50 % lorsqu'elle est administrée par cette voie<sup>4,7,10</sup>. Quant à la dexaméthasone par voie intraveineuse, une réduction de dose pourrait aussi être considérée, mais aucune donnée n'est disponible quant à la diminution recommandée<sup>9</sup>. En clinique, cette interaction s'est manifestée par une augmentation de l'incidence d'infections importantes ou de neutropénie fébrile dans les groupes recevant l'aprépitant<sup>4,7,8,10</sup>.

## Efficacité clinique et place de l'aprépitant dans la thérapie

Combiné à la thérapie standard, l'aprépitant a démontré une meilleure efficacité dans la prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés post-cisplatine que la thérapie standard seule. Le tableau II présente les principales études cliniques avec l'aprépitant administré par voie orale.

Comme il a été observé dans les études de Campos, Hesketh et Poli-Bigelli<sup>3,7</sup>, pour les nausées et les vomissements aigus, l'efficacité de l'aprépitant est similaire aux antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. Cependant, celui-ci démontre une efficacité supérieure à celle des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> dans la phase retardée des nausées et des vomissements. Ceci est un avancement thérapeutique important dans le contexte où le contrôle des nausées et des vomissements retardés est le plus souvent inadéquat. Ces études ont permis de mieux comprendre l'implication des différents neurotransmetteurs dans les nausées et les vomissements secondaires à la chimiothérapie. La phase aiguë de ces effets se diviserait en deux : une phase aiguë (0-8 h) où la sérotonine est la substance la plus impliquée et une phase aiguë retardée (8-24 h) où l'effet de la substance P prédomine, ce qui explique l'efficacité de l'aprépitant au cours de cette phase. Dans la phase retardée des nausées et vomissements, on remarque la même implication de la substance P que dans la phase aiguë retardée<sup>1,2,12</sup>.

À la suite des résultats obtenus par les études de Hesketh et Poli-Bigelli<sup>3,7</sup>, de Wit<sup>2</sup> a voulu vérifier si l'efficacité de l'aprépitant en combinaison avec la thérapie

standard pourrait être soutenue pendant plusieurs cycles de chimiothérapie à base de cisplatine. Les résultats de l'étude étaient positivement concluants, comme le montre le tableau II. Outre la supériorité de la combinaison aprépitant et thérapie standard, il a aussi été démontré qu'une utilisation de trois jours comparativement à cinq jours n'apportait pas de bénéfice supplémentaire pour des cycles de cisplatine d'un jour<sup>3,8</sup>.

## Conclusion

L'aprépitant n'est présentement pas commercialisé au Canada. Auparavant, il pouvait être obtenu par le biais du PAS, mais récemment Santé Canada a refusé toute demande subséquente pour fournir le médicament. La commercialisation canadienne est actuellement en suspens, Santé Canada exigeant des données supplémentaires sur le produit. En effet, plusieurs questions sont encore sans réponse en ce qui concerne l'aprépitant. Quelle est son efficacité pour des cycles de cisplatine administré pendant plus d'un jour? Quelle est son efficacité pour des chimiothérapies hautement émétisantes autres que le cisplatine? Quel est l'impact clinique des interactions médicamenteuses avec la chimiothérapie? Comment monitorer et gérer les interactions médicamenteuses avec les autres médicaments? D'autres études devront répondre à ces questions. Vu son utilité et le peu d'outils disponibles contre les nausées et les vomissements retardés, son avenir semble toutefois très prometteur.

Pour toute correspondance :  
Geneviève Ouellet  
Département de pharmacie  
CHU Mère-Enfant Sainte-Justine  
3175, côte-Sainte-Catherine  
Montréal (Québec) H3T 1C5  
Téléphone : (514) 345-4865  
Courriel : genevieve.ouellet.hsj@ssss.gouv.qc.ca

## Références

1. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, Carracedo C, Poli S, Vogel C et coll. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol* 2001;19:1759-67.
2. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Carides G, Elmer M et coll. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:4105-11.
3. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R et coll. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting : a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4112-9.
4. Dando TM, Perry CM. Aprepitant : a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2004;64:777-94.
5. Dupuis LL, Nathan PC. Options for the prevention and management of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Paediatr Drugs* 2003;5:597-613.
6. Sharma R, Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. *Lancet Oncol* 2005;6:93-102.
7. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Ma GJ, Heldridge K, Hipple A et coll. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;97:3090-8.
8. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME et coll. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003;97:2290-300.
9. Massaro AM, Lenz KL. Aprepitant : a novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Pharmacother* 2005;39:77-85.
10. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL et coll. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:17-24.
11. Tavorath R, Hesketh PJ. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. *Drugs* 1996;52:639-48.
12. Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R et coll. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer* 2003;39:1074-80.
13. DeVane CL. Substance P : a new era, a new role. *Pharmacotherapy* 2001;21:1061-9.
14. Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, Petty KJ, Gargano C, Bradstreet TE et coll. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J Clin Pharmacol* 2004;44:215-23.
15. Blum RA, Majumdar A, McCrea J, Busillo J, Orlovski LH, Panebianco D et coll. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther* 2003;25:1407-19.
16. Hesketh PJ. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens : relevance to clinical practice. *Oncologist* 1999;4:191-6.

## Abstract

**Objective:** To report the use of aprepitant in a case.

**Case Summary:** A 15 year old patient with osteosarcoma was treated with highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. The patient suffered severe acute and delayed nausea and vomiting, which were refractory to standard anti-emetic medication. Aprepitant was administered in this patient. Since this medication is not commercially available in Canada, it was obtained through the Health Canada Special Access Programme. Aprepitant significantly improved the control of nausea and vomiting in this patient.

**Discussion:** Aprepitant is a neurokinin-1 receptor antagonist (NK1). It is administered orally in combination with standard anti-emetics, including the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. Many schedules have been evaluated post-cisplatin administration and improved efficacy in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting has been demonstrated, as compared to standard therapy.

**Conclusion:** Aprepitant is a promising anti-emetic, particularly in the treatment of delayed nausea and vomiting. Nonetheless, many questions remain to be answered with further clinical trials, especially in children and adolescents.

**Key Words:** aprepitant, anti-emetics, substance P, NK-1 receptor antagonists, cisplatin

## La mesure de l'observance du traitement, la technologie au service du pharmacien et du patient

Pierre-Hugues Aubin, Karine Cloutier, Françoise Dubé, Denis Lebel, Ema Ferreira

### Résumé

**Objectif :** Répertorier et présenter les outils électroniques de support et de mesure de l'observance du traitement.

**Mise en contexte :** L'observance du traitement est importante pour l'efficacité et l'innocuité de celui-ci. Des outils électroniques favorisant l'observance sont offerts pour assister le patient dans la prise adéquate de ses médicaments. Par ailleurs, la mesure de l'adhésion au traitement est difficile et les méthodes proposées pour l'effectuer sont multiples. Des dispositifs électroniques aidant les professionnels de la santé à mesurer l'observance du traitement ont été développés. Tous ces outils méritent d'être connus du pharmacien.

**Conclusion :** Une gamme complète d'outils, partant de la simple alarme au logiciel adapté, aide à soutenir l'adhésion du patient à son traitement. Sept outils électroniques de mesure de l'observance sont décrits dans la documentation scientifique. Ils sont utiles pour la mesure de la prise de comprimés et de capsules, de formes dermatologiques, d'aérosols doseurs et d'inhalateurs nasaux. Le pharmacien doit être informé de la grande diversité de ces deux types d'outils électroniques pour mieux répondre aux besoins de ses patients et au développement de la science.

**Mots clés :** Observance, électronique, outils, MEMS

### Introduction

Le grand dictionnaire terminologique définit l'observance comme étant le fait « [...] de bien suivre le traitement prescrit par un médecin, notamment en ce qui a trait au respect des directives concernant les médicaments [...] ». Dans un contexte multidisciplinaire, cette définition s'applique aux directives de l'équipe soignante. Elle peut également être appelée adhésion, fidélité, assiduité ou respect envers le traitement prescrit.

L'observance du traitement est un facteur crucial pour assurer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement pharmacologique; plusieurs études le démontrent. Chez le patient VIH, par exemple, une hausse d'observance de 5 % peut entraîner jusqu'à 30 % de diminution des échecs virologiques, sans compter la diminution du risque d'acquisition de résistance aux agents utilisés<sup>1</sup>. Aussi, l'adhésion au traitement aux bêta-bloquants en post-infarctus montre que

les patients assidus (> 75 %) ont un risque de mortalité 2,6 fois moins élevé que les patients non assidus (95 % IC : 1,2 – 5,6)<sup>2</sup>. Lors d'études cliniques, l'observance est de plus en plus considérée comme variable au sein des groupes comparés.

