

**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 8 Janvier 2019.

Section du dépôt légal

Utilisation sécuritaire des anticoagulants oraux : attention à l'adhésion médicamenteuse des patients

Benoît Allenet¹⁻³, Pharm.D., Ph.D.

¹Université Grenoble-Alpes; Équipe ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525);

²Unité fonctionnelle de pharmacie clinique, Pôle pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Grenoble, France;

³Unité transversale d'éducation thérapeutique du patient de l'Arc Alpin

Reçu le 9 juillet 2018; Accepté après révision le 18 juillet 2018

Les antivitamines K (AVK) ont longtemps été la seule classe pharmacologique d'anticoagulants oraux (ACO) disponibles pour le traitement des arythmies cardiaques et des pathologies thromboemboliques. Ces médicaments restent parmi les médicaments les plus iatrogènes, surtout pour les sujets d'âge égal ou supérieur à 65 ans¹. Les anticoagulants oraux directs (AOD) ayant un effet inhibiteur de la thrombine (anti-IIa) ou du facteur Xa (anti Xa) sont arrivés sur le marché il y a environ dix ans pour le dabigatran et le rivaroxaban, quelques années plus tard pour l'apixaban et récemment, au Canada, pour l'edoxaban. L'augmentation des prescriptions a été progressive, selon les différentes indications : au Canada, par exemple, de 1 % à 33 % de toutes les prescriptions des anticoagulants oraux, sur la période 2008-2014².

On dispose de plusieurs méta-analyses comparant les performances respectives des nouveaux anticoagulants oraux à celles de la warfarine. Les AOD montrent globalement une efficacité équivalente à celle de la warfarine sur la réduction du risque d'AVC, d'embolie systémique, de décès toutes causes confondues et la réduction d'hémorragies intracrâniennes^{3,4}. Cependant on note un risque plus élevé de saignements gastro-intestinaux en fonction de l'AOD^{5,6}. D'autres études sont en cours pour permettre d'affiner la place des AOD. Dans ce numéro, l'article d'Auger-Edwards et coll. questionne la place du rivaroxaban comparativement à l'aspirine dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse⁷. L'étude EINSTEIN CHOICE montre que le rivaroxaban est plus efficace que l'aspirine, avec un risque hémorragique similaire, pour le traitement prolongé de la TEV⁸.

Tous les médicaments anticoagulants, AVK ou AOD, exposent à des effets indésirables, principalement hémorragiques. En pratique « générale », les anticoagulants font partie des quelques classes emblématiques qui « n'appartiennent » à aucune spécialité médicale, puisqu'on les retrouve prescrits sur des types d'ordonnances divers (au même titre que les médicaments contre la douleur ou les anti-infectieux). De fait, le pharmacien doit faire preuve d'une vigilance accrue, notamment dans l'exercice de conciliation médicamenteuse,

afin de sécuriser la prescription et d'accompagner le patient dans son contexte.

Concernant la sécurisation de la prescription des AVK, le pharmacien doit se concentrer principalement sur les périodes d'amorce et de transition, à la recherche d'interactions médicamenteuses (notamment en situation de polyprescription) et alimentaires et monitorer le RNI (ratio normalisé international) lors de périodes de relais héparine-AVK, dans des situations de risque hémorragique. Concernant les AOD, le pharmacien doit intégrer les différentes modalités de prescription selon l'AOD (profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différents : demi-vie, élimination rénale, biodisponibilité, etc.). Pour les personnes âgées, il faut également prendre en considération les interactions médicamenteuses, la fonction rénale et l'ajustement de la posologie. Pour les patients âgés et fragiles, il faut peser les risques par rapport aux avantages surtout quand les patients présentent une masse musculaire faible et des niveaux de créatinine sérique sous la normale. La clairance de la créatinine est souvent surestimée, ce qui augmente le risque de saignement. À ce titre, l'étude de Gilbert et coll. présentée dans ce numéro est illustratif : la gestion périopératoire des AOD semble adéquate dans le contexte de l'étude, malgré une tendance à une cessation préopératoire précoce pour les patients souffrant de dysfonction rénale, mais cette gestion reste un point critique⁹.

Concernant l'accompagnement du patient, c'est la diffusion du bon usage des anticoagulants oraux et surtout l'accompagnement de l'adhésion médicamenteuse qui sont au centre et déterminent le choix de prescription des AVK ou des AOD. En effet, l'action des AOD reste très sensible à l'oubli d'une prise, en raison d'une demi-vie brève (environ 10 h)¹⁰. Contrairement aux AVK, les AOD ne nécessitent pas de surveillance biologique de l'activité anticoagulante¹⁰. La littérature scientifique récente reste contrastée, sans doute en raison de la difficulté méthodologique de telles études et de la disparité des contextes de recrutement des patients. Par exemple, van den Heuvel et coll. mettent en évidence une bonne adhésion des patients sous AOD, principalement

à la phase d'implémentation du traitement^{11,12}. Rodriguez-Bernal et coll. mettent quant à eux en évidence, dans une étude en vie réelle, un taux de non-adhésion primaire aux ACO de 5 %, avec une différence significative entre AVK et AOD (4,3 % par rapport à 10,8 %, $p < 0,001$)¹³. De fait, un suivi éducatif adapté doit permettre de maîtriser ce risque, ce qui est montré côté AVK^{14,15}.

Des études doivent encore conforter l'aspect du suivi des patients sous AOD, afin d'accompagner au mieux le respect des traitements, dans un contexte où la prise en charge des accidents hémorragiques reste plus délicate¹⁶.

Références

1. Michel P, Minodier C, Lahelze M, Moty-Monne-reau C, Domecq S, Chaleix M et coll. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004. Dossiers Solidarité et Santé 2010;17:1-18.
2. Weitz J, Semchuk W, Turpie A, Fischer WD, Kong C, Ciaccia A et coll. Trends in prescribing oral anticoagulants in Canada, 2008–2014. *Clin Ther* 2015;37:2506–2514.e4.
3. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453–60.
4. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of large, randomized, controlled trials vs warfarin. *Clin Cardiol* 2013;36:61–7.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et coll. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.
6. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145:105–12.
7. Auger-Edwards E, Harraka RJ, Laprise-Lachance P, Roy H. Rivaroxaban ou aspirine dans le traitement prolongé de la thromboembolie veineuse : étude EINSTEIN CHOICE. *Pharmactuel* 2018;51:155-160.
8. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H et coll. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2017;376:1211-22.
9. Gilbert M, Turgeon M, Deland E, Beauchêne MF. Évaluation de l'utilisation judicieuse et sécuritaire des médicaments anticoagulants au CIUSSS de l'Estrie-CHUS : étude sur l'usage périopératoire des anticoagulants oraux directs. *Pharmactuel* 2018;51:161-169.
10. Haute autorité de santé. Les anticoagulants oraux. [en ligne] https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux (site visité le 16 juillet 2018).
11. van den Heuvel, Hövels A M, Büller H R, Mantel-Teeuwisse A K, de Boer A, Maitland-van der Zee A H. NOACs replace VKA as preferred oral anticoagulant among new patients: a drug utilization study in 560 pharmacies in The Netherlands. *Thromb J* 2018;16:7.
12. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968–75.
13. Rodriguez-Bernal CL, Peiró S, Hurtado I, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Primary non-adherence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: real-world data from a population-based cohort. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;24:440-8.
14. Léger S, Allenet B, Calop J, Bosson JL. Éducation thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse : description du programme Educ'AVK. *J Mal Vasc* 2004;29:145–51.
15. Pernod G, Labarere J, Yver J, Stager B, Allenet B, Berremili T et coll. Educ'AVK: Reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient Education: A prospective multicenter open randomized study. *J Gen Intern Med* 2008;23:1441-6.
16. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P et coll. French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP). Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017;36:73-6.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Le romosozumab, une option supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique de l'ostéoporose ?

Léa Catherine Bellerose Bélanger¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Sandy Nguyen, Pharm.D., M.Sc.,

Julia De Rose^{1,4,5}, Pharm.D., M.Sc., Louise Papillon-Ferland^{3,6}, B.Pharm., M.Sc.

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

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

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

⁴Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada;

⁶Clinicienne associée, Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 25 août 2017; Accepté après révision par les pairs le 27 novembre 2017

Titre : *Romsozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis.* N Engl J Med 2016;375:1532-43¹.

Auteurs : Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S et coll.

Commanditaires : La compagnie pharmaceutique Amgen, qui commercialise le romosozumab, ainsi que la compagnie UCB Pharma ont conçu la méthodologie de l'étude. Amgen a également participé à la supervision de l'étude, à l'analyse des résultats et à la rédaction de l'article.

Cadre de l'étude : Les fractures de fragilisation sont courantes. Les statistiques canadiennes évaluent à 1,9 milliard de dollars le coût annuel du traitement de l'ostéoporose et des fractures y étant associées. Les fractures vertébrales et de la hanche sont associées à une perte de la mobilité, à des hospitalisations et à des décès². Moins de 38 % des Canadiennes ayant des antécédents de fractures ostéoporotiques ou ayant reçu un diagnostic d'ostéoporose sont actuellement traitées adéquatement³.

Différentes classes pharmacologiques sont disponibles à l'heure actuelle pour le traitement de l'ostéoporose. En première ligne, on retrouve les thérapies antirésorptives, soit les bisphosphonates (alendronate, risédronate, acide zolédronique), les modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogène (raloxifène) et les inhibiteurs du ligand RANK (denosumab). Le tériparatide, un agent ostéoformateur, est réservé aux patients atteints d'ostéoporose sévère ou dont le traitement à un agent antirésorptif a échoué⁴. La thérapie séquentielle, qui est une option de traitement pour les patients atteints d'ostéoporose sévère, consiste en la prise de tériparatide durant deux ans, suivie d'un agent antirésorptif. Cette stratégie permet de maintenir ou d'augmenter les bienfaits obtenus avec l'agent ostéoformateur sur la densité minérale osseuse (DMO), puisque les bénéfices du tériparatide ont tendance à se dissiper après l'arrêt du traitement⁵.

Le romosozumab est une nouvelle molécule exploitant un mécanisme d'action différent. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé inhibant la sclérostine, ce qui entraîne une activité antirésorptive et ostéoformatrice. La sclérostine régule l'activité des ostéoblastes en entrant en compétition avec les protéines osseuses morphogéniques pour la liaison à leur récepteur et empêche ainsi la surcroissance osseuse^{6,7}. Lors d'une étude de phase II, le romosozumab à différentes posologies a entraîné une augmentation de la DMO supérieure à l'alendronate et au tériparatide sur une période de 12 mois⁸. Les répercussions cliniques de ce médicament ne sont toutefois pas encore connues et l'étude FRAME tente de répondre à cette question.

Protocole de recherche : Il s'agit d'un essai clinique à répartition aléatoire de phase III, à double insu, multicentrique et international. La répartition aléatoire était stratifiée selon l'âge (inférieur à 75 ans ou égal ou supérieur à 75 ans) et l'existence ou non d'une fracture vertébrale au moment de l'enrôlement dans l'étude. Les deux groupes de l'étude bénéficiaient d'un suivi en parallèle pendant 24 mois. Les auteurs ont planifié une analyse en intention de traiter (ITT) modifiée pour évaluer la sécurité. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de recherche de chaque centre de recrutement.

Les auteurs rapportent une puissance de 99 % pour la détection d'un risque inférieur de fractures vertébrales dans le groupe recevant le romosozumab, respectivement de 65 % et 62 % à 12 et 24 mois, et ce, en prenant en compte un risque de fractures vertébrales de 2,1 % dans le groupe placebo.

Patients : La population de l'étude était constituée de patientes ambulatoires postménopausées, âgées entre 55 et 90 ans, ayant un score T de -2,5 à -3,5 à la hanche ou au col fémoral. Les patientes étaient exclues si elles présentaient une des conditions suivantes : un antécédent de fracture de la hanche, de fracture vertébrale sévère ou de plus de deux fractures

Pour toute correspondance : Sandy Nguyen, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital général juif, 3755, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1E2, CANADA; Téléphone : 514 340-8222, p. 26580; Télécopieur : 514 340-8201; Courriel : sandy.nguyen.ccomtl@ssss.gouv.qc.ca

vertébrales modérées, une pathologie osseuse métabolique, une condition de santé ayant un impact sur le métabolisme osseux, un désordre de l'hormone parathyroïdienne, un antécédent de transplantation d'organe solide ou de moelle osseuse, un syndrome myéloprolifératif, une ostéonécrose de la mâchoire, un dosage sérique de vitamine D inférieur à 50 nmol/L, un désordre calcémique au moment de la répartition aléatoire ou la prise récente de médicaments pouvant affecter le métabolisme osseux (œstrogènes, raloxifène, agents antirésorptifs, tériparatide et glucocorticoïdes systémiques à une dose quotidienne égale ou supérieure à 5 mg en équivalent prednisone). Les patientes présentant un niveau sérique de vitamine D inférieur à 100 nmol/L ont reçu une dose de charge de 50 000 à 60 000 unités de vitamine D.

Interventions : Les patientes ont été réparties aléatoirement selon un ratio 1:1 entre le groupe traitement et le groupe placebo. Les patientes du groupe traitement ont reçu une injection sous-cutanée mensuelle de romosozumab de 210 mg pendant 12 mois alors que celles du groupe témoin ont reçu un placebo à la même fréquence par la même voie d'administration. Du 12^e au 24^e mois, toutes les patientes ont reçu un traitement de 60 mg de denosumab par injection sous-cutanée aux six mois. Tout au long de l'étude, elles ont également reçu quotidiennement un minimum de 500 à 1000 mg de calcium et de 600 à 800 unités de vitamine D₃ ou D₂. Cependant, aucune information ne nous renseigne sur les doses moyennes qu'elles ont reçues.

Points évalués : L'objectif primaire de l'étude consistait en l'incidence cumulative de nouvelles fractures vertébrales objectivées par radiographie à 12 mois et 24 mois de traitement. Une nouvelle fracture était définie comme une augmentation d'au moins un niveau sur l'échelle de Genant, ce qui signifie une baisse de 20 à 25 % de la hauteur vertébrale. Cette échelle semi-quantitative classe les vertèbres en fonction du pourcentage de leur perte en hauteur.

Les objectifs secondaires comportaient l'incidence cumulative de fractures cliniques, qui comprennent les fractures non vertébrales et les fractures vertébrales symptomatiques, les fractures non vertébrales, les fractures non vertébrales majeures, les nouvelles fractures vertébrales ou la détérioration de celles connues, les fractures de la hanche et les fractures ostéoporotiques majeures à 12 et 24 mois. Un suivi de la DMO, des anticorps antiromosozumab et des concentrations sériques des marqueurs de résorption osseuse, comme le télopeptide C-terminale (β -CTX), et de formation osseuse, comme le propeptide N-Terminal du procollagène de type 1 (P1NP), faisait également partie des objectifs secondaires dans des sous-groupes de patientes. Le profil d'innocuité du romosozumab a été évalué par l'observation des effets indésirables documentés dans les études précédentes ainsi que de ceux notés lors de thérapies similaires (ostéonécrose de la mâchoire, fractures atypiques, événements cardiovasculaires, réactions liées à l'injection et effets indésirables liés à l'homéostasie du calcium).

Résultats : Au total, 7180 patientes ont participé à l'étude. Parmi elles, 6390 ont complété les 12 premiers mois de l'étude et 6026 patientes ont complété les 24 mois de l'étude. Il y avait respectivement 3591 et 3589 participantes dans le groupe placebo et dans le groupe traitement. Le tableau I présente les profils caractéristiques comparables des patientes des deux groupes.

Selon les analyses statistiques réalisées à 12 mois, le groupe ayant reçu le romosozumab présentait une incidence de fractures vertébrales plus faible que le groupe placebo, soit respectivement 0,5 % (16/3321) et 1,8 % (59/3322). Ces résultats démontrent une diminution statistiquement significative du risque de subir une fracture vertébrale de 73 % dans le groupe ayant reçu le romosozumab (risque relatif [RR] : 0,27; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,16-0,47, $p < 0,001$). Le romosozumab a également diminué le risque de fracture clinique de manière statistiquement significative (RR : 0,64; IC 95 % : 0,46-0,89, $p = 0,008$) et le risque de fracture non vertébrale de façon non significative (RR : 0,75; IC 95 % : 0,53-1,05, $p = 0,10$) à 12 mois. Puisque la diminution du risque de fracture non vertébrale était statistiquement non significative, les autres objectifs secondaires ont été analysés de façon exploratoire et ne seront pas rapportés ici. Une disparité géographique a été observée dans les résultats, notamment chez les patientes provenant d'Amérique latine. En effet, une analyse de sous-groupe réalisée auprès de ces patientes n'a pas démontré de différence de l'incidence de fractures non vertébrales entre les deux groupes. Si on excluait ces patientes de l'analyse des résultats, le risque de fracture non vertébrale devenait statistiquement inférieur dans le groupe recevant le romosozumab (RR : 0,58; IC 95 % : 0,37-0,89, $p = 0,04$).