Le pharmacien est un acteur important dans la détection et la correction de l'inobservance. Plusieurs types d'inobservance ont été identifiés (ex. : omission de doses, prise retardée...). Les causes de cette inassiduité peuvent être reliées soit au patient, soit à son traitement ou à son environnement<sup>3,5</sup>. Le pharmacien peut être amené à mesurer la fidélité au traitement lors d'essais cliniques ou lorsqu'il prodigue des soins pharmaceutiques. Sept types de mesures d'observance sont décrits dans la documentation scientifique et sont énumérés au tableau I<sup>2,6</sup>. À ce jour, aucune méthode ne peut évaluer l'observance de façon précise et non biaisée<sup>1,3</sup>. L'utilisation de critères objectifs de réponse clinique, comme la charge virale et le taux de CD4+ pour un traitement antirétroviral ou la tension artérielle pour un traitement antihypertenseur, ne permet pas d'obtenir une mesure de l'observance fiable<sup>3,5,7,8</sup>. En combinant les mesures objectives (ex. : décompte de comprimés, mesure électronique...) et subjectives (ex. : entrevue avec le patient...), on peut obtenir une approximation plus exacte de la fidélité au traitement. C'est ce qu'une équipe a réalisé, notamment en utilisant un indice appelé « composite adherence score » (CAS), ce dernier permettant de corréler plus précisément la réponse virologique à la fidélité aux antirétroviraux<sup>9,10</sup>.

---

*Pierre-Hugues Aubin, B. Pharm, est pharmacien et étudiant à la maîtrise en pratique pharmaceutique Centre hospitalier universitaire Mère-Enfant Sainte-Justine.*

*Karine Cloutier, B. Pharm, est pharmacienne et étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique au Centre hospitalier universitaire Mère-Enfant Sainte-Justine.*

*Françoise Dubé, B. Pharm, est étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique au Centre hospitalier universitaire Mère-Enfant Sainte-Justine.*

*Denis Lebel, B. Pharm, M. Sc., FSCPH., est adjoint aux soins pharmaceutiques au Centre hospitalier universitaire Mère-Enfant Sainte-Justine.*

*Ema Ferreira, B. Pharm, M. Sc., Pharm. D., est professeure adjointe de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne en obstétrique au Centre hospitalier universitaire Mère-Enfant Sainte-Justine.*

**Tableau I : Type de mesures d'observance du traitement et précision estimée <sup>2,6</sup>**

Type de mesure	Avantages	Désavantages
Observance auto-rapportée par le patient, entrevue	Simple, pratique	Surestimation, subjectif
Journal de bord rempli par le patient à la maison	Simple, pratique	Surestimation, haute participation du patient, subjectif
Niveaux sériques de médicaments	Simple, objectif, adapté à certains médicaments (anticonvulsivants)	Coûteux, variabilité selon pharmacocinétique, hausse de l'observance avant les visites
Estimé de l'observance par le(s) professionnel(s) soignant(s)	Simple, pratique	Résultat se rapprochant du hasard, subjectif
Décompte de comprimés restants	Simple, pratique, objectif	Surestimation, le patient doit les avoir en sa possession
Dossier patient dans les pharmacies communautaires	Accessible et simple	Surestimation, les données peuvent être incomplètes
Mesure électronique	Précise, information exhaustive	Coûteux, sous-estimation

Cet article présente les divers types d'outils électroniques servant à améliorer l'observance du traitement et passe en revue les diverses méthodes électroniques pour la mesurer.

## Méthodologie

Nous avons effectué une recherche exhaustive non systématique (étant donné la vaste disponibilité et diversité de ces produits sur le Web) sur les outils électroniques de support à l'observance. La recherche a été effectuée sur le moteur de recherche Google<sup>MD</sup> avec différents mots clés (français et anglais) tels que : alarmes, observance, montre, avertisseurs de poche, pilulier, logiciel, agenda... Une grande variété de produits à cet effet sont offerts au patient, et nous présentons divers modèles rassemblés dans le tableau II sous les catégories alarmes ou planificateurs électroniques. De plus, une consultation du site PubMed avec les mots clés « Patient Compliance AND electronic » a répertorié 365 résultats. Une revue de tous les titres, résumés ou articles disponibles nous a permis d'identifier sept outils électroniques de mesure de l'observance. Ces outils sont décrits au tableau III.

## Résultats

### Outils de support à l'observance

Pour le choix d'un produit idéal, quatre critères simples doivent orienter le professionnel ou le patient : la confidentialité, la complexité, l'adaptabilité et le coût. Nous présentons ici les forces et les faiblesses de différents produits et laissons au lectorat le jugement de la pertinence d'un produit selon son patient.

### Montres-alarmes

Plusieurs modèles de montres-alarmes sont disponibles pour promouvoir l'observance. Elles offrent l'avantage d'un support discret, accessible et portatif, tout en étant adaptées spécifiquement au médicament dans certains cas.

Le mode vibration, tel qu'offert sur le *VibraLite 3<sup>MD</sup>*, accentue la discrétion et est adapté en cas de surdité. Par

ailleurs, lorsque le nombre de fonctionnalités d'une montre augmente, la possibilité de synchronisation sur ordinateur devient essentielle pour sa programmation. Ainsi, l'entrée de données et les changements sont difficiles à effectuer avec les montres *Cadex<sup>MD</sup>*. Le texte doit être entré un caractère à la fois avec de petits boutons, une tâche difficile pour un patient avec dextérité réduite. Les montres *Timex Datalink<sup>MD</sup>* et *Healthwatch<sup>MD</sup>*, grâce à la communication avec un ordinateur, deviennent de petits agendas électroniques et sont surtout facilement programmés, mais la vibration n'est pas offerte sur ces modèles. Enfin, le *Healthwatch<sup>MD</sup>* est un produit ancien avec installation sur disquette et transmission d'information par un port série; son prix est exorbitant et son allure laisse à désirer.

### Avertisseurs de poche (type téléavertisseur)

Les avertisseurs de poche se dissimulent aisément et sont discrets. Deux modèles sont répertoriés, le *Invisible Clock II<sup>MD</sup>* et le *Med Reminder<sup>MD</sup>*. Le premier est une simple minuterie à rebours avec alarme, vibration et écran. Les réglages des huit alarmes du *Med Reminder<sup>MD</sup>* PC100 s'effectuent à l'aide d'un logiciel simple et facile d'installation. La perception de l'alarme doit être validée par l'appui sur un bouton, sinon un rappel aux 10 minutes continue de s'activer. Son fabricant, ALTR, offre aussi d'autres produits reliés au support à l'observance. Le choix se fera selon l'aisance du patient avec un ordinateur et son désir de confidentialité (vibration) et d'écran afficheur.

### Alarmes vocales

Le *Voice Cue<sup>MD</sup>* permet au patient d'enregistrer un message personnalisé et de le déclencher au moment voulu; simple mais évidemment indiscret.

### Logiciels

Les logiciels peuvent être téléchargés sur des ordinateurs de poche afin d'organiser la prise de médication. Notons que la sonorité (haute fréquence) des alarmes de