Les analyses statistiques ont démontré à 24 mois que les patientes ayant reçu le romosozumab initialement conservaient la diminution du risque de fracture vertébrale objectivée à 12 mois (RR : 0,25; IC 95 % : 0,16-0,40, $p < 0,001$). Cependant, aucune différence significative ne séparait les deux groupes en matière de risque de fracture clinique (RR : 0,67; IC 95 % : 0,52-0,87, $p = 0,10$) et de fracture non vertébrale (RR : 0,75; IC 95 % : 0,57-0,97, $p = 0,06$), bien que la tendance vers une diminution du risque de fracture se soit maintenue.

Après 12 mois, le traitement au romosozumab avait amélioré la DMO d'un sous-groupe de 128 patientes de 13,3 % (IC 95 % 11,9-14,7, $p < 0,001$) à la colonne lombaire, de 6,9 % (IC 95 % 5,6-8,1, $p < 0,001$) à la hanche totale et de 5,9 % (IC 95 % 4,3-7,4, $p < 0,001$) au col fémoral comparativement aux patientes du groupe placebo. Les niveaux sanguins du P1NP, un marqueur de formation osseuse, mesurés dans un sous-groupe de 129 patientes, ont augmenté rapidement dans le groupe romosozumab, pour atteindre un pic à 14 jours et revenir ensuite à leurs niveaux de base après neuf mois. Les concentrations sanguines du β -CTX, un marqueur de résorption osseuse, ont rapidement diminué en 14 jours et sont demeurées inférieures aux niveaux mesurés dans le groupe placebo à 12 mois.

La fréquence d'apparition d'effets indésirables était similaire entre les deux groupes à l'exception des réactions au site d'injection, qui étaient plus fréquentes dans le groupe romosozumab (5,2 % c. 2,9 %). Parmi les effets indésirables sérieux observés chez les patientes recevant le romosozumab, on trouve sept cas de réactions d'hypersensibilité, deux cas d'ostéonécrose de la mâchoire et une fracture fémorale atypique.

Tableau I. Caractéristiques démographiques et cliniques de base des patientes^a

Caractéristiques	Placebo (n = 3591)	Romozumab (n = 3589)
Âge - années	70,8 ± 6,9	70,9 ± 7,0
Âge 75 ans et plus, n (%)	1121 (31,2)	1119 (31,2)
Groupe ethnique, n (%)		
Hispanique	1416 (39,4)	1427 (39,8)
Non hispanique	2175 (60,6)	2162 (60,2)
Indice de masse corporelle	24,74 ± 4,42	24,66 ± 4,30
Densité minérale osseuse score T		
Colonne lombaire	-2,71 ± 1,04	-2,72 ± 1,04
Hanche totale	-2,46 ± 0,47	-2,48 ± 0,47
Col du fémur	-2,74 ± 0,29	-2,76 ± 0,28
Fracture vertébrale prévalente, n (%)	645 (18,0)	672 (18,7)
N ^{bre} de cas prévalent de fracture vertébrale		
1	496 (13,8)	506 (14,1)
2 et plus	149 (4,1)	166 (4,6)
Grade de la fracture vertébrale la plus sévère		
Faible	378 (10,5)	378 (10,5)
Modéré	263 (7,3)	293 (8,2)
Sévère	4 (0,1)	1 (< 0,1)
Fracture non vertébrale précédente à l'âge de 45 ans et plus, n (%)	782 (21,8)	778 (21,7)
Région géographique, n (%)		
Amérique latine	1534 (42,7)	1550 (43,2)
Europe de l'Est ou centrale	1050 (29,2)	1043 (29,1)
Europe de l'Ouest, Australie, ou Nouvelle-Zélande	497 (13,8)	482 (13,4)
Asie-Pacifique	419 (11,7)	410 (11,4)
Amérique du Nord	91 (2,5)	104 (2,9)
Score FRAX	13,4 ± 8,5	13,4 ± 8,8
Médiane du P1NP (EIQ) dans le sang - mg/litre ^b	52,3 (38,7-63,2)	50,3 (36,2-65,9)
Médiane du β-CTX (EIQ) dans le sang - ng/litre ^b	517 (322-677)	551 (338-706)

Abréviations : β-CTX : Telo-peptide C-terminal; EIQ : écart interquartile; FRAX : Fracture Risk assessment tool; P1NP : Propeptide N-Terminal du pro collagène de type 1

^aL'autorisation de reproduire ce tableau de la référence 1 a été obtenue des auteurs ainsi que du New England Journal of Medicine

^bCes données représentent les mesures du P1NP et du β-CTX pour les patientes recrutées dans la sous-étude portant sur les biomarqueurs et le renouvellement osseux. Au total, 62 patientes étaient incluses dans chaque groupe pour l'analyse du P1NP. Il y avait 62 patientes dans le groupe placebo et 61 patientes dans le groupe romozumab pour l'analyse du β-CTX

Au cours des 15 premiers mois de l'étude, 646 (18 %) des patientes traitées avec le romozumab ont développé des anticorps contre cet agent et 25 (0,7 %) des patientes également traitées avec le romozumab ont développé des anticorps neutralisants. Cependant, ces anticorps ne semblent pas avoir modifié l'efficacité ou l'innocuité du traitement à l'étude. Finalement, les niveaux de calcium corrigé selon l'albumine des patientes recevant le romozumab étaient inférieurs à ceux du groupe témoin à un mois de traitement (diminution médiane de 2,2 % c. 0 %). Cependant, les auteurs ne rapportent pas l'incidence d'hypocalcémie dans chacun des groupes.

Grille d'analyse

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?

Les patientes ont-elles été réparties de façon aléatoire aux groupes de traitement ? Les patientes ont été réparties aléatoirement selon un ratio 1:1 à l'aide d'un système vocal interactif.

Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de toutes les patientes ayant participé à l'étude ? Bien que les auteurs mentionnent avoir fait leurs analyses en ITT, ils spécifient n'avoir évalué leur objectif primaire que parmi les patientes réparties aléatoirement, pour qui une radiographie initiale et au moins une radiographie de suivi avaient été réalisées, ce qui concernait 93 % des patientes enrôlées dans l'étude.

Le suivi des patientes a-t-il été mené à terme ? Les auteurs rapportent que 89 % et 83,9 % des patientes ont complété les 12 et 24 mois de l'étude, ce qui totalise 790 pertes au suivi à 12 mois et 1154 à 24 mois. Le nombre de pertes au suivi des deux groupes et les raisons de ces pertes semblent similaires. Cependant, plusieurs patientes ont quitté l'étude pour une « raison autre » ou un « retrait de leur consentement » et ces deux catégories ne sont pas détaillées.

<p>Les patientes ont-elles été évaluées dans le groupe dans lequel elles avaient été réparties de façon aléatoire (intention de traiter) ? Malgré la mention d'analyses ITT, en réalité, c'est plutôt un ITT modifié qui a été utilisé, ce qui prend uniquement en compte les patientes réparties aléatoirement pour lesquelles une radiographie de base et de suivi étaient disponibles. De plus, pour combler les données manquantes, les auteurs ont utilisé la méthode de la dernière observation reportée prospectivement. Une analyse de sensibilité à l'aide d'un modèle mixte destiné à des mesures répétées a révélé des résultats similaires.</p>
<p>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patientes, des médecins et du personnel concerné ? Les patientes, les évaluateurs et les commanditaires agissaient à l'aveugle pendant les 12 premiers mois. Bien qu'à partir du 12^e mois, toutes les patientes à l'étude recevaient le denosumab de manière ouverte, l'insu par rapport au traitement initial a été maintenu. L'analyse des radiographies a été effectuée dans un même centre spécialisé. Un comité indépendant externe révisait les données liées aux effets secondaires sérieux.</p>
<p>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? Les caractéristiques démographiques et cliniques des patientes sont présentées au tableau I et permettent d'observer la similarité entre les groupes.</p>
<p>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? Aucune information n'est fournie sur les comorbidités ou sur les médicaments concomitants. Ces données auraient été intéressantes, puisque certaines pathologies et certains médicaments peuvent influencer le développement de l'ostéoporose et les objectifs étudiés⁹. Toutefois, la majorité des médicaments et pathologies pouvant affecter le métabolisme osseux faisait partie des critères d'exclusion.</p>
<p>QUELS SONT LES RÉSULTATS ?</p>
<p>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? L'analyse des objectifs primaires montre une diminution statistiquement significative des fractures vertébrales de 73 % à 12 mois et de 75 % à 24 mois dans le groupe romosozumab. À 12 mois, le risque absolu de fractures vertébrales était de 1,8 % dans le groupe placebo et de 0,5 % dans le groupe romosozumab, ce qui entraîne une réduction du risque absolu de 1,3 % et un nombre nécessaire à traiter (NNT) de 77. À 24 mois, ce risque absolu était respectivement de 2,5 % et 0,6 % dans le groupe placebo et romosozumab, ce qui entraîne une diminution du risque absolu de 1,9 % et un NNT de 53. L'incidence de fractures non vertébrales n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes.</p>
<p>Quelle est la précision de l'effet évalué ? L'IC 95 % est approprié pour l'évaluation de l'efficacité d'un traitement contre l'ostéoporose. Les intervalles de confiance obtenus dans l'étude sont étroits et permettent une meilleure interprétation des résultats.</p>
<p>LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES ?</p>
<p>Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ? Les résultats sont difficilement applicables à la population nord-américaine. En effet, la majorité des patientes de l'étude provenaient d'Amérique latine, d'Europe de l'Est et d'Europe centrale. Peu de patientes étaient recrutées en Amérique du Nord (2,7 %). Ceci limite l'applicabilité des résultats à la population canadienne, puisque la région habitée a un impact sur le risque de fracture. En effet, le risque de fracture ostéoporotique est plus élevé en Amérique du Nord alors qu'il est plus faible en Amérique centrale, en Amérique du Sud, en Océanie et dans certaines régions européennes¹⁰. D'ailleurs, l'outil <i>Fracture Risk Assessment tool</i> (FRAX) indiquait que les patientes provenant d'Amérique latine couraient un risque de fracture ostéoporotique à 10 ans plus faible que les patientes habitant une autre région. En effet, leur score FRAX était de 8,7 % alors que celui du reste des participantes s'élevait à 17 %. Une analyse de sous-groupe réalisée auprès des patientes d'Amérique latine n'a démontré aucune différence entre les groupes à l'étude quant à l'incidence de fractures non vertébrales alors que les résultats excluant cette population étaient significatifs. De plus, les nombreux critères d'exclusion ont probablement écarté une forte proportion de patientes, ce qui affecte également l'applicabilité des résultats à la population générale.</p>
<p>Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ? Les résultats de cette étude démontrent une différence statistiquement significative de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales à 12 et à 24 mois en faveur du groupe romosozumab. Cependant, un des objectifs secondaires, soit l'incidence de fractures cliniques (composite des fractures non vertébrales et des fractures vertébrales symptomatiques), est plus pertinente en clinique. Ce type de fracture entraîne une souffrance importante pour les patients et nécessite souvent une intervention médicale ou chirurgicale^{11,12}. La différence statistiquement significative entre les groupes qui existait à 12 mois relativement à cet objectif ne s'était pas maintenue à 24 mois.</p>
<p>Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ? La réduction statistiquement significative du risque de fracture vertébrale démontrée est intéressante, puisque ces fractures sont un élément prédictif de fractures cliniques¹³. Cependant, la diminution statistiquement significative du risque de fracture clinique à 12 mois est davantage significative en clinique.</p>

Discussion

La réalisation de cette étude était pertinente sur le plan clinique, puisque l'ostéoporose est une pathologie qui entraîne des conséquences importantes pour les patients qui en sont atteints. De plus, les fractures de fragilisation ont des répercussions économiques sur le système de santé du Canada et du Québec¹⁴.

La validité interne de l'étude semble adéquate en raison d'une bonne qualité méthodologique. En effet, cette étude à double insu, multicentrique et à répartition aléatoire a stratifié les patientes selon l'âge et la présence de fracture vertébrale au moment de l'enrôlement, ce qui limite le risque de biais de confusion attribué à ces variables confondantes. Cependant, il manque certaines caractéristiques des patientes. En effet, il aurait été intéressant de connaître le statut tabagique, les niveaux sanguins de vitamine D et de calcium de base, les traitements antérieurs reçus pour traiter l'ostéoporose et les comorbidités des patientes de l'étude, puisque ces éléments peuvent avoir un impact direct sur le risque de fractures ostéoporotiques¹⁵. Finalement, aucune information n'est fournie sur la méthode de recrutement ou le choix des pays participants à l'étude.

L'objectif primaire choisi par les auteurs correspond à l'incidence cumulative de fractures vertébrales à 12 et 24 mois.

Bien que le traitement au romosozumab entraîne une diminution statistiquement significative du risque de fracture vertébrale qui se vérifie sur les radiographies à 12 et 24 mois, ces données ont une portée clinique modérée. En effet, bien qu'elles soient liées à un risque accru de récurrence de fracture ostéoporotique, ces fractures sont souvent présentes sans nécessiter d'intervention médicale ou chirurgicale autre que la prise en charge de l'ostéoporose (pharmacologique et non pharmacologique). De plus, l'utilisation de l'échelle de Genant, une échelle subjective et semi-qualitative, laisse place à l'interprétation des évaluateurs, ce qui rend possible le biais d'information non différentiel¹³⁻¹⁶. Toutefois, l'interprétation des radiographies réalisée dans un même centre a probablement permis de diminuer ce risque, si les interprétations ont été faites par le même évaluateur. Un des objectifs secondaires de l'étude, soit l'incidence de fractures cliniques (fractures non vertébrales et fractures symptomatiques), est plus pertinent cliniquement. En effet, ces fractures nuisent grandement à la qualité de vie des patients, car elles occasionnent une perte d'autonomie^{17,18}. Certaines de ces fractures nécessitent également une hospitalisation ou une procédure chirurgicale¹¹. Les fractures vertébrales représentent toutefois un objectif primaire standard des études portant sur l'ostéoporose, puisqu'elles permettent une évaluation plus objective que les fractures symptomatiques ou cliniques. Lorsqu'on se penche sur les résultats de ces objectifs

secondaires, on note une diminution significative du risque de fracture clinique dans le groupe romosozumab à 12 mois, bien que cette différence statistiquement significative entre les deux groupes ne se maintienne pas à 24 mois, soit 12 mois après l'arrêt du traitement. Les bénéfices cliniques potentiels du traitement au romosozumab semblent donc s'estomper à 24 mois. Cependant, les patientes qui risquent le plus de subir des fractures ayant été exclues de l'étude (antécédent de fracture sévère ou de la hanche, traitement récent aux bisphosphonates oraux), la prévalence de fracture clinique était faible en cours d'étude dans les deux groupes (1,6 % dans le groupe romosozumab et 2,1 % dans le groupe placebo). L'absence de différence entre les deux groupes sur le plan des fractures cliniques et non vertébrales est donc probablement le reflet d'une population à l'étude moins sujette aux fractures, ce qui expose peut-être l'évaluateur à sous-estimer l'efficacité du traitement. Le suivi de la DMO et des marqueurs de renouvellement osseux semble également refléter le fait que le traitement accroît la formation osseuse.

Les suppléments de vitamine D et de calcium qu'ont reçus les patientes étaient adéquats, puisque ces agents sont à la base de la prévention et du traitement de l'ostéoporose⁴. Cependant, la littérature scientifique n'appuie pas l'administration d'un bolus unique de 50 000 à 60 000 UI de vitamine D aux patientes ayant un niveau sérique de 25-OH entre 50 et 100 nmol/L. Il aurait été pertinent de répéter le dosage sérique après l'administration de ce bolus afin de vérifier que le niveau sérique demeure à l'intérieur des cibles thérapeutiques⁴. De plus, les investigateurs ne donnent aucune information sur la proportion de patientes présentant une insuffisance en vitamine D (< 75 nmol/L) ou une hypocalcémie.

Les périodes de traitement d'un an et d'observation de deux ans sont également questionnables. En effet, la majorité des études évaluant les fractures vertébrales et non vertébrales que subissent les patients ostéoporotiques sont réalisées sur trois ou quatre ans¹⁹⁻²³. Le suivi de deux ans était donc probablement trop court pour établir les bienfaits du romosozumab sur la diminution du risque de fracture clinique.

Quant à la validité externe, les nombreux facteurs d'exclusion limitent l'applicabilité des résultats à une population présentant un risque élevé de fractures. En effet, la population de l'étude était relativement jeune et présentait un score FRAX moyen de 13,4. De plus, les résultats de l'étude sont difficilement applicables à la population féminine canadienne. En effet, les patientes provenant d'Amérique du Nord ne représentaient que 2,7 % de la population de l'étude. Comme le calcium et la vitamine D jouent un rôle important dans le développement de l'ostéoporose, les patientes habitant un pays permettant une exposition accrue au soleil sont moins à risque de subir des fractures ostéoporotiques²⁴. Une analyse *post hoc* des résultats a démontré que l'incidence de fractures non vertébrales chez les patientes d'Amérique latine était comparable entre les deux groupes. Ceci s'explique par le risque plus faible de cette population comparativement à la population nord-américaine. Si on exclut les patientes d'Amérique latine, cet objectif secondaire devient statistiquement significatif en faveur du groupe recevant le romosozumab. De plus, l'exclusion d'une grande proportion de patientes de l'étude qui présentaient un risque plus faible de fracture nuit à la puissance statistique des résultats.

Le risédronate, l'alendronate et l'acide zolédronique ont démontré une diminution statistiquement significative de l'incidence de fractures vertébrales, non vertébrales et de fractures de la hanche, avec des NNT pour la réduction du risque de fracture vertébrale respectivement de 20, 15 et 14 sur trois ans¹⁹⁻²¹. Le denosumab a entraîné une réduction significative des fractures vertébrales en 12 mois avec un NNT de 21 sur une période de trois ans. Il a également diminué le risque de fractures non vertébrales, de la hanche et cliniques de façon statistiquement significative à 12 mois²³. Le téraparatide a diminué le risque de fracture non vertébrale et vertébrale à 24 mois, avec un NNT de 11 sur une période de trois ans pour les fractures vertébrales²⁵. Bien que toute comparaison de NNT entre diverses études de conception différente soit hasardeuse, les NNT obtenus pour ces agents sont plus faibles que ceux obtenus avec le romosozumab (77 à un an et 53 à deux ans). De plus, contrairement au romosozumab, ces agents diminuent le risque de fractures non vertébrales. Les résultats obtenus pour le romosozumab sont aussi moins intéressants, puisqu'on perd l'effet statistiquement significatif sur les fractures cliniques à 24 mois, soit 12 mois après le remplacement du romosozumab par le denosumab. Cette perte du caractère significatif de l'effet peut cependant s'expliquer par l'incidence de fractures non vertébrales plus faible qu'attendue dans le groupe placebo, soit de 2,1 %, alors que le calcul de puissance reposait sur un risque de 3,5 %. Une récente étude de phase III (ARCH) compare l'effet d'un traitement séquentiel de romosozumab suivi d'alendronate avec un traitement d'alendronate sur deux ans. La population de cette étude présentait un risque de fracture plus élevé dû à un âge moyen de 74 ans et un score FRAX moyen de 20. La prévalence des fractures vertébrales des patientes ayant reçu le romosozumab suivi de l'alendronate était de 6,2 % (127/2046) et des fractures cliniques, de 9,7 % (198/2046), alors que pour les patientes du groupe ayant reçu l'alendronate, la prévalence des fractures vertébrales était de 11,9 % (243/2047) et des fractures cliniques, de 13 % (266/2047). Ces résultats démontrent une diminution statistiquement significative du risque de nouvelles fractures vertébrales de 48 % (RR : 0,52; IC 95 % : 0,40-0,66, $p < 0,001$) et du risque de fractures cliniques de 27 % (RR : 0,73; IC 95 % : 0,61-0,88, $p < 0,001$) dans le groupe ayant reçu le romosozumab²⁶.

Le profil d'innocuité du romosozumab au cours des 24 mois de suivi semble prometteur. Cependant, certains effets indésirables observés pendant l'étude, comme l'ostéonécrose de la mâchoire ou les fractures atypiques, peuvent se développer sous l'effet d'un traitement à long terme et seront donc à surveiller au cours des prochaines années. De plus, malgré la similitude observée entre les groupes sur le plan du profil d'innocuité cardiovasculaire, les résultats de l'étude ARCH démontrent une prévalence plus importante d'événements cardiovasculaires dans le groupe recevant le romosozumab (rapport de cote [RC] : 1,31; IC 95 % : 0,85-2,00), dont une augmentation statistiquement significative des événements cardiaques ischémiques (RC : 2,65; IC 95 % : 1,03-6,77)²⁶. En effet, l'inhibition de la sclérostine augmenterait la rigidité des artères, tel que le mentionne une étude *in vitro* au cours de laquelle les taux de sclérostine et la calcification des artères variaient de façon inversement proportionnelle²⁷. L'impact de l'inhibition de la sclérostine dans une population souffrant d'insuffisance rénale terminale a également été évalué. Malgré des résultats non concluants, il semblerait y avoir un lien entre le niveau de sclérostine et la calcification artérielle médiale²⁸. Ces résultats soulignent l'importance d'une

évaluation prolongée du profil d'innocuité du romosozumab avant de pouvoir statuer sur la sécurité du traitement.

De plus, sur le plan éthique, bien que les patientes exposées à un risque accru de fracture aient été exclues, la répartition aléatoire de patientes connues pour être ostéoporotiques dans un groupe placebo alors que des traitements efficaces sont disponibles est questionnable. Une étude comparant le romosozumab à un autre agent aurait évité de retarder le traitement des patientes du groupe placebo.

La place du romosozumab dans le traitement de l'ostéoporose demeure incertaine. Les effets à long terme de ce médicament ne sont pas encore clairement élucidés. De plus, le coût n'est pas encore disponible, ce qui rend l'évaluation coût-efficacité impossible. On peut toutefois s'attendre à un prix plus élevé que celui des bisphosphonates. C'est pourquoi, s'il est approuvé au Canada, ce médicament constituerait probablement un traitement de deuxième ligne. Cependant, les patientes précédemment traitées avec un bisphosphonate, une population pour laquelle ce traitement aurait pourtant pu être une option intéressante, ont été exclues de l'étude. Des études supplémentaires sont encore nécessaires afin de déterminer la place du romosozumab au retrait du bisphosphonate et d'établir s'il présente un avantage par rapport au denosumab lorsque les bisphosphonates ne procurent pas l'effet attendu.

Conclusion

L'ajout d'un nouvel agent pour lutter contre l'ostéoporose pourrait permettre de diminuer les conséquences négatives

de cette pathologie. Bien que les résultats de cette étude soient encourageants, davantage de données cliniques seront nécessaires afin d'établir l'efficacité du romosozumab pour la population nord-américaine, pour les hommes et les patients atteints d'ostéopénie. L'innocuité de cette molécule, en particulier sur le plan cardiovasculaire, sera également à préciser au sein de différentes populations. Davantage d'études comparant cette molécule avec les différents agents pharmacologiques disponibles seraient également intéressantes et permettraient de mieux établir la place du romosozumab au sein de l'arsenal thérapeutique.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Cet article a été rédigé dans le cadre du cours de communication scientifique en pharmacie de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs remercient les responsables et collaborateurs.

Références

1. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S et coll. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532-43.
2. Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81:646-56.
3. Osteoporosis Canada, 2007. Osteoporosis facts & statistics, 2007. [en ligne] <http://www.osteoporosis.ca/osteoporosis-and-you/osteoporosis-facts-and-statistics/> (site visité le 20 mars 2017).
4. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S et coll. Lignes directrices de pratique clinique 2010 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose du Canada - sommaire. *JAMC* 2010;1-12.
5. Boonen S, Milisen K, Gielen E, Vanderschueren D. Sequential therapy in the treatment of osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1149-55.
6. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE et coll. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J* 2003;22:6267-76.
7. Rosen JC, Ingelfinger JR. Building better bones with biologics - A new approach to osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1583-84.
8. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A et coll. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412-20.
9. Connell MB, Borchert JS. Osteoporosis and other metabolic bone diseases. Dans: JT. DiPiro, Talbert RL, Yee GC et coll., rédacteurs. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 7e ed. New York: McGraw-Hill; 2014: p. 1483-1504.
10. International Osteoporosis Foundation. FRAX: Identifying people at high risk of fractures. [en ligne] <https://www.iofbonehealth.org/frax-identifying-people-high-risk-fractures> (site visité le 14 juin 2017).
11. Somersalo A, Paloneca J, Kautiainen H, Loonroos E, Heinanen M, Kiviranta I. Incidence of fractures requiring patient care. *Acta Orthopaedica* 2014;85:525-30.
12. Madureira MM, Ciconelli RM, Pereira RM. Quality of life measurements in patients with osteoporosis and fractures. *Clinics* 2012;67:1315-20.
13. Adams JE, Lenchik L, Roux C, Genant HK. Vertebral fracture initiative part II : Radiological assessment of vertebral fracture. [en ligne] https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Vertebral%20Fracture%20Initiative/IOF_VFI-Part_II-Manuscript.pdf (site visité le 15 juin 2017).
14. Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A, Adachi JD, Papadimitropoulos E. Economic implications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada. *Osteoporos Int* 2001;12:271-8.
15. David C, Confareux CB, Mehse N, Paccou J, Leboime A, Legrand Erick. Severity of osteoporosis: what is the impact of co-morbidities? *Joint Bone Spine* 2010;77:103-6.
16. Genant HK, Bouxsein ML, Chapurlat R, Devogelaer JP, Roux C. Prise en charge des fractures. [en ligne] https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/IOF_VFI-Executive_Summary-French.pdf (site visité le 20 mars 2017).
17. Martin AR, Sornay-Rendu E, Chandler JM, Duboeuf F, Girman CJ, Delmas PD. The impact of osteoporosis on quality-of-life: the OFELY cohort. *Bone* 2002;31:32-6.
18. Madureira MM, Ciconelli RM, Pereira RM. Quality of life measurements in patients with osteoporosis and fractures. *Clinics* 2012;67:1315-20.
19. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et coll. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
20. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML et coll. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
21. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et coll. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
22. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY et coll. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.
23. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell Tichard, Reid IR et coll. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
24. Litwic A, Edwards M, Cooper C, Denninson E. Geographic differences in fractures among women. *Womens Health (Lond)* 2012;8:673-84.
25. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et coll. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
26. Saag G, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T et coll. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417-27.
27. Zhu D, Mackenzie NCW, Millán J, Farquharson C, MacRae VE. The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcifications of vascular smooth muscle cells. *PLoS One* 2011;6:1-10.
28. Qureshi AR, Olauson H, Witasp A, Haarhaus M, Branderburg V, Wernerson A. Increased circulating sclerostin levels in end-stage renal disease predict biopsy-verified vascular medial calcification and coronary artery calcification. *Kidney Int* 2015;88:1356-64.

Rivaroxaban ou aspirine dans le traitement prolongé de la thromboembolie veineuse : étude EINSTEIN CHOICE

Emily Auger-Edwards^{1,3}, Pharm.D., M.Sc., Rita-Joëlle Harraka^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc.,

Patrice Laprise-Lachance^{1,2,5}, Pharm.D., M.Sc., Hugo Roy^{1,2,6}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;
²Résident en pharmacie au moment de la rédaction, CHU de Québec–Université Laval, site Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacienne, CHU de Québec–Université Laval site Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital Notre-Dame, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, CHU de Québec–Université Laval, site Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec (Québec) Canada;

⁶Pharmacien, Centre intégré de santé et de services sociaux du Bas-Saint-Laurent, site Hôpital régional de Rimouski, Rimouski (Québec) Canada

Reçu le 18 septembre 2017; Accepté après révision par les pairs le 1^{er} février 2018

Titre de l'article : *Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Eng J Med 2017;376:1211-22¹.*

Auteurs : Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H et coll. pour les investigateurs d'EINSTEIN-CHOICE.

Commanditaire : Cette étude a été commanditée par la compagnie pharmaceutique Bayer qui a participé à la conception de l'étude, au protocole de recherche, à la surveillance de l'étude, à la vérification et à l'analyse des résultats.

Cadre de l'étude : La thromboembolie veineuse (TEV) englobe les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP). La TEV figure parmi les principales causes de décès par maladie vasculaire. Le traitement standard de la TEV consiste en une anticoagulation dont la durée de traitement est déterminée en fonction du diagnostic, des causes de l'événement indésirable (soit TEV provoquée ou idiopathique) et du risque de saignement. En général, sauf pour les patients atteints de cancer ou les patientes enceintes, les anticoagulants oraux directs (ACOD) représentent les options thérapeutiques à privilégier par rapport aux autres anticoagulants, dont les antagonistes de la vitamine K (AVK). Les AVK, quant à eux, sont préférables aux héparines de faible poids moléculaire. Pour les patients qui nécessitent une anticoagulation qui se prolonge au-delà de la durée de traitement initiale de trois mois, on recommande la poursuite du même anticoagulant, ce qui entraîne néanmoins une augmentation du risque de saignement. L'aspirine pourrait le remplacer, mais seulement pour les patients qui refusent le traitement anticoagulant².

Protocole de recherche : Étude clinique multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double aveugle. Elle vise à comparer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement anticoagulant prolongé (rivaroxaban à 20 mg ou à 10 mg) par rapport à un traitement antiplaquettaire (aspirine à 100 mg) chez les patients traités pour une TEV et ayant déjà suivi une thérapie anticoagulante de six à douze mois.

Patients : Les patients inclus dans cette étude devaient être âgés d'au moins 18 ans, avoir reçu un diagnostic objectif de TVP proximale symptomatique ou d'EP, avoir été traités avec un anticoagulant oral durant une période de six à douze mois et ne pas avoir interrompu l'anticoagulant plus de sept jours avant la répartition aléatoire. Les principaux critères d'exclusion comprenaient une indication visant à prolonger la prise de l'anticoagulant à une dose thérapeutique, une indication pour un traitement antiplaquettaire, une clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 30 mL/min et une pathologie hépatique associée à une coagulopathie.

Interventions : Une stratification a été effectuée selon le diagnostic établi et le pays d'origine. Les sujets ont été répartis dans chacun des trois groupes (rivaroxaban à 20 mg, rivaroxaban à 10 mg et aspirine à 100 mg) selon une proportion équivalente. La médication devait être prise de manière quotidienne avec de la nourriture et la durée de traitement prévue était de 12 mois. Les patients recrutés après l'atteinte d'un nombre suffisant de sujets pour réaliser l'objectif primaire d'efficacité ont été traités pendant un minimum de six mois. Après la durée de l'étude, la poursuite du traitement était laissée à la discrétion du clinicien. Les patients étaient suivis par téléphone ou en clinique aux jours 30, 90, 180, 270, 360 pendant le traitement et 30 jours après l'arrêt du traitement.

Points évalués : L'objectif primaire d'efficacité combinait la récurrence de TEV symptomatique fatale ou non fatale ainsi que les décès de cause inconnue où une EP ne pouvait être exclue. Les objectifs secondaires d'efficacité comprenaient la survenue

Pour toute correspondance : Emily Auger-Edwards, CHU de Québec-Université Laval, site Centre hospitalier de l'Université Laval, 2705, boulevard Laurier, Québec (Québec) G1V 4G2, CANADA; Téléphone : 418 525-4444; Télécopieur : 418 621-7121; Courriel : emily.auger-edwards@chudequebec.ca

d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral ischémique, d'une embolie systémique, d'une thrombose veineuse ailleurs que dans les veines profondes des membres inférieurs et le décès, toutes causes confondues.

L'objectif primaire d'innocuité était la survenue d'un saignement majeur. Ce dernier correspond à une diminution du taux d'hémoglobine d'au moins 20 g/L, à une nécessité de transfusion d'au moins deux culots de globules rouges, à un saignement dans un site critique (intracrânien, pulmonaire, intramusculaire, etc.) ou ayant contribué à la mort du patient. Les objectifs secondaires d'innocuité comportaient la survenue d'un saignement mineur cliniquement significatif, la combinaison d'un saignement majeur et d'un saignement cliniquement significatif et, finalement, un saignement mineur ayant précipité l'interruption du traitement pendant plus de 14 jours.

Résultats : Au total, 3396 patients ont été recrutés et répartis aléatoirement dans les différents groupes entre mars 2014 et mars 2016 dans 244 sites et 31 pays. Parmi ces patients, 3365 ont été inclus dans l'analyse statistique alors que 31 patients qui n'ont pas reçu de traitement en ont été exclus (figure 1). Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population des trois différents groupes étaient comparables entre elles (tableau I).