**Tableau II : Outils de support à l'observance thérapeutique**

Type	Compagnie/ nom de produits/ site Web	Prix (\$CAD)*	Caractéristiques
Montres	<b>VibraLite 3<sup>MD</sup></b> [http://www.contactassist.com/vib3witautco.html]	60,28 à 84,48	Minuterie à rebours - 2 alarmes (Vib/sonnerie ou les deux) 2 fuseaux horaires - Lumière - Plusieurs modèles
	<b>Roland MeDos<sup>MD</sup></b> [http://www.theapple.se/order.htm]	72,40 à 120,82	2 fuseaux horaires – Chrono/Lumière - 6 alarmes selon calendrier mensuel – Minuterie à rebours - (vib/sonnerie) Plusieurs modèles (pédiatrique et autres) - Fait en Suède
	<b>Cadex<sup>MD</sup></b> Montre ou pendentif montre [http://cadexproducts.com/]	60,28	12 alarmes selon calendrier mensuel - Résistant à l'eau - Lumière - Bouton alerte pour données d'urgence - Entrée du nom des médicaments (12 Rx à 36 caractères)
	<b>Timex Ironman Datalink<sup>MD</sup> USB</b> [http://www.timex.com/datalink/]	108,66	Logiciel + connexion USB incluse - Configuration par logiciel + compatibilité MS Office <sup>MD</sup> - Options disponibles sur site Web - Résistant à l'eau 100 m - Éclairage Indiglo <sup>MD</sup> - 3 fuseaux horaires – Chronomètre (200 mémoires) – Minuterie à rebours multi-événements – Multi-alarmes – Mot de passe (2 caract.) – 4 modèles
	<b>HealthWatch<sup>MD</sup> 100 &amp; Windows PC Software</b> [http://www.medicalwatches.com/health.html]	180,48	8 alarmes/jour - Enregistre h/date prises - Mesure d'observance sur max. 42 jrs - Affichage médicament + dose - Identification dates de renouvellement - Transfert par port série infra-rouge - 6 disquettes installation 3,5"
Avertisseurs de poche (type téléavertisseur)	<b>Invisible Clock II<sup>MD</sup> Alarm/vibration</b> [http://www.invisibleclock.com/]	48,25	Vibration (forte) et alarme (forte) - 12 alarmes par jour - Minuterie à rebours - Alarme pré-événement (ex. : 5 min. avant prise)
	<b>Med Reminder<sup>MD</sup> PC100</b> [http://www.alrt.com/PC100/index.html]	20,50 ou 40,95 (logiciel inclus)	Dispositif format porte-clé – Alarme et flash lumineux, Programmé par logiciel PC100 – Programmation simple – Compatible avec plusieurs avertisseurs – Version française du logiciel téléchargeable
Alarme vocale	<b>Voice Cue<sup>MD</sup></b> [http://www.novitatech.org.au/product.asp?p=247&id=1819]	48,25	5 messages (60 sec.) par jour – pré-programmation du moment des messages – Fonction Répéter
Logiciels	<b>Palm OS (On-Time-Rx<sup>MD</sup>)</b> [http://www.ontimerx.com/]	24,09	Simple d'utilisation – Alarmes illimitées – Installation rapide – Description de l'événement dirigé par bande de défilement (poso, voie, particularité) – Sonneries variées – Notification de rendez-vous - NIP sécurité - Mesure d'observance (% dose prise) et enregistrement des événements faits ou non (log) – Transférable sur PC
	<b>Pocket PC (Epill PillPAL<sup>MD</sup>)</b> [http://www.windowmarketplace.com/prices.aspx?itemId=10458&stext=]	60,28	Simple d'utilisation – 48 alarmes/j – Installation rapide – Description texte de l'alarme – 3 sonneries à tonalité variable – Enregistrement des événements passés ou non (log) - Transférable sur PC - Disponible en français – Compatible avec Pocket PC 2002 ou version précédente
Boîtiers électroniques	<b>Epill Alarm Pillbox</b> [http://shop.store.yahoo.com/epill/multibox.html]	60,40	Boîtier volumineux avec 7 compartiments – Alarme pour personnes avec surdité (4 KHz) – 37 alarmes/j – 2 piles AAA – Fermeture à clé
	<b>Casio Medication Reminder</b> [http://www.radioshack.ca/estore/Product.aspx?language=frCA&catalog=RadioShack&category=SpecialNeeds&product=6314000]	24,99	5 alarmes/jour vibrantes ou sonores (4 KHz) – Gros écran LCD, gros caractères – 1 alarme/réveil avec « snooze » - Boîtier détachable à 5 compartiments – 2 piles AAA - Disponible chez Radioshack
	<b>Radioshack<sup>MD</sup> minuterie pour boîtier de pilules</b> [http://www.radioshack.ca/estore/Product.aspx?language=frCA&catalog=RadioShack&category=MiscHealth&product=6300924]	9,99	Boîtier à 2 compartiments – 3 minuterie ajustées un nombre d'heures voulu (ex. : aux 12 heures) – Format de poche

**Tableau II : Outils de support à l'observance thérapeutique (suite)**

Type	Compagnie/ nom de produits/ site Web	Prix (CAD)*	Caractéristiques
	<b>Pill Meter<sup>MD</sup></b> [http://secureic.getontech.com/cgi-bin/simple-abilities/04-16M006A.html?id=YtrKCZkE]	31,87	Boîtier à 2 compartiments - Minuterie ajustée au nombre d'heures voulu (ex. : aux 12 heures) - max 24 alarmes/j - 1 sonnerie - Format de poche
	<b>Epill Beep'N'Tell<sup>MD</sup></b> [http://www.epill.com/beeptell.html]	60,40 ou 3 / 120,82	Vial ambré bouchon alarme - Minuterie ajustée au nombre d'heures voulu (ex. : aux 12 heures) - max 24 alarmes/j - Sonnerie ou voix enregistrée (60 sec.) - Alarme se réinitialise lorsque le bouchon est remis
	<b>Zelco Aqua Pilltimer<sup>MD</sup></b> [http://zelcocom.nationprotect.net/Merchant2/merchant.mvc?Screen=PROD&Product_Code=14001&Category_Code=HealthBeauty]	36,21	1 alarme sonore - 1 casier à comprimés intégré - 1 compartiment pour eau (2 oz) - Paille intégrée - Format de poche (grosse poche)
Piluliers électroniques	<b>MedPort MedGlider<sup>MD</sup></b> [http://www.safehomeproducts.com/SHP/HH/Pill_Box_Timers.asp#MEDGlider_Pill_Timer]	System 1 : 19,27 System 7 : 36,21	1 ou 7 boîtiers à glissière (4 compartiments) - Dispositif alarme détachable (4/jr) - 1 sonnerie, 1 voix, 1 flash lumineux, alerte oubli (symbole sur-écran LCD) - 2 piles AAA (non incluses) - Boîtier remplacement disponible - Programmation simple - Format de poche
	<b>Timex/Medport<sup>MD</sup> Weekly Medication Manager</b> [http://www.bindependent.com/hompg/bi/bindep/store/aisles/gaincontrol/medmanageprod/medmanage2.htm]	1 jour: 19,26 7 jours: 31,34	1 boîtier simple (4 compartiments) ou 7 boîtiers simples - Dispositif alarme détachable - 2 piles AAA et 2 piles LR44 - 4 alarmes pour Rx + 2 alarmes supplémentaires - Sonnerie, voix ou flash lumineux - Alerte oubli - Boutons et police larges - Format de poche
	<b>Epill 7 Days Organizer &amp; Reminder<sup>MD</sup></b> [http://www.epill.com/7day.html]	72,40	7 boîtiers (4 gros compartiments) journaliers + sac de rangement - 1 multi-alarme (max 31 alarmes/j) - Réglage très simple à la demi-heure près - Sonnerie discrète - Va au lave-vaisselle - Piles incluses
	<b>Medtime<sup>MD</sup> Roulette/pilulier automatique</b> [http://www.epill.com/medtime.html]	281,32	Roulette à 28 compartiments (1 sem) - 4 alarmes - Livre 1 compartiment à la fois - Fermeture à clé - 3 sonorités puissantes (1,9, 2,8, 3 kHz) - Inclut 1 roulette de rechange - rotation mécanique (moteur électrique) - 4 piles AA incluses - Fait en Suède

\* selon les cours du dollar canadien au 9 mars 2005 (1 \$CAD = 82,84 cents USD)

ces dispositifs est inadéquate pour des patients atteints de surdité.

Le produit OnTime RX<sup>MD</sup> pour Palm OS<sup>MD</sup> possède des fonctions spécifiques à l'administration de médicaments. Des bandes défilantes programmables dirigent le patient dans le choix de voies d'administration, posologies simples et complexes (ex. : 3 fois/sem lun/mer/ven), particularités (nourriture, pas de jus de pamplemousse, pas de produits laitiers ou d'antiacides...). Un numéro d'identification personnel (NIP) à quatre chiffres limite l'accès aux informations confidentielles. Lors d'une alarme, le logiciel propose au patient de spécifier si la dose est prise; le calcul d'un pourcentage de fidélité global est alors effectué. Seule la version anglaise est disponible.

Le Epill PillPal<sup>MD</sup> est adapté au Pocket PC<sup>MD</sup>. Outre sa fonction d'enregistrement des événements, il ressemble davantage à un agenda électronique où le patient doit tout inscrire en mode texte : la dose, la posologie, l'heure de prise, etc.

Au-delà de la version française disponible, les fonctionnalités du OnTime Rx<sup>MD</sup> sont plus précises et adaptées que celles du Epill. Le type d'ordinateur de poche est évidemment un critère déterminant dans le choix du logiciel.

### Boîtiers électroniques

Un boîtier électronique consiste en une alarme munie d'un ou de plusieurs compartiments permettant de transporter des comprimés.

Le Epill Alarm PillBox<sup>MD</sup> est un produit volumineux, mais qui plaira aux personnes peu agiles ou atteintes de surdité grâce à sa programmation simple et facile et à son alarme à basses fréquences.