Pour ce qui est de l'objectif primaire d'efficacité, les deux doses de rivaroxaban étaient supérieures à la prise d'aspirine. En effet, parmi les 1107 patients du groupe rivaroxaban 20 mg, 17 (1,5 %) ont présenté une récurrence d'événements indésirables alors que parmi les 1131 patients du groupe aspirine, 50 (4,4 %) ont présenté ce type de récurrence (tableau II). Le rivaroxaban à 20 mg a donc diminué de 66 % le risque d'événements indésirables comparativement à l'aspirine (rapport de risque instantané [RRI] : 0,34; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,20-0,59, $p < 0,001$). Dans le groupe rivaroxaban 10 mg, 13 des 1127 patients (1,2 %) ont subi des événements indésirables, ce qui représente une diminution de 74 % du risque

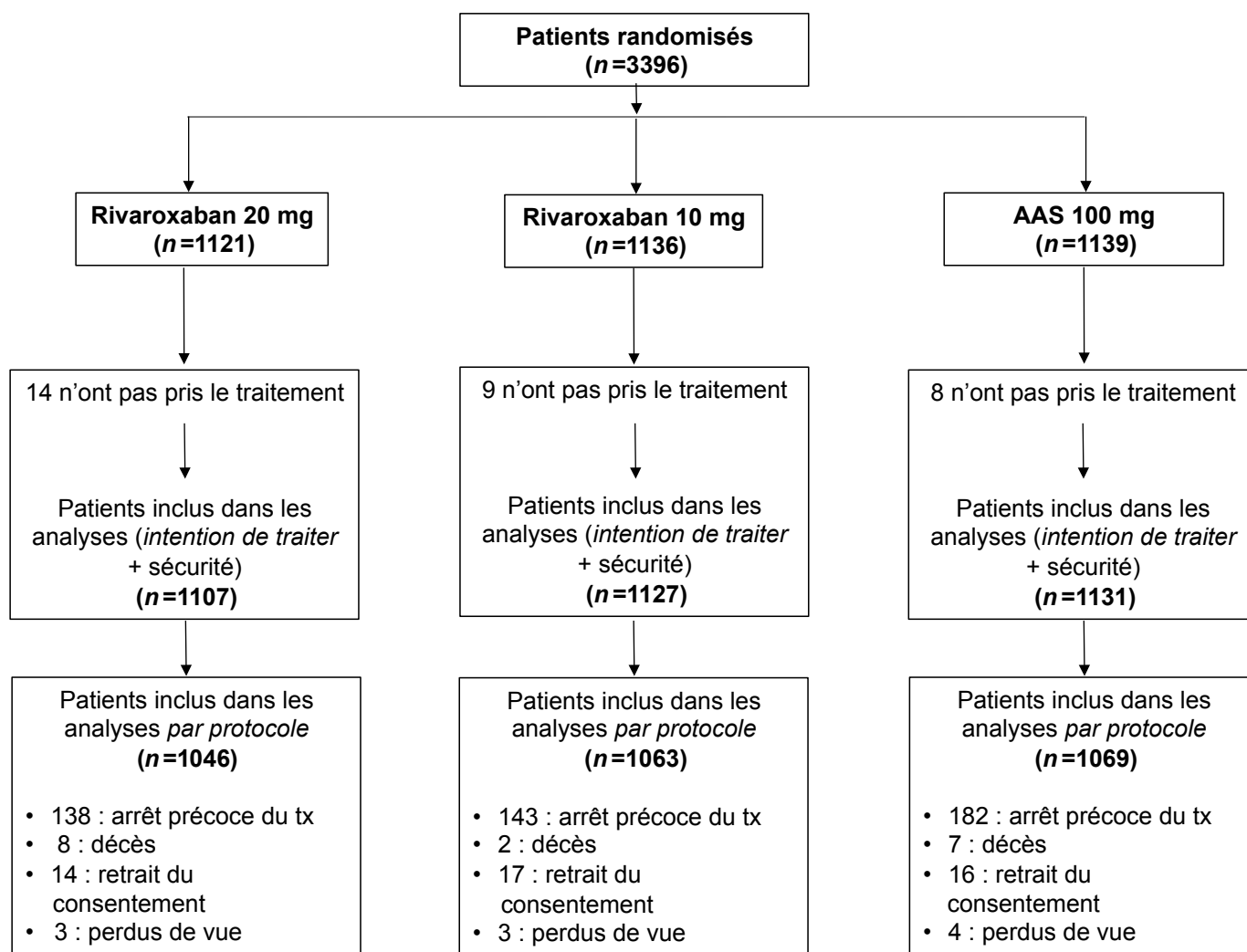


Figure 1. Répartition des sujets dans l'étude et nombre de patients inclus dans les analyses^a

Abréviations : tx : traitement

^aAdapté de la figure 1 de Weitz et coll.¹, avec leur autorisation

relatif si on le compare à l'aspirine (RRI : 0,26; IC 95%: 0,14-0,47, $p < 0,001$). Finalement, la comparaison des deux doses de rivaroxaban entre elles n'a pas montré de différence pour l'objectif primaire (RRI : 1,34; IC 95%: 0,65-2,75, $p = 0,42$).

Concernant l'objectif primaire d'innocuité, six patients (0,5 %) du groupe rivaroxaban 20 mg ont présenté un épisode de saignement majeur alors que cinq patients (0,4 %) du groupe rivaroxaban 10 mg et trois patients (0,3 %) du groupe aspirine en ont également subi. La comparaison des résultats n'aboutit pas à des différences significatives (tableau III).

Tableau I. Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude EINSTEIN CHOICE^{1a,b}

Caractéristiques	Rivaroxaban 20 mg (n = 1107)	Rivaroxaban 10 mg (n = 1127)	Aspirine 100 mg (n = 1131)
Âge (années)	57,9 ±14,7	58,8 ±14,7	58,8 ±14,7
Sexe masculin (%)	602 (54,4)	620 (55,0)	643 (56,9)
Clairance de la créatinine (%)	< 30 mL/min	1 (0,1)	2 (0,2)
	30 à < 50 mL/min	40 (3,6)	49 (4,3)
	≥ 50 mL/min	1066 (96,3)	1076 (95,5)
Classification de la TEV (%)	Provoquée	666 (60,2)	647 (57,4)
	Idiopathique	441 (39,8)	480 (42,6)
Antécédent de TEV (%)	198 (17,9)	197 (17,5)	194 (17,2)

Abréviations : TEV : thromboembolie veineuse

^aDonnées présentées sous le format N (%) ou moyenne ± écart-type

^bAdapté du tableau I de Weitz et coll., avec leur autorisation¹

Tableau II. Principaux résultats d'efficacité dans l'étude EINSTEIN CHOICE^{1a}

Objectifs	R20 mg (n = 1107)	R10 mg (n = 1127)	Aspirine 100 mg (n = 1131)	R20 vs Aspirine RRI (IC 95 %)	R10 vs Aspirine RRI (IC 95 %)	R20 vs R10 RRI (IC 95 %)
Objectif primaire d'efficacité	n (%)	n (%)	n (%)			
Récidive de TEV (TVP, EP)	17 (1,5)	13 (1,2)	50 (4,4)	0,34 (0,20-0,59) $p < 0,001$	0,26 (0,14-0,47) $p < 0,001$	1,34 (0,65-2,75) $p = 0,42$
Objectif secondaire d'efficacité	n (%)	n (%)	n (%)			
Récidive de TEV, infarctus du myocarde, AVC ischémique ou embolie systémique	19 (1,7)	18 (1,6)	56 (5,0)	0,34 (0,20-0,57) $p < 0,001$	0,32 (0,19-0,54) $p < 0,001$	1,08 (0,57-2,06) $p = 0,80$
Décès toutes causes confondues	8 (0,7)	2 (0,2)	7 (0,6)			

Abréviations : AVC : Accident vasculaire cérébral; EP : embolie pulmonaire; IC : intervalle de confiance; RRI : rapport de risque instantané; R20 : rivaroxaban à 20 mg; R10 : rivaroxaban à 10 mg;

TEV : thromboembolie veineuse; TVP : thrombose veineuse profonde

^aAdapté du tableau II de Weitz et coll.¹, avec leur autorisation

Tableau III. Principaux résultats d'innocuité de l'étude EINSTEIN CHOICE^a

Objectifs	R20 mg (n = 1107)	R10 mg (n = 1127)	Aspirine 100 mg (n = 1131)	R20 vs Aspirine RRI (IC 95 %)	R10 vs Aspirine RRI (IC 95 %)	R20 vs R10 RRI (IC 95 %)
Objectif primaire	n (%)	n (%)	n (%)			
Saignement majeur	6 (0,5)	5 (0,4)	3 (0,3)	2,01 (0,50-8,04) $p = 0,32$	1,64 (0,39-6,84) $p = 0,50$	1,23 (0,37-4,03) $p = 0,74$
Objectif secondaire	n (%)	n (%)	n (%)			
Saignement majeur ou mineur cliniquement significatif	36 (3,3)	27 (2,4)	23 (2,0)	1,59 (0,94-2,69) $p = 0,08$	1,16 (0,67-2,03) $p = 0,60$	1,37 (0,83-2,26) $p = 0,21$

Abréviations : AVC : Accident vasculaire cérébral; IC : intervalle de confiance; RRI : rapport de risque instantané; R20 : rivaroxaban à 20 mg; R10 : rivaroxaban à 10 mg

^aAdapté du tableau II de Weitz et coll.¹, avec leur autorisation¹.

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement ? OUI. Une répartition aléatoire équivalente entre les groupes rivaroxaban 10 mg, 20 mg et aspirine 100 mg a été effectuée. L'étude est stratifiée selon le diagnostic et le pays d'origine.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? OUI. Les patients répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose de médicament ont été suivis pendant la période prévue. Le moment et la fréquence des suivis ont été mentionnés.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? OUI. Les conclusions sont basées sur des analyses en intention de traiter. Une analyse per protocole a également été réalisée. Cette population comprenait tous les sujets de la population dite en intention de traiter, à l'exception de ceux qui présentaient un taux d'observance au traitement inférieur à 80 % ou qui s'écartaient du protocole de façon importante.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? OUI. L'étude a été effectuée en double aveugle et l'apparence des comprimés était identique au placebo. Les paramètres d'efficacité et de tolérance ont été examinés par un comité indépendant qui ignorait le groupe auquel les patients appartenaient.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? OUI. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients des trois groupes étaient similaires.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? OUI. La fréquence et les paramètres de suivis étaient identiques pour les trois groupes.
QUELS SONT LES RÉSULTATS ?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? Les résultats confirment que l'utilisation du rivaroxaban diminue le risque de récurrence de TEV lorsqu'on le compare à l'aspirine à 100 mg. L'effet correspond à une diminution du risque de récurrence de TEV de 66 % pour le groupe rivaroxaban 20 mg et de 74 % pour le groupe rivaroxaban 10 mg. De plus, il n'y avait pas de différence quant à la survenue de saignements majeurs.
Quelle est la précision de l'effet évalué ? L'intervalle de confiance de 95 % est étroit et assure une bonne précision aux résultats.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES ?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ? L'âge moyen des sujets était de 58 ans. Les patients qui avaient une indication pour recevoir un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant étaient exclus. La plupart des patients ayant des antécédents de maladie coronarienne athérosclérotique, de maladie vasculaire athérosclérotique ou de fibrillation auriculaire l'étaient également, ce qui a pu contribuer à rajeunir la population à l'étude. De plus, les patients qui présentaient une ClCr inférieure à 30 mL/min et ceux chez qui la prise prolongée d'un anticoagulant à une dose thérapeutique était indiquée ont également été exclus de l'étude. Les résultats de l'étude EINSTEIN CHOICE ne peuvent donc pas s'appliquer à ces patients. Les patients inclus dans l'étude étaient relativement en bonne santé. Autrement, les critères d'inclusion et d'exclusion étaient larges, ce qui a permis d'inclure la plupart des patients pour qui un traitement prolongé était possible. Finalement, une proportion importante des patients inclus dans chaque groupe avait initialement présenté une TEV provoquée. Or, dans ces situations, les lignes directrices recommandent un traitement d'une durée totale de trois mois ² . Ainsi, une majorité de patients ont reçu un traitement prolongé alors qu'il n'était pas indiqué de les traiter pendant plus de trois mois.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ? OUI. L'efficacité des traitements est basée sur la récurrence des TEV et sur les décès. L'étude discute de l'innocuité des thérapies et présente le risque de saignement majeur selon les caractéristiques des patients.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ? Le nombre nécessaire à traiter (NNT) pour prévenir une récurrence de TEV avec du rivaroxaban à 20 mg au lieu de l'aspirine à 100 mg est de 33. Ce nombre est de 30 avec la dose de 10 mg. Ces NNT s'appliquent à la durée de traitement de l'étude allant jusqu'à 12 mois. Ces résultats sont significatifs en regard des complications associées à la TEV, à la mortalité et aux dépenses en soins de santé. L'inclusion dans l'étude d'une majorité de patients ayant subi initialement une TEV provoquée, qui ne nécessite pas de traitement prolongé selon les lignes directrices en vigueur, limite la portée des résultats.

Discussion

La TEV est associée à un taux élevé de mortalité et de morbidité. Aux États-Unis, l'EP est la troisième cause de décès d'origine cardiovasculaire et la première cause de décès associée aux TEV. Des stratégies thérapeutiques ont donc été mises en place afin de diminuer le risque de récurrence de TEV tout en réduisant les saignements³. Dans les dernières années, quelques études ont évalué l'utilisation du rivaroxaban et de l'aspirine comme traitement prolongé de la TEV. Jusqu'ici, aucune étude n'avait comparé directement l'utilisation de ces deux molécules pour cette indication.

En 2010, l'étude *EINSTEIN Continued Treatment Study* a comparé l'utilisation du rivaroxaban à 20 mg au placebo lors d'un traitement prolongé de la TEV de six à 12 mois à la suite d'un traitement initial de trois, six ou douze mois avec la warfarine, l'acénocoumarol ou le rivaroxaban⁴. Les patients admissibles avaient un diagnostic objectif de TVP proximale symptomatique ou d'EP idiopathique. La prise d'antiplaquettaires (aspirine et clopidogrel) était tolérée. Les résultats ont démontré que le rivaroxaban diminuait le risque de récurrence de TEV, mais était associé à davantage de saignements majeurs ou mineurs, mais cliniquement significatifs.

Deux études ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'aspirine comparativement au placebo. L'étude WARFASA comparait l'aspirine à 100 mg prise une fois par jour au placebo pendant deux ans pour des patients qui avaient fait un premier épisode de TEV idiopathique et qui avaient reçu un traitement avec un AVK pendant six à dix-huit mois. Les résultats ont démontré une réduction du risque de récurrence de TEV avec la prise d'aspirine pendant une durée médiane de 23,9 mois. La survenue de saignements était semblable entre les deux groupes⁵.

La deuxième étude, nommée ASPIRE, comparait l'aspirine à 100 mg prise une fois par jour au placebo pendant au moins deux ans et jusqu'à quatre ans. Tout comme pour l'étude WARFASA, les sujets devaient avoir subi un premier épisode de TEV, puis reçu un traitement anticoagulant (c.-à-d. héparine suivie de warfarine ou toute autre solution appropriée) pendant six à vingt-quatre mois avant la répartition aléatoire. Les résultats n'ont pas démontré de réduction significative de la récurrence de TEV avec la prise d'aspirine. Toutefois, les résultats démontrent une réduction significative du taux d'événements vasculaires indésirables majeurs. Les taux de saignement majeur et cliniquement significatif étaient semblables dans les deux groupes⁶.

Le consensus actuel concernant le traitement antithrombotique de la TEV est basé sur le CHEST 2016. Pour les patients ayant subi une TEV provoquée par un facteur de risque transitoire, on recommande un traitement anticoagulant de trois mois, peu importe le risque de saignement. Dans le cas du traitement de la TEV idiopathique, on recommande l'administration d'un anticoagulant pendant trois mois aux patients présentant un risque de saignement élevé. Lorsque ce risque est faible à modéré, on préconise un traitement à long terme. Le CHEST reconnaît que l'aspirine est moins efficace pour prévenir les récives chez les patients nécessitant une thérapie prolongée. Cependant, aux patients qui décident d'arrêter prématurément leur traitement anticoagulant, il est préférable de donner de l'aspirine plutôt que de ne donner aucun traitement².

Les résultats de l'étude EINSTEIN CHOICE montrent la supériorité du rivaroxaban à 20 mg et à 10 mg lorsqu'on le compare à l'aspirine à 100 mg pour le traitement prolongé de la TEV¹. L'utilisation du rivaroxaban à 20 mg diminue de 66 % le risque de récive d'événements indésirables (NNT : 33) alors que le groupe rivaroxaban 10 mg (NNT : 30) a vu une diminution du risque de 74 %. Le rivaroxaban s'est avéré supérieur à un comparateur qui n'est toutefois indiqué que pour une proportion limitée de patients. Les résultats n'ont pas démontré de différence dans l'apparition de saignements majeurs entre les groupes¹. Cependant, dans l'étude *EINSTEIN Continued Treatment Study*, le risque de saignement sous l'effet du rivaroxaban avait augmenté comparativement au placebo³.

Les résultats de l'étude EINSTEIN CHOICE ne prennent pas en compte l'étiologie provoquée ou idiopathique de la TEV. Le risque de saignement chez les patients ayant subi une TEV idiopathique n'a pas non plus été pris en considération dans l'analyse des résultats. Cette étude ne devrait donc pas avoir d'impact majeur sur la conduite à adopter en cas de TEV idiopathique. Ces éléments devraient être examinés dans une étude future afin de pouvoir tirer des conclusions applicables à la pratique clinique.

L'étude EINSTEIN CHOICE est la première étude qui compare l'utilisation d'un ACOD à l'aspirine dans le traitement prolongé de la TEV. En matière de validité interne, il s'agit d'une étude à répartition aléatoire et à double insu, qui réduit le risque de biais d'information et de confusion. Les analyses ont été réalisées en intention de traiter. Ainsi, tous les patients ayant pris au moins une dose du traitement ont été inclus dans l'analyse statistique. Par ailleurs, les caractéristiques des trois groupes de l'étude étaient similaires. De plus, la taille de l'échantillon était suffisante pour l'atteinte de résultats significatifs en fonction de l'objectif primaire d'efficacité. Toutefois, la puissance de l'étude n'était pas suffisante pour qu'il soit possible de statuer sur la non-infériorité du rivaroxaban à la dose de 10 mg comparativement à celle de 20 mg.

Quant à la validité externe, il s'agit d'une étude multicentrique, favorisant la généralisation des résultats. Bien que seulement 12 des 244 sites étaient situés au Canada, la majorité des sites étaient européens, avec une population somme toute semblable à la nôtre. Cependant, environ 60 % des patients de chaque groupe avaient initialement présenté une TEV provoquée. Or, les lignes directrices du CHEST recommandent

un traitement anticoagulant d'une durée de trois mois pour cette population, sans égard au risque de saignement. L'anticoagulation à long terme ne devrait donc pas être préconisée pour ces patients, ce qui soulève une question, à savoir la raison pour laquelle les patients de l'étude atteints d'une TEV provoquée ont subi une anticoagulation prolongée. Par ailleurs, lorsqu'une anticoagulation à long terme est nécessaire, les recommandations relatives à la poursuite du traitement sont basées sur le risque de saignement. Toutefois, l'étude n'a pas stratifié les résultats en fonction de ce risque. De plus, les critères d'exclusion étaient larges et nombreux, ce qui éliminait une proportion importante de sujets atteints de maladies cardiovasculaires. L'âge moyen des sujets était d'environ 58 ans; la généralisation des résultats à une population plus âgée et potentiellement plus malade est donc questionnable. D'autre part, les patients ayant une indication claire d'anticoagulation thérapeutique à long terme étaient exclus de l'étude. Ce critère d'exclusion écarte donc la possibilité d'évaluer l'efficacité d'une dose de 10 mg de rivaroxaban pour ce type de patient, une dose plus faible étant généralement associée à un risque moindre de saignement. Finalement, la durée de l'étude était de 12 mois; les résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à une plus longue période.

Au Québec, les modalités de remboursement du Régime d'assurance maladie du Québec (RAMQ) influencent le choix du traitement. En effet, seul l'apixaban est remboursé pour le traitement à long terme dans les cas de TEV idiopathique (code d'exception CV170) à une dose de 2,5 mg deux fois par jour et pour une durée de traitement de 12 mois, cette décision faisant suite aux conclusions de l'étude AMPLIFY-EXT^{7,8}. Le rivaroxaban étudié dans l'étude EINSTEIN CHOICE ne serait donc pas remboursé actuellement pour un assuré du régime public, à moins d'une demande pour patient d'exception. Le remboursement éventuel du rivaroxaban pour cette indication ne devrait pas découler des résultats de cette étude en raison des critères d'exclusion très larges et de la grande proportion de patients ayant subi une TEV provoquée, qui ne requièrent pas d'anticoagulation prolongée.

Conclusion

Les résultats de l'étude EINSTEIN CHOICE soutiennent l'hypothèse selon laquelle le rivaroxaban est plus efficace que l'aspirine pour le traitement prolongé de la TEV¹. En raison de l'efficacité supérieure du rivaroxaban et du risque de saignement semblable à celui que provoque l'aspirine, ces données appuient les lignes directrices du CHEST². Par contre, parmi les limites de l'étude EINSTEIN CHOICE, il faut mentionner qu'environ 60 % des patients présentaient une TEV provoquée, alors qu'on recommande généralement un traitement anticoagulant d'une durée de trois mois pour ce type de patients². De plus, les résultats n'ont pas été stratifiés selon le risque de saignement de la population à l'étude. L'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban dans le traitement de la TEV n'ont pas été étudiées pour une durée excédant le cadre de l'étude, soit une période d'un an après le traitement initial de six à douze mois. Il en est de même pour la comparaison de l'efficacité entre les doses de 10 mg et de 20 mg du rivaroxaban. D'autres études seront donc nécessaires.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours *PHA-6074 Information sur les médicaments basée sur la preuve* de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient la responsable. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

Références

1. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H et coll. Rivaroxaban or Aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2017;376:1211-22.
2. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et coll. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
3. Eldredge JB, Spyropoulos AC. Direct oral anticoagulants in the treatment of pulmonary embolism. *Curr Med Res Opin* 2017;1-10.
4. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et coll. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
5. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M et coll. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-67.
6. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P et coll. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-87.
7. Régie de l'assurance maladie du Québec. Codes des médicaments d'exception. [En ligne]. http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/codes-medicaments-exception/codes_medicaments_exception.pdf (site visité le 18 décembre 2017).
8. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et coll. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.

Évaluation de l'utilisation judicieuse et sécuritaire des médicaments anticoagulants au CIUSSS de l'Estrie – CHUS : étude sur l'usage périopératoire des anticoagulants oraux directs

Mélanie Gilbert¹, B.Pharm., M.Sc., Martin Turgeon¹, B.Pharm., M.Sc., Éric Deland^{2,3}, MD, M.Sc., Marie-France Beauchesne^{1,4-6}, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D.

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

²Professeur agrégé, Département de médecine, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada;

³Interniste, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont et Hôtel-Dieu, Sherbrooke, Québec, Canada;

⁴Chercheure, Centre de recherche du centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada;

⁵Professeure associée, Département de médecine, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada;

⁶Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Reçu le 27 novembre 2017; Accepté après révision par les pairs le 7 mai 2018

Résumé

Objectifs : Cette étude visait à évaluer la conformité de la gestion des anticoagulants oraux directs en période périopératoire par rapport aux recommandations émises au CIUSSS de l'Estrie - CHUS.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective comportant une collecte des données dans les dossiers des patients ayant subi une chirurgie non urgente entre 2011 et 2015 au CIUSSS de l'Estrie - CHUS. Les délais de cessation et de reprise de l'anticoagulation ont été comparés aux délais recommandés dans le *Guide sur les nouveaux anticoagulants oraux* du CIUSSS de l'Estrie - CHUS afin de déterminer les taux de conformité de la pratique.

Résultats : Les données provenant de 90 patients sous anticoagulants oraux directs à dose thérapeutique ont été prises en compte. Les résultats ont démontré un taux de conformité global de 84,4 % en période préopératoire et de 69,3 % en période postopératoire.

Conclusion : L'évaluation de la conformité de la cessation préopératoire des anticoagulants oraux directs dépasse la valeur prédite de 70 %. Le taux de conformité global en période postopératoire est légèrement inférieur à la valeur prédite de 70 %. Ces résultats nous ont permis d'objectiver la pratique actuelle et pourront être comparés aux données d'essais cliniques à venir, afin d'encadrer et d'uniformiser l'utilisation des anticoagulants oraux directs en période périopératoire.

Mots clés : Anticoagulants oraux directs, chirurgie, embolies, saignements

Introduction

De nombreux patients nécessitent une anticoagulation à long terme. Lorsqu'ils subissent une intervention chirurgicale, l'anticoagulation doit souvent être interrompue. La nécessité d'interrompre la prise de l'anticoagulant avant une chirurgie élective et le moment de la reprise en période postopératoire dépendent du risque d'évènement thromboembolique ainsi que des risques de saignement associés à la chirurgie. La prévalence d'évènements thromboemboliques varie entre 0,3 et 4,6 % dans les 30 jours qui suivent l'intervention selon les sources consultées^{1, 2}. La prévalence de saignements en période périopératoire varie entre 1,3 % et 3,2 % selon des études réalisées auprès de sujets recevant de la warfarine^{1,3}.

Jusqu'en 2011, le seul anticoagulant oral utilisé à dose thérapeutique au CIUSSS de l'Estrie - CHUS était la warfarine, pour lequel le ratio normalisé international (RNI) permet d'évaluer l'intensité de l'anticoagulation. En octobre 2011, le dabigatran, premier représentant des nouveaux anticoagulants oraux (NACO), a été rendu disponible au CIUSSS de l'Estrie - CHUS. Le rivaroxaban et l'apixaban ont par la suite été ajoutés au formulaire thérapeutique. Leur appellation a évolué au fil du temps, puisque les termes « anticoagulants oraux directs » (AOD) sont désormais utilisés pour représenter cette classe de molécules.

Contrairement à la warfarine, les AOD représentent un défi bien particulier en situation périopératoire. En effet, leurs

Pour toute correspondance : Mélanie Gilbert, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont, 3001, 12e Avenue Nord, Sherbrooke (Québec) J1H 5N5, CANADA; Téléphone : 819 346-1110, p. 13915; Télécopieur : 819 820-6447; Courriel : melanie.gilbert.ciusse-chus@ssss.gouv.qc.ca

durées d'action sont plus courtes que celle de la warfarine⁴⁻⁶. On doit également tenir compte de la demi-vie de chacun des agents pour connaître le moment opportun d'interruption avant l'intervention chirurgicale, puisque la durée de la demi-vie varie selon la fonction rénale des sujets⁷. De plus, il existe des paramètres de laboratoire nous permettant d'évaluer de façon sensible ou précise l'effet anticoagulant résiduel de tous les AOD avant une intervention chirurgicale, mais ils ne sont pas disponibles dans la majorité des milieux⁷. Finalement, outre le dabigatran, il n'y a pas encore d'antidote disponible commercialement au Canada pour renverser l'effet des AOD en situations urgentes⁸.

En 2014, le CIUSSS de l'Estrie - CHUS, installations Hôtel-Dieu et Hôpital Fleurimont a élaboré le *Guide sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux*. Ce guide mentionnait des recommandations concernant l'interruption et la reprise des AOD en période périopératoire de chirurgies électives. Ces recommandations étaient basées sur les données figurant aux monographies des produits et sur l'opinion d'experts⁴⁻⁷. Elles tiennent compte du risque de saignement associé à la chirurgie et de la fonction rénale du patient. En revanche, elles ne tiennent pas compte de la présence d'interaction médicamenteuse. Plusieurs mises à jour du *Guide* ont été effectuées depuis sa version initiale, mais les recommandations portant sur la gestion des AOD en période périopératoire sont demeurées constantes.

Au moment de l'élaboration du *Guide*, il existait peu d'études portant sur l'usage des AOD en période périopératoire. Une sous-analyse de l'étude RE-LY concluait à une incidence de saignements similaires entre les groupes dabigatran et warfarine durant l'interruption périopératoire de leur administration⁹. Toutefois, aucune étude d'observation en situation réelle de pratique, déterminant le degré d'application des recommandations sur l'usage des AOD en période périopératoire n'avait été répertoriée dans la documentation scientifique. L'objectif principal de ce projet était de déterminer la proportion de prescriptions d'AOD qui étaient conformes à l'ensemble des recommandations émises par le CIUSSS de l'Estrie - CHUS sur l'usage des AOD en période périopératoire pour des sujets adultes ayant subi une intervention chirurgicale élective au CIUSSS de l'Estrie - CHUS. L'hypothèse de recherche supposait que la proportion de prescriptions conformes à l'ensemble des recommandations émises serait de 70 %, tant en période préopératoire que postopératoire.

Méthode

Le protocole de recherche retenu est descriptif et transversal, et il implique une collecte rétrospective de données à partir des dossiers médicaux des sujets admissibles. Ces derniers étaient des patients adultes ayant subi une intervention chirurgicale élective (planifiée et non urgente) au CIUSSS de l'Estrie - CHUS, installations Hôtel-Dieu et Hôpital-Fleurimont, entre le 1^{er} octobre 2011 et le 10 janvier 2015 et ayant reçu au moins une dose thérapeutique d'AOD dans les 90 jours précédant la chirurgie et jusqu'à 30 jours après celle-ci. Le mois d'octobre 2011 a été choisi pour entreprendre la collecte de données, puisqu'il s'agit du mois où le dabigatran s'est ajouté au formulaire thérapeutique. La date du 10 janvier 2015 a marqué la fin de la collecte des données, puisqu'il

s'agit du moment où la disponibilité des données pour la réalisation du projet prenait fin au technocentre. L'absence de description de la prise et de l'interruption planifiée d'un AOD dans les notes médicales (patient hospitalisé) ou lors de la visite à la clinique préparatoire à la chirurgie (patient externe), le fait de subir une chirurgie urgente et l'incapacité de juger de la conformité, due à l'absence de mesure de la créatinine (Cr) sérique dans les trois mois précédant la chirurgie, constituaient les principaux critères d'exclusion. Il est à noter que les patients référés à la clinique préparatoire à la chirurgie sont généralement évalués par un interniste ou un anesthésiologiste lorsqu'une interruption de l'anticoagulation est requise.

Collecte des données

Les données démographiques (âge, sexe), la Cr sérique, les antécédents médicaux, l'indication de l'anticoagulation, l'AOD prescrit, l'utilisation d'un pont avec une héparine à dose thérapeutique (pont à l'héparine) lors de la cessation de la prise de l'AOD en période périopératoire de même que la présence d'interactions médicamenteuses ont tout d'abord été collectées à partir des dossiers médicaux. Les interactions médicamenteuses prises en considération pour l'ensemble des AOD étaient associées aux agents suivants : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, ritonavir, tipranavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, quinidine, amiodarone, clarithromycine, érythromycine, vérapamil, diltiazem, dronédarone, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis⁴⁻⁶. Pour le dabigatran, nous avons également pris en compte les antiacides à base d'aluminium, de bicarbonate de soude, de calcium ou de magnésium, le ténofovir, le tacrolimus et la cyclosporine⁴. Les autres interactions médicamenteuses liées au rivaroxaban et à l'apixaban étaient associées aux agents suivants : voriconazole, amprénavir, cobicistat, lopinavir, fluconazole, phénobarbital et primidone^{5,6}. Certaines interactions médicamenteuses ont été évaluées malgré l'absence de contre-indication dans les monographies officielles, afin d'en tenir compte dans l'analyse des épisodes de saignements, particulièrement pour la population âgée ou lors d'interactions multiples. La prise d'antiplaquetaires et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) a été prise en considération. L'estimation de la clairance de la créatinine (ClCr) était basée sur la formule Cockcroft-Gault (CG), à l'aide du poids réel du patient ou du poids de dosage si l'indice de masse corporelle (IMC) était égal ou supérieur à 30.

Quant à l'estimation du risque embolique des patients (faible, modéré, élevé), elle reposait sur les critères du protocole d'interruption d'anticoagulation pour intervention effractive du CIUSSS de l'Estrie - CHUS, installations Hôtel-Dieu et Hôpital Fleurimont. Ce protocole est adapté des lignes directrices en anticoagulation de l'American College of Chest Physicians (disponibles sur demande)¹⁰.

Le risque de saignement associé à la chirurgie a été classé en deux catégories : risque mineur ou majeur et son estimation repose sur les informations trouvées dans les lignes directrices canadiennes du traitement de la fibrillation auriculaire (FA) de 2014¹¹. Le lecteur est invité à consulter le tableau 1 de la référence 11 qui décrit le risque de saignement selon le type de procédure¹¹. Les cas pour lesquels le risque de saignement ne pouvait être déterminé par le pharmacien ont été soumis à un médecin expert qui

collaborait à la recherche. Ce dernier a également contacté des chirurgiens afin de déterminer avec plus de précisions le risque de saignement. Une chirurgie majeure a été définie comme une procédure de plus d'une heure.

À l'aide du *Guide sur les nouveaux anticoagulants oraux* du CIUSSS de l'Estrie - CHUS, nous avons élaboré des indicateurs de conformité pour déterminer l'arrêt et la reprise de l'AOD en période périopératoire, selon la molécule, la ClCr du patient et le risque de saignement associé à la procédure chirurgicale (figure 1). Le comité d'anticoagulothérapie du CHUS et le comité de pharmacologie avaient révisé et approuvé le *Guide* avant sa diffusion aux médecins et aux pharmaciens des installations Hôpital Fleurimont et Hôtel-Dieu. Par ailleurs, le comité d'anticoagulothérapie du CHUS avait également approuvé les indicateurs de conformité.