Le Casio Medication Reminder<sup>MD</sup> est facilement programmé, puis dissimulé dans un sac à main ou dans une poche. Ses alarmes variées conviennent à beaucoup de patients. On peut le retrouver au même endroit que la minuterie Radioshack<sup>MD</sup>, elle-même simple et peu coûteuse. Le Pill Meter<sup>MD</sup> ressemble grossièrement à la minuterie

Radioshack<sup>MD</sup>, mais possède plus d'alarmes et semble plus robuste. Le Epill Beep'N'Tell<sup>MD</sup> est une minuterie intégrée à un bouchon de vial. Le Aqua PillTimer<sup>MD</sup> permet de transporter les médicaments, l'alarme et une petite quantité d'eau en même temps. Par ailleurs, il n'a que 60 ml de capacité et le nettoyage du contenant n'est pas prévu.

## Piluliers électroniques

Permettant d'organiser une semaine entière, ces dispositifs sont tous des piluliers ordinaires munis d'une alarme.

Le MedPort MedGlider<sup>MD</sup> a l'avantage de permettre d'emporter l'alarme avec un compartiment quotidien détachable et se compare également au Timex/Medport<sup>MD</sup> Weekly Medication Manager, autant sur le plan de la construction que du prix. Par ailleurs, le système de Epill est très volumineux et encombrant, mais il peut s'avérer utile pour les gens polymédicamentés. Par contre, son alarme est inaudible pour un patient atteint de surdité. Finalement, la roulette/pilulier de Medtime<sup>MD</sup> offre beaucoup de fonctionnalités et limite l'accès à un seul compartiment au moment de la prise, évitant le dédoublement de dose. Une fermeture à clé, une roulette de remplacement et des alarmes adaptées aux troubles de l'audition en font un produit complet. Cependant, ce produit est très onéreux.

## Outils de mesure de l'observance

### Utilisation de comprimés ou de capsules

Trois types d'appareils sont proposés pour mesurer l'observance de traitements oraux : les bouchons électroniques de vial (BEV), les boîtiers électroniques et les distributeurs de plaquettes alvéolées.

Les BEV sont les produits les plus anciens et les mieux étudiés. Ils sont utilisés dans la majorité des essais cliniques portant sur l'observance utilisant une mesure électronique<sup>3,5,9</sup>. Le fabricant, Aardex, a récemment crée le modèle MEMS 6<sup>MD</sup> après avoir développé son premier modèle en 1989<sup>11</sup>. Des bouchons sécuritaires pour enfants sont disponibles. Avec les BEV, on peut également utiliser les pots de crème ou les onguents<sup>12,13</sup>.

Le seul boîtier électronique capable d'enregistrer une prise de médicament est le Med-eMonitor<sup>MD</sup>. Ce produit récent est fabriqué par la compagnie Informedix et dernirement distribué par Mckesson Bioservices aux  tats-Unis<sup>14</sup>. Pour l'instant, peu de données sont disponibles sur le Med-eMonitor<sup>MD</sup> quant à son prix et à ses fonctionnalités. Néanmoins, une alarme et un grand écran d'affichage sont des spécificités intéressantes retrouvées uniquement sur ce produit.

Le distributeur de plaquettes alvéolées d'Ohm Electric Corp. permet de savoir précisément le moment de l'évacuation du comprimé de son alvéole et élimine le biais par lequel un patient pourrait prendre plus d'une dose dans le

vial ou boîtier<sup>15</sup>. Cela ne l'empêche toutefois pas de jeter ses comprimés. Les posologies à multiples comprimés (ex. : nelfinavir 5 co bid) ou à plusieurs médicaments (ex. :  radication du H Pylori) sont plus ou moins compatibles avec le distributeur vu le nombre limité d'alvéoles. Le développement du produit se poursuit actuellement au Japon; le produit n'est pas sur le marché canadien présentement. Toutefois, il est actuellement utilisé dans un essai clinique, et sa commercialisation est dans les projets du créateur<sup>16</sup>.

L'expérience clinique et l'adaptabilité aux pratiques usuelles de distribution de médicaments des BEV en font la meilleure option pour la mesure de l'observance des traitements oraux dans la majorité des essais cliniques.

### Utilisation d'aérosols doseurs

L'asthme est une pathologie où l'inobservance peut mener à des conséquences potentiellement mortelles. Cette problématique peut être étudiée au moyen de trois dispositifs qui s'adaptent sur des aérosols doseurs (AD) conventionnels.

Le SmartMist<sup>MD</sup> est un gros dispositif compatible avec une variété d'AD. Il enregistre la date et l'heure de la prise et permet d'évaluer si la technique d'utilisation est appropriée. En effet, l'appareil est muni d'un système mesurant le débit inspiratoire. Selon le débit, un témoin lumineux s'affiche si la prise est adéquate (vert) ou non (rouge). Un volume suffisant doit être inhalé (min. 250 ml) pour valider l'inhalation. Toutes les informations sont mémorisées et peuvent être téléchargées dans un ordinateur pour analyse.

Le MDILog<sup>MD</sup> est beaucoup plus petit que le SmartMist<sup>MD</sup>. Il peut être installé sur tout type d'AD. L'agitation de l'appareil, l'heure et la date sont répertoriées. Un thermistor détecte l'effort d'inspiration et indique si l'effort survient au bon moment (< 0,7 s) ou s'il est retardé (0,7 à 8 s); aucune inhalation n'est enregistrée après ce délai. L'utilisation d'un communicateur permet le transfert de l'information à un ordinateur pour analyse et impression.

Le Doser<sup>MD</sup> est plus petit que les deux autres, il offre moins de possibilités et est aussi beaucoup moins coûteux. Le produit s'installe aisément sur l'AD et se programme selon le nombre de doses disponibles à l'aide des trois boutons de réglage. Aucun moyen ne permet de détecter si la dose est inhalée ou non. Le Doser<sup>MD</sup> est muni de deux compteurs évaluant le décompte des inhalations restantes et le compte quotidien (réinitialisation automatiquement à minuit). Une alarme triple avertit le patient lorsqu'il reste 20 inhalations dans l'AD. Environ 30 à 45 jours de données peuvent être enregistrés selon la compagnie et selon Steven et coll<sup>17</sup>. Par contre, la date et l'heure des prises ne sont pas enregistrées, et les données ne sont pas transférables à un ordinateur.

**Tableau III : Outils de mesure de l'observance thérapeutique**

Type d'outils	Compagnies et produits	Prix (CAD)	Caractéristiques
Bouchons de vial électroniques (BEV)	<b>AARDEX MEMS<sup>MD</sup> 6</b> États-Unis/Suisse [http://www.aardex.ch/E/products/sproducts.htm]	116,65 à 155,14 par unité	Nécessite Logiciel PowerViewMD (488,35 \$) et MEMSMD 6 Communicator (439,02 \$) – prix varie selon le nombre d'unités – enregistre heure et date d'accès au contenu - Période réfractaire en cas de réouverture prématurée (5 min.) – transfert au logiciel d'analyse via communicateur – batterie 18 mois – robuste et résistant à l'eau – possibilité de vials sécuritaires pour enfants - plus de 3000 mémoires – utilisé en études cliniques
Boîtier électronique	<b>Informedix Med – eMonitor<sup>MD</sup></b> [http://www.informedix.com/med_emonitor.html]	Confidentiel, selon ententes	Utilisation seulement dans le cadre d'études cliniques – monitoring d'observance instantané écran LCD 12" carré – transmission d'information à un ordinateur par communicateur – alarmes – l'accès à la médication est enregistré (date/heure)
Distributeur de plaquettes alvéolées	<b>Ohm Electric Co. PTP monitoring device</b> [http://www.ajhp.org/cgi/reprint/60/18/1910.pdf]	En développement	Outils enregistrant heure et date de prise – Contient 28 comprimés – Peut émettre une alarme – 1 outil par médicament – 1 batterie 3V – Produit japonais
Aérosols doseurs (AD)	<b>Aradigm SmartMist<sup>MD</sup></b> [http://www.lunar.com/portfolio/client_archive/aradigm.html]	Non spécifié	Dispositif volumineux – Évalue la technique d'inhalation selon débit inspiratoire – Validation d'inhalation lumineuse (rouge/vert) – Enregistre date et heure de prise – Transfert à un ordinateur possible – Données affichables sous forme liste ou graphique – utilisé en études cliniques – écran LCD
	<b>Medtrac MDILog<sup>MD</sup> I et II</b> [http://www.westmedinc.com/linesheets/MDILogRevE.pdf]	Non spécifié	Évalue la technique du patient – détecte un flot aérien de 15 L/min. – Enregistre date et heure de prise - alarme rappel possible – écran LCD peut donner info sur dose ou non (insu) - Transfert de données au logiciel d'analyse – Adaptateurs disponibles pour Flovent <sup>MD</sup> , Serevent <sup>MD</sup> , Ventolin <sup>MD</sup> et Vanceril <sup>MD</sup> – 1320 mémoires – utilisé en études cliniques - Adaptable à inhalateur nasal
	<b>Meditrack Doser<sup>MD</sup></b> [http://www.doser.com/dWhat.html]	33,68	Adaptable au piston d'un AD – 2 compteurs – Affichage : nb. prises restantes, nb. de prises du jour – 30-45 jours de mémoire – Alarme à 20 inhalations restantes – Utilisé dans études cliniques en cours [http://www.doser.com/dCliTrials.html]
Inhalateur nasal	<b>Pfeiffer</b> Allemagne [http://www.pfeiffer.de/docs/pharma.asp?id=33409&domid=1072&sp=F&addlastid=&m1=30731&m2=30771&m3=30824&m4=33409]	Non spécifié	Dispositif de mesure du nombre de prises intra-nasales