Les moments de l'arrêt de la prise de l'AOD en période préopératoire et de sa reprise en période postopératoire ont fait l'objet d'une recherche dans les notes numérisées de la clinique préparatoire à la chirurgie, de l'anesthésiologiste du bloc opératoire et du profil d'administration des médicaments. Ils ont été documentés en heures par rapport au moment de la chirurgie, pour déterminer la conformité. La conformité de la cessation de prise des AOD en période préopératoire et de leur reprise en période postopératoire a été classée en trois catégories, soit : *conforme* : respecte le délai minimal recommandé d'arrêt ou de reprise de l'AOD; *non conforme* : la prise de l'AOD a été interrompue tardivement avant l'opération ou reprise précocement après l'opération et *conforme-long* : arrêt précoce ou reprise tardive de l'AOD. Une période sans AOD considérée comme étant « conforme-long » signifie qu'elle est plus longue que nécessaire. La *conformité globale* a été estimée à partir de la somme de

la conformité des patients classés dans « conforme » et « conforme-long ». Les cessations préopératoires de prise d'AOD et les reprises postopératoires dont la durée était supérieure à celles généralement recommandées (conforme-long) ont tout de même été incluses dans le calcul de conformité globale, puisque les recommandations émises portent sur les délais minimaux jugés sécuritaires pour éviter les saignements en période per- et postopératoire.

La survenue d'un événement thromboembolique ou d'un décès toutes causes confondues durant la période périopératoire (sept jours avant et jusqu'à 30 jours après la chirurgie) a été colligée. Les éléments indésirables relatifs à cet objectif combiné (accident vasculaire cérébral [AVC] ischémique, embolie systémique, infarctus du myocarde [IM], embolie pulmonaire [EP], mort toutes causes confondues) sont similaires à ceux décrits dans l'étude RE-LY¹². La survenue de saignements en période postopératoire a également été colligée. Les saignements ont été classés en saignement mineur ou majeur selon la classification proposée par Schulman et coll.¹³.

Les données ont été collectées par des stagiaires en pharmacie et en pharmacologie, sous la supervision de la pharmacienne chercheuse principale. Les données ont ensuite été saisies dans un formulaire développé pour ce projet et consignées dans un fichier Excel.

Analyses statistiques

La réalisation du calcul de la taille de l'échantillon se base sur l'estimation de la proportion de prescriptions conformes de 70 %, avec un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) et une précision de 5 %. Selon ce calcul, le nombre de patients

Période d'arrêt suite à la dernière dose (jours)				
Clcr	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Chirurgie mineure ou à risque faible de saignement				
> 50 ml/min	1	1	1	1
31-50 ml/min	2	1-2	1-2	2
≤ 30 ml/min	4	2	2	2
Chirurgie majeure ou à risque élevé de saignement				
> 50 ml/min	2	2	2	2
31-50 ml/min	4	3-4	3-4	3-4
≤ 30 ml/min	6	4	4	4
Reprise post-opératoire				
Reprise 24-48h suite à une chirurgie à risque faible de saignement.				
Reprise 48-72h suite à une chirurgie à risque élevé de saignement.				

Figure 1. *Guide sur les nouveaux anticoagulants oraux* du CHUS, version avril 2017
L'autorisation de publier cette portion du guide a été obtenue de la direction du département de pharmacie du CIUSSS de l'Estrie-CHUS.

à inclure était de 245. En modifiant la précision de l'effet à 10 %, nous obtenions une taille d'échantillon estimée à 75 patients. Des statistiques descriptives (moyenne, écart type) ont été estimées à l'aide du logiciel Excel.

Considérations éthiques

La conduite de ce projet a été approuvée par le comité d'éthique et de la recherche du Centre de recherche du CHUS. De plus, une demande d'autorisation de collecte des données à partir des dossiers médicaux des patients a été obtenue du directeur des services professionnels du CHUS.

Résultats

Des 181 dossiers révisés, nous avons pu évaluer l'utilisation périopératoire des AOD pour 90 patients. Une majorité des patients ont été exclus, parce qu'ils ne prenaient pas d'AOD en période préopératoire ($n = 63$). L'absence de détails portant sur l'arrêt préopératoire de la prise de l'AOD ($n = 19$), les chirurgies urgentes ($n = 5$) et l'absence de mesure de la Cr sérique permettant d'évaluer la conformité ($n = 4$) étaient d'autres motifs d'exclusion.

L'âge moyen des patients était de 70,2 ans (20-93 ans; médiane : 71,3 ans). La ClCr moyenne était de 77,1 mL/min, alors que le débit de filtration glomérulaire ajusté selon la surface corporelle des patients en période préopératoire était de 83,1 mL/min. Les hommes composaient 57,7 % de la cohorte (tableau I).

Les indications thérapeutiques les plus fréquentes des anticoagulants étaient la FA (88,9 %) et l'EP (5,6 %). Le score CHADS₂ moyen des patients atteints de FA était de 2,6, ce qui représente un risque embolique intermédiaire. Les patients évalués recevaient du dabigatran (48,9 %), du rivaroxaban (45,6 %), et de l'apixaban (5,5 %). Trente-cinq patients ont subi une intervention comportant un risque mineur de saignement (38,9 %), alors que le reste de la cohorte (61,1 %) a subi une intervention chirurgicale dont le risque de saignement était majeur. Il s'agissait de chirurgie majeure dans 83,9 % des cas et la durée moyenne de l'intervention était de 184 minutes. Le 76,6 % des interventions chirurgicales a eu lieu pendant les années 2014-2015. Les procédures cardiaques (30 %) et orthopédiques (28,9 %) étaient les chirurgies les plus fréquentes (tableau I).

Cessation préopératoire de la prise d'AOD

L'arrêt préopératoire de la prise d'AOD a été évalué pour l'ensemble des patients ($n = 90$). Le délai moyen de cessation préopératoire est de 2,75 jours, dans un spectre entre zéro et 12 jours (médiane : 2 jours). Le tableau II illustre les délais d'arrêt préopératoire selon la molécule, la ClCr et le risque de saignement dû à la chirurgie.

La conformité globale de l'arrêt préopératoire selon la molécule, la ClCr du patient et le risque de saignement lié à l'intervention chirurgicale est de 84,4 % ($n = 76$). Des arrêts préopératoires « conforme-long » sont survenus dans 41 des 76 dossiers jugés conformes (53,9 %). Plus précisément, l'interruption a été jugée en moyenne trop longue d'une journée pour ces patients. Si on retire ces patients du calcul, le taux de conformité chute à 38,8 %. Enfin, pour 16 patients, l'arrêt préopératoire a été jugé non conforme. La majorité de ces patients ont subi leur chirurgie en 2014 (50 %).

Tableau I. Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Nombre de patients <i>n</i> = 90 (%)
Âge	
< 50 ans	6 (6,7 %)
50-75 ans	49 (54,4 %)
> 75 ans	35 (38,9 %)
Sexe	
Femmes	38 (42,3 %)
Hommes	52 (57,7 %)
ClCr	
≤ 30 mL/min	1 (1,2 %)
31-50 mL/min	13 (14,4 %)
> 50 mL/min	76 (84,4 %)
Antécédents	
Insuffisance cardiaque	62 (68,9 %)
Hypertension	54 (60,0 %)
Diabète	32 (35,6 %)
AVC	20 (22,2 %)
MCAS	38 (42,2 %)
Néoplasie	13 (14,4 %)
Alcoolisme	6 (6,7 %)
Risque embolique	
Faible	37 (41,1 %)
Modéré	43 (47,8 %)
Élevé	10 (11,1 %)
Chirurgie	
Abdominale	12 (13,3 %)
Cardiaque	27 (30 %)
Dermatologique	3 (3,3 %)
Gynécologique	1 (1,1 %)
Neurologique	4 (4,4 %)
Orthopédique	26 (28,9 %)
ORL	7 (7,9 %)
Urologique	6 (6,7 %)
Vasculaire	3 (3,3 %)
Autres	1 (1,1 %)
Risque de saignement de la chirurgie	
Faible	35 (38,9 %)
Élevé	55 (61,1 %)
AOD préopératoire	
Dabigatran	44 (48,9 %)
Rivaroxaban	41 (45,6 %)
Apixaban	5 (5,6 %)
Indications	
FA	80 (88,9 %)
Score CHADS ₂	
0-2	38 (47,5 %)
3-4	35 (43,7 %)
5-6	7 (8,8 %)
EP	5 (5,6 %)
TVP	2 (2,2 %)
FA/TVP	1 (1,1 %)
TVP/EP	2 (2,2 %)
Interactions médicamenteuses	
Augmentation des concentrations	23 (25,5 %)
Diminution des concentrations	1 (1,1 %)
Médicament affectant l'hémostase	
Aspirine	19 (21,1 %)
Double thérapie antiplaquettaire	2 (2,2 %)
AINS	2 (2,2 %)

Abréviations : AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, AOD : anticoagulant oral direct; AVC : accident vasculaire cérébral; ClCr : clairance de la créatinine; EP : embolie pulmonaire; FA : fibrillation auriculaire; MCAS : maladie coronarienne athérosclérotique; TVP : thrombose veineuse profonde; ORL : oto-rhino-laryngologique

Des 41 patients dont l'arrêt a été jugé « conforme-long », 16 (39 %) présentaient un risque embolique faible, 22 un risque embolique intermédiaire (53,6 %) et trois un risque embolique élevé (7,4 %). De ces 41 patients, 25 (61 %) ont subi une chirurgie comportant un risque majeur de saignements et 16 patients (39 %), une chirurgie comportant un risque mineur de saignement.

Dix-neuf patients ont reçu un pont à l'héparine en période préopératoire. Une perfusion d'héparine par voie intraveineuse (IV) a été utilisée chez 15 patients et quatre patients ont reçu une injection d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM). La durée d'utilisation du pont à l'héparine n'a pas été colligée. Parmi ces 19 patients, la cessation de la prise d'AOD était conforme pour quatre patients, non conforme pour deux patients et « conforme-long » pour 13 patients. Le risque embolique de ces derniers était faible dans 30,8 % des cas ($n = 4$), intermédiaire dans 46,1 % des cas ($n = 6$) et élevé dans 23,1 % des cas ($n = 3$). La ClCr moyenne de ces 13 patients était de 83,3 mL/min (29,82 – 169,56 mL/min). Un seul d'entre eux avait une ClCr inférieure à 30 mL/min et était considéré comme présentant un risque embolique élevé. L'héparine IV a été utilisée comme pont thérapeutique pour ce patient.

Reprise postopératoire de l'AOD

La reprise postopératoire a été évaluée auprès de 75 patients de la cohorte (83,3 %). La reprise postopératoire n'a pu être déterminée en raison de l'absence de données au dossier médical ($n = 7$), du remplacement par la warfarine ($n = 3$) et de la cessation définitive de l'AOD après l'opération ($n = 5$).

La conformité globale de la reprise postopératoire a été calculée à 69,3 % ($n = 52$). La conformité de 27 des 52 patients (51,9 %) a été jugée « conforme-long ». Parmi ces 27 patients, 20 avaient subi une chirurgie comportant un risque majeur de saignement. Des 27 patients jugés « conformes-longs », 37 % présentaient un risque embolique faible ($n = 10$), 55,5 % un risque embolique intermédiaire ($n = 15$) et 7,5 % un risque embolique élevé ($n = 2$). Le délai moyen de reprise postopératoire était de 3,93 jours, avec un spectre situé entre zéro et 15 jours. Parmi les patients dont la reprise de l'AOD en période postopératoire a été jugée non conforme ($n = 23$), le délai moyen de reprise était de 0,88 jour. La majorité des patients jugés non conformes ont subi leur chirurgie en 2013-2014 (65,2 %). Le tableau III résume l'évaluation de la conformité et des délais de reprise postopératoire de l'AOD selon le risque de saignements associé à la chirurgie.

Événements indésirables emboliques et décès toutes causes confondues

Quatre patients sur l'ensemble de la cohorte (4,4 %) ont présenté un événement indésirable par rapport à l'objectif combiné (AVC, embolie systémique, infarctus du myocarde ou décès toutes causes confondues) en période postopératoire, soit : AVC cardioembolique, décès à la suite d'une aspiration pulmonaire, décès à la suite d'une arthrite septique et IM. Bien qu'elles ne soient pas incluses dans l'objectif combiné, nous avons également observé deux thromboses veineuses superficielles et une thrombose fémorale suite à une angioplastie fémorale.

La dose d'AOD en période préopératoire a été jugée adéquate selon la ClCr et l'âge pour l'ensemble de ces patients. Parmi

ceux-ci, deux présentaient un risque embolique faible, trois un risque embolique intermédiaire et deux un risque embolique élevé. L'arrêt préopératoire a été jugé conforme pour trois de ces sept patients, « conforme-long » d'en moyenne 3,8 jours (0,5 – 10 jours) pour trois autres patients et non conforme pour un patient.

Seulement trois événements indésirables décrits semblent être directement liés à l'arrêt de l'anticoagulation (AVC cardioembolique et thromboses veineuses superficielles). Le taux de complications emboliques pour l'ensemble de notre cohorte varie donc entre 1,1 % (objectif combiné) et 3,3 % (ajout des thromboses veineuses superficielles). L'arrêt préopératoire a été jugé « conforme-long » pour ces trois patients. Ils étaient tous anticoagulés pour de la FA, avec un score CHADS₂ de 4 (risque embolique intermédiaire). Aucun de ces patients n'a reçu de pont à l'héparine en période préopératoire. La durée totale de l'arrêt de l'anticoagulation pour ces trois patients a été respectivement de 12 jours, deux jours et 1,5 jour. Si on exclut le patient ayant cessé la prise d'AOD pendant 12 jours en prévision d'un drainage d'hématome sous-dural, l'arrêt préopératoire est en moyenne supérieur de 0,75 jour comparativement aux recommandations du *Guide*. Nous avons également déterminé que ces patients ont eu une reprise postopératoire de l'AOD jugée « conforme-long ». De ces trois patients, un a subi une chirurgie comportant un risque majeur de saignement (drainage hématome sous-dural). Quant aux deux autres patients, ils ont subi une chirurgie comportant un risque mineur de saignement. Le délai de reprise postopératoire pour ces deux patients était en moyenne supérieur de 0,65 jour comparativement aux recommandations.

Saignements

En situation postopératoire, cinq patients (5,5 %) ont présenté un saignement considéré comme mineur, tels que : hématurie macroscopique, hématome au bras, hématome de la plaie chirurgicale, hématome à la cuisse et rectorragie. La majorité de ces saignements sont survenus dans les sept premiers jours postopératoires ($n = 4$). Trois patients ont subi une chute d'hémoglobine de 6, 16 et 19 g/L en période postopératoire. La dose d'AOD a été jugée adéquate selon la ClCr et l'âge pour l'ensemble des patients ayant présenté un saignement postopératoire. La présence d'une interaction médicamenteuse (diltiazem) a été relevée chez un patient sous dabigatran, qui avait une fonction rénale estimée à 50 mL/min. La présence de médicaments affectant l'hémostase (aspirine, ticagrélor) a été notée au profil pharmacologique de trois patients.

Deux des épisodes de saignements sont survenus chez des patients ayant un critère de non-conformité. Le premier événement indésirable est survenu dans les sept premiers jours postopératoires chez un patient dont l'arrêt préopératoire a été jugé non conforme. Ce patient présentait un risque embolique élevé sous dabigatran et avait une fonction rénale estimée entre 30 et 50 mL/min. L'arrêt préopératoire aurait dû être de quatre jours, alors que la prise de dabigatran a été interrompue 2,33 jours avant la chirurgie. Ce patient n'a pas reçu de pont à l'héparine. L'autre cas de saignements est survenu dans les sept premiers jours postopératoires chez un patient présentant un risque embolique intermédiaire, dont la reprise postopératoire a été jugée non conforme. L'AOD aurait dû être repris au moins 48 heures après la chirurgie,

Tableau III. Évaluation de la conformité et délais de reprise postopératoire**Chirurgie à risque mineur de saignements (n = 30)**

Conformité globale ^a (%)	Délai moyen (jour)	Conforme-long ^b (%)	Δ Délai ^c (jour)	Non-conforme ^d (%)	Δ Délai (jour)
63,3 (n = 19)	1,8	23,3	+ 1,9	36,7 (n = 11)	- 0,38
		Risque embolique faible (n = 2)	+ 0,27		
		Risque embolique intermédiaire (n = 5)	+2,28		
		Risque embolique élevé (n = 0)	-		

Chirurgie comportant un risque majeur de saignements (n = 45)

Conformité globale (%)	Délai moyen (jour)	Conforme-long (%)	Δ Délai (jour)	Non-conforme (%)	Δ Délai (jour)
73,3 (n = 33)	5,1	44,4	+ 4	26,6 (n = 12)	- 0,9
		Risque embolique faible (n = 8)	+ 2		
		Risque embolique intermédiaire (n = 10)	+ 5,5		
		Risque embolique élevé (n = 2)	+ 4,5		

^aConformité globale : Somme de la conformité des patients jugés « conforme » et « conforme-long »

^bConforme-long : Reprise tardive de l'AOD en postopératoire

^cΔ Délai : Différence entre le délai moyen de reprise postopératoire et le délai suggéré dans le Guide sur les nouveaux anticoagulants oraux du CHUS

^dNon conforme : Reprise précoce de l'AOD en période postopératoire

alors que la reprise postopératoire a été effectuée après 0,63 jour. Ce même patient a également été couvert par un pont à l'héparine en période postopératoire (héparine IV). Outre ce cas, deux autres patients ayant présenté un saignement en période postopératoire avaient reçu un pont à l'héparine (héparine IV) en période préopératoire.