\* selon les cours du dollar canadien au 9 mars 2005 (1 CAD = 82,84 cents USD)

Steven et coll. ont comparé la précision et la fiabilité d'un échantillon de six unités de chacun de ces trois produits lors de l'utilisation avec Flovent<sup>MD</sup>. L'administration d'une, de deux et de quatre inhalations à une minute d'intervalle sur une période de 15 minutes deux fois par jour, pour un total de 60, 120 et 240 inhalations, était évaluée par le même investigateur. Le SmartMist<sup>MD</sup> s'est révélé précis à 100 %, le Doser<sup>MD</sup> à 94,3 % et le MDILog<sup>MD</sup> à 90,1 %. Les erreurs produites par le Doser<sup>MD</sup> et le MDILog<sup>MD</sup> furent des doses surnuméraires, et la différence de précision entre les deux produits était non significative (p=0,21). Il était possible de noter instantanément l'erreur sur le dispositif. Les deux appareils semblaient perdre de la précision avec le temps (moyenne des premiers 15 jours plus précise que mesure 15 jours suivants – non significatif). Bref, le SmartMist<sup>MD</sup> s'est révélé très fiable et précis alors que les deux autres produits ont montré des possibilités d'erreurs intrinsèques au dispositif. En outre, l'identifica-

tion de l'inhalation est un avantage important au détriment du Doser<sup>MD</sup>, qui pourrait, néanmoins, s'avérer utile pour le patient inquiet du nombre de doses restantes dans son AD.

#### **Utilisation de dispositifs intra-nasaux**

Le MDILogMD est un dispositif pouvant être adapté à un inhalateur intra-nasal<sup>18</sup>. Il comporte alors les mêmes propriétés décrites à la section précédente, et l'installation du produit doit se faire par la compagnie.

La Compagnie Pfeiffer en Allemagne se spécialise dans les dispositifs d'inhalation buccaux et intra-nasaux. Un de leurs produits permet de compter le nombre de prises intra-nasales d'un patient. Notons que la voie intra-nasale est plus répandue en Europe, entre autres pour l'administration d'analgésiques narcotiques<sup>19</sup>.

## Discussion

De par son implication à la recherche et sa connaissance du patient, le pharmacien joue un rôle important dans le choix d'un dispositif électronique pour la promotion et la mesure de l'observance du traitement. Il devra considérer les besoins et les ressources spécifiques d'un patient ou d'une étude avant de choisir l'outil électronique approprié.

Les outils conçus pour améliorer l'observance sont nombreux et devront être adaptés au patient. Par exemple, il est utile, mais complexe, d'avoir un logiciel électronique sur un ordinateur de poche (Palm<sup>MD</sup>) pour un non-initié. Ces outils seront pertinents dans le cas où le patient est conscient du problème d'observance et souhaite s'améliorer. L'outil idéal est un dispositif simple, peu coûteux et facile d'utilisation, mais peu de produits répondent à ces critères. Parmi les caractéristiques intéressantes à considérer pour ces outils, notons les alarmes simples et les piluliers greffés à des alarmes qui sont faciles à organiser et à programmer. Le mode vibration est de mise lorsque la discrétion est désirée. Ce mode est aussi adapté aux patients atteints de surdité tout comme les alarmes à basse fréquence (< 4 KHz). Bref, un patient arthritique ou ayant une surdité ou encore une réduction du champ de vision aura de la difficulté à programmer, à voir et à entendre des montres avec de petits écrans et boutons. Le pharmacien joue donc un rôle d'intervention central pour porter assistance à ces personnes.

Si l'objectif est de mesurer l'observance du traitement dans un contexte d'évaluation de nouvelles molécules, le dispositif offrant le plus d'assurance qu'une dose a bel et bien été prise par le patient offre une valeur indiscutable. La précision de 100 % du SmartMist<sup>MD</sup> est un facteur convaincant dans un contexte d'essai clinique sur les maladies respiratoires. Toutefois, il n'est pas toujours possible de se fier totalement aux dispositifs électroniques, car ils peuvent être d jou s. Par exemple, les BEV se trompent d'emblée si plus d'une dose est prélevée lors de l'ouverture du bouchon compteur ou s'il est ouvert par erreur. Par ailleurs, nous pourrions penser que le sentiment d'être observé pourrait inciter le patient à modifier son comportement. Or, deux études démontrent que l'observance mesurée par les BEV est inférieure à celle mesurée par d'autres méthodes<sup>20,21</sup>. Malgré tout, comme le sentiment d'être observé est une variable confondante, elle devrait être prise en compte dans l'analyse des résultats, à l'aide de régressions multi-variées, par exemple.

Idéalement, une entrevue (questionnaire), un décompte de comprimés ou une vérification des dates de renouvellement du médicament sont des méthodes qui doivent être appliquées en ajout à la mesure électronique pour obtenir une somme d'information suffisante donnant plus de valeur aux résultats.  videmment, ces démarches sont plus exhaustives, mais elles offrent rigueur et poids aux

données. Le coût des appareils et leur facilité d'entretien sont aussi à considérer dans les budgets.

## Conclusion

Le rôle central du pharmacien pour l'amélioration de l'adhésion au traitement lui confère la responsabilité de garder l' eil ouvert aux technologies de support et de mesure de la fidélité au traitement. Cela est d'autant plus important qu'il existe autant de produits pouvant aider le patient que de causes de l'observance (patient, traitement, environnement). Le bon choix soutiendra le patient qui oublie, celui dont le régime est complexe ou celui devant se soumettre à un traitement marqué de préjugés.

De plus, les outils de mesure électroniques permettent aux chercheurs d'aujourd'hui d'obtenir davantage de données fiables et précises. L'expérience clinique accumulée avec les BEV nous rassure sur la faisabilité d'études avec cette technologie, et la corrélation des mesures d'observance avec les résultats cliniques devient un objectif réaliste avec ces nouvelles données objectives. Le pharmacien demeure un atout et une source d'information importante autant pour la conception et la réalisation de telles études sur l'observance que pour le soutien au patient.  tant donné l'importance majeure de l'observance du traitement, l'appui technologique des outils électroniques est considérable.

Pour toute correspondance :

Denis Lebel

Adjoint aux soins pharmaceutiques  
Centre hospitalier universitaire Mère-Enfant  
Sainte-Justine

Département de pharmacie  
3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine  
Montréal (Québec) H3T 1C5  
Téléphone : (514) 345-4603  
Télécopieur : (514) 3454820  
Courriel : denis\_lebel@ssss.gouv.qc.ca

## Références

1. Paterson DL, Swindells S, Mohr J et coll. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
2. Horwitz RI, Viscoli CM, Berkman L, Donaldson RM, Horwitz SM, Murray CJ et coll. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet*. 1990 Sep 1;336(8714):542-5.
3. Hill Z, Kendall C, Fernandez M. Patterns of adherence to antiretrovirals : why adherence has no simple measure. *AIDS Patient Care STDS* 2003;17:519-525
4. Park-Whyllie LY, Philipps EJ. Challenges of adherence management in human immunodeficiency virus pharmacotherapy. *Can J Clin Pharmacol* 2003;10:189-195.
5. Wagner GJ. Predictors of antiretroviral adherence as measured by self-report, electronic monitoring and medication diaries. *AIDS Patient Care STDS* 2002;16:599-608.
6. Stergachis A. IMPACT : Improving patient compliance with medication regimens. *US Pharmacist*. 1998;(suppl):1-16
7. Simoni JM, Frick PA, Pantalone DW, Turner BJ. Antiretroviral adherence interventions : a review of current literature and ongoing studies. *Top HIV Med* 2003;11:185-198.
8. Burnier M, Santschi V, Favrat B, Brunner HR. Monitoring compliance in resistant hypertension : an important step in patient management. *J Hypertens Suppl*. 2003 May;21 Suppl 2:S37-42.