Discussion

L'évaluation de la conformité de la cessation préopératoire de la prise des AOD démontre un taux de conformité globale de 84,4 %. Cette évaluation dépasse la valeur prédite de 70 %. Le taux de conformité globale atteint 69,4 % en période postopératoire, ce qui est légèrement inférieur à la valeur prédite de 70 %.

Nos résultats sont similaires à ceux rapportés par une étude canadienne de 2015 évaluant l'usage du dabigatran en période périopératoire. Les délais d'arrêt préopératoire établis étaient les mêmes que ceux proposés par le *Guide* du CIUSSS de l'Estrie - CHUS. Le taux de conformité décrit dans cette étude est de 89 % en période préopératoire et de 77 % en période postopératoire¹⁴.

Le délai moyen de fin de la prise d'AOD préopératoire de 2,75 jours est similaire à celui noté dans l'étude de Healy et coll., qui démontre une période d'arrêt préopératoire moyenne de 49 heures pour les patients sous dabigatran devant subir une chirurgie qui nécessite l'arrêt de l'anticoagulation⁹. On remarque toutefois que la durée de cessation préopératoire de 45,5 % des patients inclus dans le calcul de conformité globale était plus longue que nécessaire et variait en moyenne entre 0,7 et 1,7 jour supplémentaire. Ces données

démontrent une tendance à cesser hâtivement la prise d'AOD, particulièrement lorsque le patient doit subir une intervention comportant un risque élevé de saignement. L'absence d'une valeur de laboratoire facilement accessible indiquant le degré d'anticoagulation lié aux AOD peut expliquer cette tendance à la prudence, afin de ne pas procéder à la chirurgie sous une anticoagulothérapie résiduelle. De plus, le recours à une anesthésie neuraxiale lors de la chirurgie n'a pas été pris en compte lors de la collecte de données. Un grand nombre de chirurgies effectuées sous ce type d'anesthésie aurait pu expliquer un délai de cessation de la prise d'AOD plus long. En effet, les recommandations de l'American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine sont généralement plus strictes que celles préconisées dans les monographies des produits et les différents guides de pratique, dont celui du CIUSSS de l'Estrie - CHUS¹⁵.

Parallèlement, on note une tendance d'arrêt non conforme plus marquée pour les patients dont la ClCr se situe entre 31 et 50 mL/min et devant subir une chirurgie qui comporte un risque élevé de saignement. Cette tendance peut s'expliquer par le fait que les cliniciens avaient moins d'expérience de l'usage des AOD entre 2011 et 2015. Comparativement à la warfarine, la fonction rénale du patient était un élément « nouveau » à prendre en considération en période préopératoire. Enfin, il est possible que certains cliniciens aient plutôt utilisé le débit de filtration glomérulaire accessible dans le dossier clinique informatisé pour évaluer la fonction rénale des patients, alors que l'outil de gestion des AOD est conçu en fonction d'une ClCr calculée selon CG. Toutefois, l'estimation de la fonction rénale de notre cohorte n'a pas démontré de valeur cliniquement différente selon la méthode choisie. Enfin, aucune tendance portant sur la gestion

périopératoire des AOD en fonction de l'âge, de l'IMC ou du risque thromboembolique des patients n'a été observée. En période préopératoire, une attention particulière devrait donc être portée aux patients ayant une ClCr inférieure à 50 mL/min, afin de respecter les délais minimaux suggérés.

Dix-neuf patients ont reçu un pont à l'héparine en période préopératoire (21,1 %). Parmi eux, la cessation de la prise d'AOD était « conforme-long » pour 13 patients. Une tendance à cesser hâtivement la prise d'AOD et à instaurer un pont thérapeutique est observable. Dans l'étude de Healy de 2012, les investigateurs ont noté l'utilisation d'un pont à l'héparine en période périopératoire pour 15,3 % des patients sous dabigatran à 110 mg, deux fois par jour, et 17 % des patients sous dabigatran à 150 mg, deux fois par jour⁹. Une autre étude plus récente de 2015 ne rapporte aucun cas d'utilisation d'un pont à l'héparine en période préopératoire pour les patients sous dabigatran¹⁴. L'étude de Beyer-Westendorf de 2014, évaluant l'usage du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban en période périopératoire, démontre une augmentation du risque de saignement, sans diminution de la survenue d'événements cardiovasculaires indésirables, avec l'usage d'un pont à l'héparine lors de l'interruption des AOD¹⁶. Ces données cliniques n'ont pu être appliquées à la majorité des patients de notre cohorte, dont la chirurgie et la gestion périopératoire de l'AOD ont eu lieu avant 2014. Les lignes directrices récentes de 2017 affirment ainsi que les patients pour qui la gestion préopératoire de l'AOD est adéquate n'ont pas besoin de pont à l'héparine¹⁷. Dans la présente cohorte, seulement trois patients pour qui l'arrêt de l'AOD a été jugé « conforme-long » présentaient un risque embolique élevé, ce qui porte à 15,8 % seulement l'utilisation adéquate d'un pont à l'héparine. Les lignes directrices mentionnent également qu'en période postopératoire, les ponts à l'héparine devraient être réservés à des cas particuliers, notamment lorsque la voie orale n'est pas disponible pour la reprise de l'AOD ou si une autre procédure chirurgicale est envisagée¹⁷. Il est donc possible que l'absence de lignes directrices portant sur les indications limitées des ponts à l'héparine dans la gestion périopératoire des AOD au protocole d'interruption d'anticoagulation pour les interventions effractives ait pu entraîner une surutilisation injustifiée des ponts à l'héparine, particulièrement dans les premières années de commercialisation de ces molécules.

Un événement thromboembolique de l'objectif combiné a été noté chez un patient (1,1 %). Il semble que la combinaison de la cessation hâtive et d'une reprise tardive de l'AOD en période postopératoire soit un facteur de risque de thromboembolies, même pour les patients présentant un risque embolique intermédiaire. Une étude prospective de 2014 rapporte que les sujets sous AOD ayant subi une intervention chirurgicale avaient un taux d'événements thromboemboliques de 1 %, ce qui est similaire à celui observé dans notre cohorte¹⁶. De plus, une étude multicentrique canadienne évaluant l'utilisation du dabigatran en période périopératoire appuie la sécurité d'un protocole similaire aux recommandations du *Guide* du CIUSSS de l'Estrie - CHUS¹⁴.

En période postopératoire, 5,5 % des patients ont été victimes d'un saignement mineur dans les sept premiers jours postopératoires. Aucun saignement majeur n'a été enregistré. Une étude de 2014 évaluant l'usage périopératoire du dabigatran rapporte que 1,8 % des patients ont subi un

saignement majeur et que 5,2 % de ces patients ont présenté un saignement mineur dans les 30 jours postopératoire¹⁴. Il est à noter que nos données sur les saignements ne permettaient pas de distinguer un saignement relatif à la chirurgie elle-même d'un saignement attribuable à la gestion périopératoire de l'AOD. Enfin, les données recueillies auprès de notre cohorte semblent démontrer que la présence d'interactions médicamenteuses ou d'autres médicaments affectant l'hémostase peut favoriser la survenue de saignements.

Le protocole de recherche rétrospectif, de même que le faible nombre de patients évalués constituent les principaux points faibles de cette étude. De plus, la reprise des AOD en période postopératoire n'a pu être évaluée que chez 75 patients. Enfin, la faible proportion de patients sous apixaban diminue la validité externe de cette étude. L'élimination rénale de l'apixaban ne représente que 27 % de son élimination totale, ce qui en fait un des AOD les moins touchés par les variations de la fonction rénale⁶. Un nombre plus élevé de patients sous apixaban aurait pu favoriser une proportion supérieure de prescriptions conformes en période préopératoire et refléter l'utilisation actuelle de cette molécule. Enfin, bien que les AOD soient contre-indiqués pour les patients ayant une dysfonction rénale, pour une ClCr variant entre 15 et 30 mL/min selon la molécule, cette étude ne permet pas de tirer de conclusions quant à la gestion périopératoire de cette classe médicamenteuse pour cette population, en raison de la faible proportion de cette catégorie de patients dans notre cohorte⁴⁻⁶.

Conclusion

La gestion périopératoire des AOD semble adéquate dans notre cohorte de patients issus d'un centre hospitalier universitaire, bien qu'une tendance à une cessation hâtive de la prise d'AOD en période préopératoire soit présente chez les patients présentant une dysfonction rénale. Un autre objectif de ce projet visait à formuler des recommandations sur l'usage sécuritaire des AOD en période périopératoire pour les indicateurs qui avaient obtenu un taux de conformité inférieur à 80 %. Une mise à jour de la section relative à la gestion périopératoire du *Guide* sur les AOD a donc été effectuée au CIUSSS de l'Estrie - CHUS, afin de clarifier la conduite à tenir. En période préopératoire, la conduite est désormais exprimée en nombre de doses à omettre plutôt qu'en jours d'arrêt de la prise d'AOD. Un ajout au *Guide* portant sur les indications limitées des ponts à l'héparine dans la gestion périopératoire des AOD est en évaluation. Une présentation des résultats de cette étude a en outre été faite aux médecins spécialistes en médecine interne, principalement responsables de l'évaluation des patients à la clinique préparatoire à la chirurgie. Finalement, l'étude PAUSE (*Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation Study*) nous procurera des données cliniques robustes nous permettant d'uniformiser la gestion des AOD en période périopératoire pour les patients souffrant de FA et de corriger les lacunes observées.

Financement

Les auteurs ont reçu du financement pour effectuer cette étude. Ce projet a fait l'objet d'une bourse du Fonds Brigitte-Perreault de la fondation du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, dédié à la qualité et à la sécurité des soins.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation des conflits d'intérêts potentiels. L'auteure, Mélanie Gilbert, a reçu une rémunération de la part des compagnies pharmaceutiques Bayer, Pfizer, Bristol-Myers-Squibb et Boehringer-Ingelheim pour l'élaboration du *Guide sur les anticoagulants oraux directs* et une rémunération des compagnies pharmaceutiques Bristol-Myers-Squibb et Pfizer à titre de conférencière. L'auteure, Marie-France Beauchesne, a reçu des subventions de recherche pour des projets entrepris par l'investigateur de l'alliance Bristol-Myers-Squibb-Pfizer, Boehringer-Ingelheim et Bayer.

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

Remerciements

Les auteurs aimeraient remercier les personnes suivantes pour leur précieuse contribution à la réalisation de cette étude. Lydia Turkié, Benoit Giraud, Katy Lavoie, Geneviève Jolin, Sophie Lanthier, Amélie Houde, Viviane Marquis et Gabrielle Gagnon. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Jaffer AK, Brotman DJ, Bash LD, Mahmood SK, Lott B, White R. Variations in perioperative warfarin management: outcomes and practice patterns at nine hospitals. *Am J Med* 2010;123:141-50.
2. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC et coll. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:488-94.
3. Attaya H, Wysokinski WE, Bower T, Litin S, Daniels PR, Slusser J et coll. Three-month cumulative incidence of thromboembolism and bleeding after periprocedural anticoagulation management of arterial vascular bypass patients. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:100-6.
4. Micromedex Healthcare series. Monographie du dabigatran. Thomson Micromedex, 1974-2018. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 10 octobre 2017).
5. Micromedex Healthcare series. Monographie du rivaroxaban. Thomson Micromedex, 1974-2018. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 10 octobre 2017).
6. Micromedex Healthcare series. Monographie de l'apixaban. Thomson Micromedex, 1974-2018. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 10 octobre 2017).
7. Nutescu EA. New approaches to reversing oral anticoagulant therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70(suppl. 1):S1-2.
8. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et coll. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-20.
9. Healy J, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S et coll. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin; Results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-8.
10. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH et coll. Perioperative management of antithrombotic therapy. *Chest* 2012;141(2 suppl.):e326S-e350S.
11. Verma A, Cairns JA, Mitchell B, Macle L, Stiell IG, Gladstone D et coll. 2014 Focused update of the CCS AF guidelines. *Can J Cardiol* 2014;30:1114-30.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et coll. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
13. Schulman S, Angera U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W et coll. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010;8:202-4.
14. Schulman S, Carrier M, Lee A. Perioperative management of dabigatran: A prospective cohort study. *Circulation* 2015;132:167-73.
15. Horlocker T, Vandermeulen E, Kopp S, Gogarten W, Leffert L, Benzon H. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:263-309.
16. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S et coll. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888-96.
17. Doherty J, Gluckman T, Hucker W, Januzzi J, Ortel T, Saxonhouse S et coll. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:871-98.

Abstract

Objectives: The aim of this study was to assess the compliance of the perioperative management of direct oral anticoagulants with the guidelines published at the CIUSSS de l'Estrie-CHUS.

Method: A retrospective study was conducted using data collected from patients' charts who had undergone an elective surgery between 2011 and 2015 at the CIUSSS de l'Estrie-CHUS. The timing of cessation and resumption of anticoagulation was compared with the time points recommended in the "Guide sur les nouveaux anticoagulants oraux" of the CIUSSS de l'Estrie-CHUS to determine the rate of compliance of this practice.

Results: The data from 90 patients on therapeutic-dose direct oral anticoagulants were included. The results showed an overall preoperative compliance rate of 84.4 % and a postoperative compliance rate of 69.3 %.

Conclusion: The assessment of compliance of preoperative cessation of direct oral anticoagulants exceeded the predicted value of 70 %, while the overall postoperative rate of compliance was slightly less than the predicted value of 70 %. These results enabled us to document the current practice and will be compared with data from future clinical trials in order to provide guidance on and standardize the perioperative use of direct oral anticoagulants.

Keywords: Bleeding, direct oral anticoagulants, embolism, surgery

Évaluation des interventions du pharmacien dans trois secteurs cliniques différents (cardiologie, pneumologie et médecine interne) selon le modèle traditionnel et le modèle décrit dans la nouvelle offre de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL

Julie Racicot¹⁻³, B.Pharm., M.Sc., Aurélie Plante-Proulx⁴, Isabelle Taillon^{1,5,6}, B.Pharm., M.Sc., Audrey-Ann Pelletier-St-Pierre^{1,7}, Pharm.D., M.Sc., Catherine Lacroix^{7,8}, Pharm.D., M.Sc.

¹Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Chef du département de pharmacie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

³Professeur de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁴Candidate au Pharm.D. au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁵Adjointe au chef du département de pharmacie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁶Professeur de clinique agrégée, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁷Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval et résidente en pharmacie, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁸Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Côte-Nord, Hôpital Le Royer, Baie-Comeau (Québec) Canada

Reçu le 6 mars 2018; Accepté après révision par les pairs le 12 juillet 2018

Résumé

Objectifs : Un nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques basé sur une hiérarchisation des patients a été mis en place récemment à Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval. Cette étude visait à établir une comparaison de ce modèle avec le modèle traditionnel (sans égard à un ordre de priorité des usagers) et à déterminer les interventions pharmaceutiques qui n'auraient pas été faites pour ces mêmes patients selon le nouveau modèle.

Méthode : Des soins pharmaceutiques selon le modèle traditionnel ont été dispensés au cours de l'étude pendant huit à dix jours dans trois unités de soins (15 à 25 lits ciblés par unité) en présence d'un seul pharmacien. Les interventions réalisées ont été relevées, puis catégorisées selon leur impact clinique et leur inclusion ou non dans la nouvelle offre de soins.

Résultats : Les pharmaciens ont réalisé 200 interventions. Le nouveau modèle aurait permis de déceler près de 100 % (16/17) des interventions dont l'impact était majeur et 43 % (43/99) dont l'impact était significatif. L'impact de 84 interventions sur les 200 réalisées a été jugé mineur et 73 % de ces interventions (61/84) auraient été omises avec le nouveau modèle.

Conclusion : Le nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques sous sa forme actuelle cible adéquatement les interventions qui ont un impact clinique majeur et une partie des interventions qui ont un impact clinique significatif. Des ajustements sont à prévoir pour englober davantage d'interventions dont l'impact est significatif. Ce nouveau modèle fournit de solides assises pour une utilisation judicieuse des services du pharmacien qui dispense des soins pharmaceutiques dans un contexte de nécessité d'optimisation des ressources.

Mots clés : Gestion des priorités, hiérarchisation, interventions, offre de soins pharmaceutiques

Introduction

Ces dernières années, avec les nombreux bouleversements qui se sont produits dans le réseau de la santé québécois et le contexte démographique qui caractérise la province actuellement, la perspective globale pour aborder les soins de santé a dû évoluer considérablement à l'échelle provinciale. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a d'ailleurs publié, en 2015, son plan stratégique pour la période 2015-2020¹. Il en ressort, entre autres, que

l'un des défis majeurs auquel le réseau de la santé sera confronté est l'alourdissement de la charge de travail des intervenants avec des ressources de plus en plus restreintes. Conséquemment, l'une des préoccupations principales exprimées dans le plan stratégique de 2015-2020 est le souci de continuer à offrir des soins de qualité, mais de manière aussi efficiente que possible. L'une des trois orientations du plan est d'ailleurs « d'implanter une culture d'organisation innovante et efficiente dans un contexte de changement », les autres orientations étant de favoriser les saines habitudes

de vie et la prévention des problèmes de santé et, finalement, d'offrir aux usagers des services et des soins accessibles, intégrés et de qualité¹.