9. Liu Honghu, Golin C, Miller L, Hays RD, Beck K, Sanandaji S et coll. comparison study of multiple measures of adherence to HIV Protease Inhibitors. *Ann Intern Med.* 2001;134:968-977.
10. Wendel CS, Mohler MJ, Kroesen K, Ampel NM, Gifford AL. Barriers to use of electronic adherence monitoring in an HIV clinic. *Ann Pharmacother* 2001;35:1010-1015.
11. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989;261:3273-77
12. Koehler AM, Maibach HI. Electronic monitoring in medication adherence measurement. Implications for dermatology. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:7-12.
13. Balkrishnan R, Carroll CL, Camacho FT, Feldman SR. Electronic monitoring of medication adherence in skin disease : results of a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:651-4.
14. Informedix. Newsroom. <http://investor.informedix.com/newsrelease.asp?news=2130833101&ticker=IFMX&lang=EN&ny=on> (site visité le 11 mars 2005).
15. Yamada H. et Nakashima M. New electronic device for monitoring medication compliance. *A J Health Syst Pharm*, 2003; 60:1910-11.
16. Service à la clientèle, Ohm Electric Corp. Communication personnelle le 14 mars 2005.
17. Julius SM, Sherman JM, Hendeles L. Accuracy of three electronic monitors for metered-dose inhalers. *Chest* 2002 Mar;121:871-6.
18. Schneider MP, van Melle G, Uldry C, Huynh-Ba M, Fallab Stubi CL, Iorillo D et coll. Electronic monitoring of long-term use of the nicotine nasal spray and predictors of success in a smoking cessation program. *Nicotine Tob Res* 2003;5:719-27.
19. Roelofse JA, Shipton EA, de la Harpe CJ, Blignaut RJ. Intranasal sufentanil/midazolam versus ketamine/midazolam for analgesia/sedation in the pediatric population prior to undergoing multiple dental extractions under general anesthesia : a prospective, double-blind, randomized comparison. *Anesth Prog* 2004;51:114-21.
20. Waterhouse D, Calzone K, Mele C, Brenner D. Adherence to oral tamoxifen : A comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol* 1993;11:1189-97.
21. Matsui D, Hermann C, Klein J, Berkovitch M, Olivier N, Oren G. Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. *J Clin Pharmacol* 1994;34:944-949.

## Abstract

**Objective:** To present the electronic tools that can be used in the support and assessment of compliance to treatment.

**Context:** Compliance with therapy is important to ensure the safe and effective use of medication. Several electronic tools enforcing compliance are available to assist patients in the appropriate use of medication. However, despite many methods existing to assess adherence to treatment, it remains difficult to measure. Electronic devices to help health professionals assess compliance have been developed. Pharmacists should become familiar with such devices.

**Conclusion:** A number of tools, ranging from simple alarms to customized software, exist to support patient adherence to treatment. In addition, seven electronic tools to assess compliance are described in the literature. They can be used to assess the number of administered pills and capsules, topical treatment, metered dose inhalers and nasal sprays. In order to better respond to patient needs and scientific development, the pharmacist must be aware of the large diversity of electronic tools that exist.

**Key Words:** compliance, electronic, tools, Micro Electro Mechanical Systems (MEMS)

## FORMATION CONTINUE

### Le vendredi 9 septembre 2005 Colloque annuel de l'ACMDP — La vision CMDP. Des projets clinique pour nos populations.

• Lieu : Hôtel Delta Centre-Ville (rue University), Montréal • Renseignements : Web : [www.acmdp.qc.ca](http://www.acmdp.qc.ca), courriel : [acmdp@acmdp.qc.ca](mailto:acmdp@acmdp.qc.ca), tél. : Nicole Durand au bureau de l'ACMDP (514) 858-5885



### 29 et 30 septembre 2005 — Séminaire administratif de l'A.P.E.S. — Les ressources humaines. Savoir tirer profit des différences

• Lieu : Auberge Duchesnay, Sainte-Catherine-de-la-Jacques-Cartier  
 • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776 • Programme : [www.apesquebec.org/formation](http://www.apesquebec.org/formation)

### 30 septembre- 1er octobre 2005 — Symposium de la Société québécoise d'insuffisance cardiaque (SQIC)

• Direction scientifique : Michel White, cardiologue  
 • Lieu : Loews, Le Concorde Ville de Québec  
 • Renseignements : <https://www.qvc.qc.ca/sqic/septembre> Mme Maryse Desjardins (514) 376-3330 # 3935



### 21 octobre 2005 — Nutrition

• Lieu : Hôtel Plaza Québec • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776  
 • Programme : [www.apesquebec.org/formation](http://www.apesquebec.org/formation)



### 24 et 25 novembre 2005 — Journées Mère-Enfant

• Lieu : Hôtel Gouverneur, Trois-Rivières • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286- 0776  
 • Programme : [www.apesquebec.org/formation](http://www.apesquebec.org/formation)

## Peut-on assurer la stérilité de nos préparations stériles?

Jihane Eid

### Résumé

Le présent article décrit la problématique reliée à l'état actuel de la préparation des produits stériles au Centre universitaire de santé McGill en comparaison avec les nouvelles normes de la *United States Pharmacopeia* et les solutions proposées.

### Introduction

Les nouvelles normes de la *United States Pharmacopeia* (USP) sur la préparation des médicaments stériles (USP Chapter 797)<sup>1</sup> sont entrées en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2004. Ces normes ont été mises à jour notamment en réaction à certains cas de morbidité et de mortalité secondaires à l'administration de médicaments stériles contaminés préparés dans les pharmacies et les hôpitaux américains. Par exemple, en septembre 2002, des préparations de méthylprednisolone contaminées par *Exophiala* ont causé un cas de décès et trois cas de méningite<sup>2</sup>. Les normes de l'USP ne font pas force de loi au Canada, mais il serait intéressant de les comparer à la situation actuelle dans les hôpitaux du Québec. C'est dans cet ordre d'idée que le département de pharmacie du Centre universitaire de santé McGill (CUSM) a procédé à une évaluation de sa conformité (*gap analysis*). Cette analyse a pour but de mesurer les étapes à franchir pour se conformer aux normes de l'USP et de procéder aux changements nécessaires afin d'assurer la sécurité des patients.

### Problématique

#### Qu'est-ce que le USP Chapter 797?

Le USP Chapter 797 a été rédigé dans le but premier de prévenir une contamination microbienne, une trop grande quantité d'endotoxines et les erreurs de concentrations ou d'ingrédients dans la préparation des produits stériles<sup>3,4</sup>. Les principaux points soulevés dans le USP Chapter 797 sont : le risque de contamination microbienne, l'entraînement et l'évaluation du personnel, la qualité et le contrôle de l'environnement de même que la vérification, l'entreposage et les dates de péremption des produits finis<sup>3</sup>. Trois niveaux de risque (faible, moyen et haut) ont été identifiés dans la préparation des produits stériles

(tableau I). Ces niveaux sont basés sur le potentiel de contamination microbiologique (microorganismes, endotoxines), physique (particules) et chimique (précipités) du produit stérile<sup>3</sup>.

#### Tableau I : Classification des niveaux de risque des produits stériles<sup>3</sup>

##### Faible risque

- Manipulations aseptiques dans un environnement de classe 5 ISO avec des ingrédients et des matériaux stériles
- Transfert unique à partir d'ampoules, de sacs ou de fioles
- Mesurer et mélanger pas plus que trois produits commerciaux

##### Moyen risque

- Mêmes critères que dans le niveau précédent plus :
- Pas d'agents antibactériens présents malgré l'administration du produit pendant plusieurs jours
- Manipulations aseptiques complexes autres que le simple transfert (ex. : transfert de plusieurs ampoules dans un seul contenant)

##### Haut risque

- Mêmes critères que dans les niveaux précédents plus :
- Produits stériles préparés à partir d'ingrédients non stériles
- Utilisation de matériaux non stériles avant la stérilisation finale
- Ingrédients ou matériaux stériles exposés à un environnement de qualité inférieure à la classe 5 ISO

Il est important de noter qu'il n'existe pas une démarcation claire entre les différents niveaux de risque. Il est donc de la responsabilité du pharmacien assigné à la supervision de la préparation des produits stériles de déterminer le niveau de risque de chaque produit et de s'assurer que les procédures et l'environnement sont adéquats.

#### Quels sont les résultats de l'évaluation de conformité menée au CUSM?

Après la démarche d'évaluation de la conformité, il s'est avéré que certains points dans la pratique actuelle de pré-

*Jihane Eid, B. Pharm., candidate au programme de M. Sc. (pratique pharmaceutique) à l'Université de Montréal, est résidente au Centre universitaire de santé McGill.*



**MERCK FROSST**

Découvrir toujours plus

Vivre toujours mieux.

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

**Tableau II : Points de non conformité avec les normes de l'USP**

Situations actuelles non conformes	Normes de l'USP <sup>3</sup>
<b>Salles propres*</b>	
Situation n° 1	
La conformité à une classe ISO 8 des salles propres et des satellites n'est pas évaluée de façon routinière	La hotte à flux laminaire (classe 5 ISO) doit être localisée dans une salle propre qui répond au moins aux exigences de la classe ISO 8  La qualité de l'air des salles propres doit être évaluée par un opérateur qualifié au moins tous les six mois et lors de rénovations
Situation n° 2	
Satellites de l'Hôpital Royal Victoria ont des lavabos et des drains	Le plancher des salles propres ne doit contenir ni lavabos ni drains
<b>Exigences pour faible risque et moyen risque</b>	
Situation n° 3	
Pas de programme d'évaluation des microorganismes en suspension dans l'air	Le programme d'évaluation des microorganismes aériens doit être fait <u>tous les mois</u> dans l'aire de préparation des produits stériles
Situation n° 4	
Date de péremption basée sur les données de stabilité retrouvées dans la littérature ( <u>stabilité chimique/physique</u> )	La date de péremption doit être basée sur la stabilité chimique/physique/microbiologique  Faible risque : 48 h à la température de la pièce 14 jours au réfrigérateur 45 jours au congélateur (-20 °C)  Moyen risque 30 h à la température de la pièce 7 jours au réfrigérateur 45 jours au congélateur (-20 °C)
Situation n° 5	
L'évaluation des employés qui préparent les produits stériles n'est pas faite de façon routinière	La validation des manipulations aseptiques des employés doit être faite chaque année à l'aide de tests écrits et pratiques
<b>Entreposage</b>	
Situation n° 6	
La température des réfrigérateurs et des congélateurs n'est pas vérifiée tous les jours	La température des réfrigérateurs, congélateurs et incubateurs doit être vérifiée tous les jours et documentée pour détecter le plus rapidement un problème technique
<b>Contrôle de qualité après départ du produit de la pharmacie</b>	
Situation n° 7	
Fait <u>une fois par semaine</u>	Faire un suivi et documenter <u>tous les jours</u> la température des réfrigérateurs dans les unités de soins pour maintenir une température entre 2° et 8° C.
<b>Programme d'évaluation de la qualité</b>	
Situation n° 8	
En voie d'être implanté	Un programme d'évaluation de la qualité doit être implanté pour suivre, évaluer, corriger et améliorer toutes les activités associées à la préparation de produits stériles.

\* Salle propre : salle dans laquelle est installée la hotte à flux laminaire

paration des produits stériles au CUSM ne sont pas conformes aux normes de l'USP (tableau II). Le premier écart important noté est la présence de salles propres non conformes aux types de préparations qui s'y déroulent (situations n°s 1-2). Le deuxième écart important est que la date de péremption de certains produits est basée sur la stabilité chimique (documentation scientifique) et ne

tient pas compte de la stabilité microbiologique recommandée (situation n° 4). En effet, selon l'USP, il existe deux facteurs qui dictent la date de péremption des produits stériles<sup>3</sup>. Le premier est la stabilité chimique du médicament en solution. Pour ce, plusieurs données existent dans la documentation et doivent être consultées. Le second facteur est la stérilité (absence absolue de

microorganismes) du produit final. Ainsi, selon l'USP, la date de péremption des produits stériles ne peut dépasser les dates fixées à moins que des tests de stérilité soient effectués sur le produit final<sup>3</sup> (tableau III). Bien qu'il n'y ait aucune donnée publiée sur l'état des lieux au Québec, un sondage mené aux États-Unis et publié en 2003 indique un écart important entre les infrastructures de préparation dans les établissements de santé américains<sup>5</sup>.

**Tableau III : Normes de l'USP pour la date d'expiration des produits stériles<sup>3</sup>**

Niveau de risque	Température pièce	Réfrigérateur	Congélateur
Faible	48 heures	14 jours	45 jours
Moyen	30 heures	7 jours	45 jours
Élevé	24 heures	3 jours	45 jours

### Résolution de la problématique

Des mesures pour améliorer la situation actuelle ont déjà été prises ou sont en voie d'être implantées. Les gestionnaires ont récemment suivi une formation (5 séances) par téléconférence portant sur les nouvelles normes de l'USP. Un programme de formation et de certification (théorique et pratique) pour le personnel de la pharmacie (pharmaciens et assistants techniques en pharmacie) ainsi que toutes les activités associées à l'amélioration de la qualité de la préparation des produits stériles sont en développement. Plusieurs outils, entre autres des vidéo-cassettes préparées par l'Association des pharmaciens en établissements de santé (APES), serviront à cet effet (situations n<sup>os</sup> 5-8). La recherche de microorganismes en suspension dans l'air à l'intérieur de la hotte stérile sera effectuée une fois par mois à l'aide d'une gélose (situation n<sup>o</sup> 3). Enfin, un thermomètre électronique sera installé dans chaque réfrigérateur et congélateur où des produits stériles sont stockés (à la pharmacie et dans les unités), et la température sera documentée une fois par jour (situations n<sup>os</sup> 6-7).

### Points majeurs à corriger

#### *Présence de salles non conformes (situation n<sup>o</sup> 1)*

Selon l'USP Chapter 797, les préparations stériles de niveau de risque faible ou moyen doivent être fabriquées dans une hotte à flux laminaire de classe 5 ISO<sup>3</sup>. De plus, la hotte doit être certifiée tous les six mois<sup>3</sup>. L'USP exige aussi que les hottes soient installées dans un environnement contrôlé, soit dans des salles propres de classe 8 ISO<sup>3</sup>. Au CUSM, la certification, par un opérateur qualifié, des hottes à flux laminaire est effectuée tous les six mois afin de s'assurer de leur bon fonctionnement et de vérifier la qualité de l'air (classe 5 ISO). Cependant, il n'y a pas de certification des salles où sont installées les hottes. De plus, les hottes des satellites sont installées dans des salles où la circulation du personnel et le stockage de produits ne sont pas restreints. Dans ce cas, le mouvement des objets et des personnes crée un déplacement de l'air

de moins bonne qualité de la salle vers la hotte<sup>4</sup>. Comme point de départ, toutes les salles (pharmacies principales et satellites) où des hottes à flux laminaire sont installées doivent être évaluées et certifiées. Par la suite, des efforts doivent être déployés pour aménager dans chaque hôpital une salle de préparations stériles qui répond parfaitement aux normes de l'USP (hottes à flux laminaire de classe ISO 5 installées dans une salle propre de classe ISO 8). Une salle adjacente où a lieu le stockage des matériaux, des vêtements et des leviers doit être physiquement séparée de la salle propre ou avoir une démarcation claire<sup>3</sup>. Les préparations en lots devront nécessairement être effectuées dans cette salle conforme. Présentement, au CUSM, seule la salle E-1 de l'Hôpital Royal Victoria constitue un environnement physique répondant aux normes de l'USP. La présence de hottes dans les satellites dans le but de répondre plus spécifiquement aux besoins de certaines unités (soins intensifs, soins coronariens et oncologie) est acceptable. Dans ces hottes, il est possible de continuer à préparer des produits pour administration immédiate, mais la préparation pour utilisation ultérieure ou en lots y est à proscrire. En fait, il faut garder en tête que préparer des médicaments dans une hotte installée dans un environnement ouvert comprend le même risque que le faire sur n'importe quel comptoir de l'unité<sup>4</sup>.

#### *Dates d'expiration (situation n<sup>o</sup> 4)*

Comme mentionné dans la problématique, les dates d'expiration de certaines préparations ne concordent pas avec les exigences de l'USP (tableau IV). Par exemple, les lots de seringues d'antibiotiques tels que la céfazoline et la céfuroxime sont conservés au congélateur pour une durée de 90 jours et 180 jours respectivement, soit deux à quatre fois la durée recommandée par l'USP (45 jours). À ce jour, aucune donnée dans la documentation n'indique si les médicaments mis en seringues sont à l'abri de la contamination microbienne lorsqu'ils sont conservés durant toute la durée de leur stabilité chimique. Par ailleurs, il est connu que même les pharmacies qui se conforment à 100 % aux normes de l'USP ne peuvent garantir la stérilité des préparations dans 100 % des cas<sup>1</sup>. Ainsi, lors de préparation en lots, certaines unités peuvent être contaminées, et plus le temps avance, plus la multiplication microbienne y est favorisée<sup>4</sup>. Tel que recommandé par l'USP, une limite microbiologique pour la date d'expiration doit donc être fixée afin de protéger le patient. Pour le CUSM, la première solution est de se conformer aux dates d'expiration définies par l'USP. Il est possible d'ajuster la quantité de médicaments par lot pour que ces derniers s'épuisent avant la date d'expiration. Ainsi, par la gestion du roulement des stocks, moins de médicaments seront détruits ou perdus. La deuxième option serait de procéder à des tests de stérilité sur les lots afin de conserver les dates d'expiration actuelles. Dans ce cas, les ressources humaines, matérielles et financières nécessaires à la réalisation d'une telle procédure doivent être analysées.

**Tableau IV : Stabilité actuelle de certaines préparations au CUSM**

Catégories de médicaments	Niveau de risque (principe = stabilité chimique)	Stabilité au MGH	Stabilité selon USP (principe = stabilité chimique et microbiologique)
Antibiotiques en seringues :			
Céfazoline	Moyen	90 jours C	45 jours C
Céfotaxime	Moyen	90 jours C	45 jours C
Céfuroxime	Moyen	90 jours C	45 jours C
Famotidine en seringue	Moyen	56 jours C	45 jours C

C = congélateur

## Conclusion

À la suite de l'analyse de conformité réalisée au CUSM, un écart important requérant une mise à niveau consiste en l'aménagement d'un local de préparation de produits stériles conforme aux normes de l'USP dans chaque hôpital. Aussi, il faut adapter les types de préparations à l'environnement où ils sont préparés : les préparations pour usage immédiat peuvent être effectuées dans les satellites et les préparations en lots doivent être effectuées dans des salles conformes. Une deuxième priorité consiste en la formation et la certification du personnel assigné à la préparation et à la supervision des produits stériles. Enfin, les dates d'expiration de certains lots doivent être changées pour être conformes aux limites fixées par l'USP. En somme, dans toute décision relative à la préparation des produits stériles, la qualité du produit et la sécurité du patient doivent dominer sur tout motif financier, administratif ou autre.

Pour toute correspondance :

Jihane Eid

Département de pharmacie

Centre universitaire de santé McGill

Hôpital Royal Victoria

687, avenue des Pins Ouest

Montréal (Québec) H3G 1A4

Téléphone : (514) 934-1934 poste 31601

Courriel : jihane.eid@muhc.mcgill.ca

## Abstract

This article describes and proposes solutions to current problems in the preparation of sterile products at the McGill University Health Centre, in view of the new regulations provided by the United States Pharmacopeia.

## Références

1. Ockerman AV. Compounded Sterile Preparations. An overview of the New Standards in USP 797. US pharmacist. 2004;29. [http://www.uspharmacist.com/index.asp?show=article&page=8\\_1252.htm](http://www.uspharmacist.com/index.asp?show=article&page=8_1252.htm) (site visité le 8 juillet 2005).
2. Centers for Disease Control and Prevention. Exophiala infection from contaminated injectable steroids prepared by a compounding pharmacy-United States, July-November 2002. [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5149a1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5149a1.htm) (site visité le 14 février 2005).
3. The United States Pharmacopeial Convention, Inc, USP <797> Pharmaceutical Compounding-Sterile Preparations; Pharmacopeial Forum. Juillet-août 2003;29(4).
4. Trissel AL. The new National Standard for Sterile Preparation. Hospital Pharmacy. 2004;39:899-20.
5. Morris AM, Schenider PJ, Pedersen CA, Mirtallo JM. National survey of quality assurance activities for pharmacy-compounded sterile preparations. Am J Health Syst Pharm 2003;60:2567-76.

## Doit-on cesser les bêta-bloquants chez les patients à risque d'anaphylaxie?

*Dominique Martel*

Les bêta-bloquants sont largement recommandés et utilisés pour le traitement de l'hypertension et des maladies cardiovasculaires<sup>1</sup>. Ils ont démontré leur efficacité à diminuer la mortalité associée à l'hypertension, à l'infarctus du myocarde et à l'insuffisance cardiaque. L'anaphylaxie représente, quant à elle, la réaction allergique systémique la plus grave. Elle constitue une urgence médicale étant donné les risques de mortalité associés à un collapsus cardiovasculaire ou à une obstruction des voies respiratoires<sup>2</sup>.

Au début des années 1980, certaines publications et rapports de cas ont permis d'établir un lien entre la prise de bêta-bloquants et l'apparition de réactions anaphylactiques particulièrement graves. Ces cas, fatals pour certains, impliquaient plus fréquemment le propranolol<sup>3,4</sup>. L'avantage présumé des bêta-bloquants cardio-sélectifs demeure incertain étant donné la publication de rapports de cas les incriminant<sup>4</sup>.

Chez les utilisateurs de bêta-bloquants, les réactions anaphylactiques graves s'expliqueraient par deux facteurs : une libération accrue des médiateurs de l'anaphylaxie et une efficacité diminuée de l'épinéphrine<sup>4</sup>. Les effets précis des bêta-bloquants sur la pathophysiologie de l'anaphylaxie sont peu connus. La pharmacologie de l'épinéphrine est par contre bien documentée. Le tableau I présente ses effets sympathomimétiques, qui expliquent son efficacité dans le traitement de l'anaphylaxie.

**Tableau I :** Quelques effets de l'épinéphrine sur ses différents récepteurs adrénergiques<sup>5</sup>

Bêta-1	Bêta-2	Alpha-1	Alpha-2
↑ automaticité, fréquence, contractilité et conduction cardiaque	↑ automaticité, fréquence, contractilité et conduction cardiaque; dilatation artériolaire et veineuse, relaxation des muscles de la trachée et des bronches, ↑ sécrétions bronchiques	Constriction artériolaire et veineuse, ↑ sécrétions bronchiques	Constriction artériolaire et veineuse

Administrés en concomitance, l'épinéphrine et un bêta-bloquant entrent en compétition pour l'occupation des récepteurs bêta-adrénergiques. Ceci peut causer à la fois une diminution de l'efficacité de l'épinéphrine et l'apparition d'une réponse inadéquate par stimulation alpha-adrénergique excessive (hypertension systolique, bradycardie, vasospasme coronarien)<sup>2,6</sup>. Si de telles réactions surviennent, il convient de traiter avec du glucagon<sup>2,7</sup>. Ce dernier a des effets inotrope et chronotrope positifs, une

action vasodilatatrice ainsi qu'un effet de relaxation des muscles lisses bronchiques indépendants des récepteurs bêta-adrénergiques<sup>2,3</sup>.

Faut-il pour autant éviter les bêta-bloquants chez tous les patients à risque d'anaphylaxie? TenBrook et coll. se sont intéressés à la question et ont développé un modèle pour des patients atteints d'insuffisance cardiaque ou avec antécédent d'infarctus du myocarde et à risque d'anaphylaxie à cause d'une allergie aux arachides<sup>6</sup>. Malgré les limites inhérentes à ce type d'étude, il est intéressant de constater que les auteurs rapportent un bénéfice à traiter ces patients avec un bêta-bloquant. En tenant compte des risques de mortalité associés à l'anaphylaxie, les gains sur l'espérance de vie atteignent tout de même neuf mois dans le cas d'un patient avec antécédents d'infarctus du myocarde et dix-sept mois pour ceux atteints d'insuffisance cardiaque<sup>6</sup>. Il faut, bien sûr, adapter ces données à la situation particulière de chaque patient, mais elles fournissent une ligne directrice fortement appréciée dans un contexte où peu de littérature est disponible.

En résumé, des options thérapeutiques devraient être évaluées dans les cas d'hypertension sans co-morbidités, alors que les bénéfices semblent surpasser les risques pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou avec antécédents d'infarctus du myocarde.

Pour toute correspondance :

Dominique Martel

Cité de la santé de Laval

1755, René-Laennec

Laval (Québec) H7M 3L9

Téléphone : 450-668-1010, poste 2228

Télécopieur : 450-975-5354

Courriel : dominique\_martel\_csl@ssss.gouv.qc.ca

### Références

1. Khan NA, McAlister FA, Campbell NRC, Feldman RD, Rabkin S, Mahon J et coll. The 2004 Canadian recommendations for the management of hypertension : Part II – Therapy. *Can J Cardiol* 2004;20:41-54.
2. Ellis AK, Day JH. Diagnosis management of anaphylaxis. *CMAJ* 2003;169:307-12.
3. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 122, exp:12/2004)
4. Lang DM. Anaphylactoid and Anaphylactic Reactions. *Hazards of β-Blockers. Drug Safety* 1995;12:299-304.
5. Lefkowitz RJ, Hoffman BB, Taylor P. Neurotransmission The Autonomic and Somatic Motor Nervous System. Dans : Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York : McGraw-Hill; 1996. p.105-39.
6. TenBrook JA, Wolf MP, Hoffman SN, Rosenwasser LJ, Konstam MA, Salem DN et coll. Should β-Blockers be given to patients with heart disease and peanut-induced anaphylaxis? A decision analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:977-82.
7. Ellis AK, Day JH. Anaphylaxis treatment : the details. [Correspondence] *CMAJ* 2003;169:1148-9.

*Dominique Martel, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne au Centre d'information pharmaceutique à la Cité de la santé de Laval.*