Dans la même veine, après avoir vérifié la gestion des médicaments et des services pharmaceutiques en établissement de santé au printemps 2014 dans cinq établissements québécois (dont l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval (IUCPQ-UL)), le vérificateur général du Québec a émis des recommandations. Il incitait les acteurs concernés (établissements de santé, MSSS, etc.) à utiliser de manière optimale les ressources propres au domaine pharmaceutique, compte tenu de la conjoncture actuelle dans le réseau de la santé². Il en est notamment ressorti que les établissements de santé devraient s'employer à concevoir une « offre de services pharmaceutiques optimale en fonction du niveau d'activité, des spécialités et des patients pris en charge », dont « notamment la hiérarchisation des services pharmaceutiques à offrir »².

La nécessité d'optimiser les ressources dans le domaine de la pharmacie d'établissement est loin d'être exclusive au Québec. Sur le plan international, des modèles innovateurs, proposant une hiérarchisation des soins pharmaceutiques en privilégiant la prise en charge de certaines catégories de patients jugés plus vulnérables, ont vu le jour à différents endroits du monde au cours des dernières années³⁻⁹. Le Minnesota, par exemple, a élaboré un système de pointage qui priorise les patients en fonction de leurs besoins cliniques sur la base de certains critères, comme la prise de médicaments nécessitant un dosage ou un ajustement selon la fonction rénale³. Un autre outil développé en Grande-Bretagne considère des facteurs tels que : la prise de médicaments associés à un risque élevé ou nécessitant un dosage et l'atteinte d'organes ciblés pour classer les patients en trois catégories distinctes de priorité de manière à orienter le travail des pharmaciens⁴. En Nouvelle-Zélande, une équipe a développé un système de pointage informatisé en 38 points, permettant de générer un classement des patients dont le dossier devrait être révisé en priorité par le pharmacien⁵.

Une étude américaine, davantage orientée vers la détermination de la valeur des activités du pharmacien, a répertorié les actes pharmaceutiques devant être exécutés systématiquement ou seulement pour les patients ayant des besoins particuliers⁶. Un article canadien a proposé un cadre de référence évaluant la qualité des interventions pharmaceutiques afin d'orienter la dispensation des soins, système que les auteurs ont ensuite expérimenté dans une autre étude pour en démontrer la validité⁷⁻⁸. Enfin, la Société australienne des pharmaciens d'hôpitaux a consacré un chapitre de ses standards de pratique à la hiérarchisation des services cliniques, en y soulignant les activités pharmaceutiques les plus profitables aux patients et en définissant les populations les plus vulnérables⁹. Au Québec, seules des études d'optimisation des processus de bilans comparatifs des médicaments (BCM) à l'admission sont publiées actuellement¹⁰⁻¹³.

S'inspirant de ces modèles internationaux avant-gardistes et faisant écho aux recommandations du vérificateur général du Québec, le département de pharmacie de l'IUCPQ-UL a entrepris en 2016 une refonte de son modèle d'offre de soins pharmaceutiques pour s'arrimer davantage à la trajectoire

proposée dans le dernier plan stratégique du MSSS. Le changement majeur apporté par rapport au modèle précédent consiste en l'établissement d'une hiérarchisation de la dispensation des soins pharmaceutiques, basée sur trois critères, soit la mission de l'établissement, la patientèle et certains critères de vulnérabilité.

À partir des critères retenus, trois échelons de priorisation des patients pour la prestation des soins pharmaceutiques ont été établis : 1) les patients qui bénéficieront de la contribution systématique du pharmacien dans leur dossier (dossiers traités idéalement en moins de 24 heures), 2) ceux que le pharmacien prend en charge de façon prioritaire (c'est-à-dire après la révision des dossiers qui doivent être consultés systématiquement, soit dans le délai visé de 24 à 48 heures) et enfin 3) ceux dont le dossier sera consulté par le pharmacien en fonction d'un médicament ou d'une situation clinique particulière (dossiers dans lesquels le pharmacien n'interviendra pas d'emblée : la décision reviendra au pharmacien ou aux autres intervenants, et non en fonction des critères établis, et le délai de réponse sera de 24 à 72 heures).

Les patients seront sélectionnés selon des critères établis que le pharmacien repèrera systématiquement lors de la validation des ordonnances (et transmettra au clinicien) et selon les médicaments pris par les usagers. Cette priorisation des patients succède au modèle traditionnel consistant à dispenser les soins pharmaceutiques complets à un certain nombre de patients (généralement entre 15 et 25) de manière indifférenciée. En effet, en 2016 à l'IUCPQ-UL, les pharmaciens étaient présents à quelques unités de soins, mais à d'autres unités, les soins pharmaceutiques étaient quasi inexistantes. Pour évaluer les répercussions de la transition à la suite de l'implantation du nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques, le département de pharmacie de l'IUCPQ-UL a procédé à une comparaison quantitative et qualitative des interventions pharmaceutiques dispensées selon ces deux modèles distincts. Les unités de soins sélectionnées aux fins de l'étude, soit la médecine interne, la cardiologie et la pneumologie, étaient totalement dépourvues de pharmaciens avant la réorganisation des soins pharmaceutiques.

Force est de constater que la littérature scientifique portant sur la priorisation de l'offre de soins pharmaceutiques selon des critères établis est relativement pauvre. Il était donc impératif de s'interroger sur les répercussions de la transition vers ce type de modèle d'offre de soins pharmaceutiques.

L'objectif de cette étude est de décrire les interventions pharmaceutiques réalisées à l'aide du modèle traditionnel de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL, d'en déterminer la pertinence clinique et de les comparer à celles réalisées à l'aide du nouveau modèle. Le but de cette étude est d'évaluer quelles interventions pharmaceutiques effectuées à l'aide du modèle traditionnel ne seraient pas effectuées par la nouvelle offre de soins, et quels en sont les impacts en vue de moduler et de modifier les critères de priorisation de cette offre.

Méthode

Pour répondre aux objectifs de la recherche, une comparaison a été établie entre les deux modèles d'offre de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL, soit le modèle traditionnel et le nouveau modèle (priorisation de la dispensation des

soins pharmaceutiques). Pour ce faire, une étude prospective d'évaluation du modèle de soins pharmaceutiques traditionnel a été menée pendant huit à dix jours dans chaque secteur clinique ciblé (soit la pneumologie, la médecine interne et la cardiologie) entre le 4 décembre 2017 et le 9 février 2018. La sélection des patients de l'étude a été réalisée selon deux critères, soit avoir été admis dans l'une des unités de soins ciblées et avoir occupé l'un des quinze à vingt-cinq lits sélectionnés pour les besoins de l'étude. Avec ces critères, 30 à 40 patients par unité de soins seraient pris en charge pour la durée de l'étude. Les heures de travail à chaque unité, convenues aux fins de l'étude, étaient de 8 h à 16 h du lundi au vendredi.

La collecte ne se faisait pas durant ces heures à ces unités de soins. En dehors de ces heures, le pharmacien à la validation des ordonnances pouvait, comme d'habitude, faire des interventions à partir de la pharmacie. Ces dernières n'ont pas été compilées dans le cadre de cette étude. Par contre, lorsque la situation nécessitait une analyse plus importante du dossier, le pharmacien qui travaillait à la validation des ordonnances pouvait contacter le pharmacien à l'unité de soins. À ce moment, l'intervention était prise en compte aussi bien dans le modèle traditionnel que dans le nouveau modèle. Bien que ce projet ne nécessitait pas l'approbation du comité d'éthique de l'IUCPQ-UL, il a été soumis au directeur des services professionnels (DSP) de l'établissement pour permettre la consultation des dossiers dans le cadre de l'étude.

L'objectif principal de l'étude consiste à comparer le modèle traditionnel (sans égard à un ordre de priorisation des usagers) au nouveau modèle d'offre de soins et à déterminer les interventions pharmaceutiques qui n'auraient pas été faites pour ces mêmes patients selon le nouveau modèle. Parmi les autres objectifs de l'étude, on retrouve l'évaluation de la pertinence des interventions réalisées avec la méthode traditionnelle et le calcul de la proportion de ces interventions qui auraient été réalisées avec le nouveau modèle. L'analyse de ces interventions servira à décrire les actes pharmaceutiques et les problèmes pharmacothérapeutiques. Le but de cette étude est de déterminer quelles interventions pharmaceutiques effectuées à l'aide du modèle traditionnel ne sont pas effectuées par la nouvelle offre de soins, et quels en sont les impacts afin de moduler et de modifier les critères de priorisation de cette offre.

Le nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques permet la priorisation des patients, notamment à l'aide de l'outil de recherche des médicaments du logiciel de gestion des ordonnances GesphaRx^{MD}. Des rapports quotidiens concernant chaque secteur permettent de déterminer les médicaments nécessitant une intervention du pharmacien. Le pharmacien à la validation des ordonnances prend en compte les critères que le logiciel ne peut pas détecter et en fait mention au pharmacien clinicien. L'ordre de priorité est établi en fonction de l'offre de soins générale en vigueur à l'IUCPQ-UL. Les critères d'intervention systématiques et prioritaires utilisés dans la nouvelle offre de soins des trois secteurs étudiés sont présentés à l'annexe. Les critères de consultation liés à une demande de l'équipe médicale ont également été exclus de cette étude, car on ne peut pas dire si l'équipe médicale aurait demandé ou non au pharmacien d'intervenir dans le nouveau modèle, puisque ce cas n'était pas évalué de façon prospective.

Dans le cadre de l'étude, un pharmacien procédait à la prise en charge d'une vingtaine de patients par secteur clinique (ceux occupant les lits désignés). Le même pharmacien assurait le suivi des patients pendant la durée de l'étude. Aucun stagiaire en pharmacie ou pharmacien résident n'était présent à l'étage. Le pharmacien devait se baser sur le modèle traditionnel de soins pharmaceutiques, c'est-à-dire sans tenir compte de critères de hiérarchisation dans la dispensation des soins pharmaceutiques. Il convient toutefois de préciser qu'étant donné une charge de travail considérable dans le secteur de la pneumologie au moment de l'étude, la pharmacienne ne pouvait suivre quotidiennement l'ensemble des patients inclus dans le projet. Ainsi, une certaine priorisation des patients (à mi-chemin entre celle préconisée par le nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques et l'absence de priorisation de l'ancien modèle) a été effectuée par souci de répondre adéquatement aux besoins. Les résultats du secteur de la pneumologie seront donc présentés à part de ceux de la médecine interne et de la cardiologie.

Pendant la période de l'étude, toutes les interventions pharmaceutiques réalisées conformément aux principes du modèle traditionnel dans chacune des unités de soins ont été consignées dans un fichier Excel standardisé. La colligation portait sur les données suivantes :

1. Une brève description des interventions pharmaceutiques;
2. Nature de l'acte pharmaceutique effectué (histoire pharmaceutique, validation de BCM, évaluation / opinion pharmaceutique, ajustement de la pharmacothérapie, surveillance de la thérapie, initiation de la pharmacothérapie, lien avec la communauté / pharmacie communautaire ou intervention auprès du patient);
3. Intervention incluse ou non dans le nouveau modèle d'offre de soins (autrement dit, le nouveau modèle aurait-il ciblé le patient ayant bénéficié de l'intervention ?);
4. Impact clinique de l'intervention (jugé majeur, significatif ou mineur en fonction d'une échelle adaptée, inspirée de l'échelle de gravité des erreurs médicamenteuses de Lukes et Overhage et d'une échelle de gravité des divergences lors de la réalisation du BCM^{11,14,15}). L'échelle adaptée a été validée par le pharmacien à l'unité de soins et un pharmacien indépendant (autre que celui qui a évalué les résultats) avant d'entreprendre l'étude. L'échelle a nécessité une adaptation, car celles disponibles dans la littérature scientifique ne décrivent pas à proprement dit toutes les interventions des pharmaciens, elles sont basées sur les erreurs médicamenteuses et les divergences lors de la réalisation de BCM. L'échelle a été adaptée aux interventions des pharmaciens et se compose de plusieurs éléments de ces échelles. (Voir annexe pour consulter l'échelle utilisée);
5. Nature du problème pharmacothérapeutique à l'origine de l'intervention (omission, interaction, etc.).

Les trois derniers éléments ont été évalués par un étudiant en pharmacie et un pharmacien du département n'ayant pas participé au suivi des patients dans le cadre de l'étude. Les informations récoltées ont permis une caractérisation globale des soins pharmaceutiques dispensés dans le cadre du modèle traditionnel de l'IUCPQ-UL de manière à ce que

celui-ci puisse ensuite être comparé au nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques de l'établissement.

Résultats

La collecte des données s'est déroulée sur huit jours à l'unité de médecine interne, neuf jours en cardiologie et dix jours en pneumologie. Pendant la période de l'étude, 89 patients ont donc été pris en charge par le pharmacien, soit 23 patients en médecine interne, 38 en cardiologie et 28 en pneumologie. Cette prise en charge s'est traduite par la réalisation de 64 interventions pharmaceutiques en médecine interne, 39 en cardiologie et 97 en pneumologie, pour un total de 200 interventions pharmaceutiques répertoriées. De ce nombre, 72 interventions auraient été ciblées par le nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques de l'établissement (voir annexe), soit un peu plus du tiers. Parmi l'ensemble des interventions réalisées aux trois unités de soins, seules 20 provenaient de la tournée médicale. Les données portant sur ces dernières interventions n'ont donc pas été traitées comme une entité distincte en raison de la faiblesse de leur nombre, elles ont plutôt été incorporées aux autres données, sauf pour ce qui est de leur impact clinique. Les caractéristiques des patients de l'étude sont décrites à l'annexe.

Impact clinique des interventions pharmaceutiques

Parmi les interventions réalisées selon le modèle traditionnel de soins pharmaceutiques dans les unités de cardiologie et de médecine interne, on remarque une prédominance des interventions pharmaceutiques ayant un impact clinique qualifié de mineur (39/103) ou de significatif (47/103). Seules 11 des 103 interventions réalisées (11 %) avaient un impact clinique majeur. Cette distribution des interventions pharmaceutiques en fonction de leur impact clinique est très éloignée de celle qu'on aurait observée en appliquant le nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques de l'établissement. En effet, dans le nouveau modèle, la proportion des interventions ayant un impact clinique majeur est de 32 % (11/34 interventions), leur nombre est donc nettement plus important. Ainsi, le nouveau modèle aurait préconisé l'intervention d'emblée du pharmacien dans toutes les situations ayant un impact clinique majeur. De plus, on ne retrouve que 8 % (3/39) des interventions ayant un impact clinique mineur dans le nouveau modèle. Les interventions ayant un impact clinique significatif représentent quant à elles 50 % des interventions du pharmacien avec le nouveau modèle (17/34 interventions).

Concernant l'unité de pneumologie, la répartition des interventions pharmaceutiques selon le modèle traditionnel est semblable à celle observée dans les deux autres secteurs

Tableau I. Impact clinique des interventions pharmaceutiques réalisées lors des tournées médicales

Unité de soins	Impact mineur, n	Impact significatif, n	Impact majeur, n	Impact non déterminé, n
Cardiologie	1	3	0	2
Médecine interne	3	4	2	0
Pneumologie	0	4	1	0

cliniques, avec une prépondérance d'interventions ayant un impact clinique mineur (29/97 interventions) ou significatif (52/97 interventions) et une proportion modeste, soit 6 % des interventions catégorisées comme ayant un impact clinique majeur (6/97 interventions). Répétons-le, la nouvelle offre de soins pharmaceutiques n'aurait pris en compte qu'une mince partie des interventions ayant un impact clinique mineur (14 %) et une portion plus appréciable des interventions ayant un impact clinique significatif ou majeur (respectivement 50 % et 83 %). Sur les six interventions associées à des répercussions cliniques majeures, l'une d'elles ne figurait pas dans la nouvelle offre de soins pharmaceutiques. Il s'agit d'une patiente présentant une hypokaliémie modérée qui aurait bénéficié de l'ajout d'un supplément de potassium. La pharmacienne a remarqué l'hypokaliémie avant l'équipe traitante. Cette patiente n'aurait pas été vue d'emblée selon les critères de priorisation des patients établis dans la nouvelle offre de soins pharmaceutiques. La part d'interventions ayant un impact clinique significatif ciblée par le nouveau modèle (50 %) est par ailleurs plus importante à l'unité de pneumologie qu'en médecine interne et en cardiologie (36 %). Il faut se rappeler que l'unité de pneumologie présente probablement un modèle plutôt hybride, soit entre les deux offres de soins étudiées.

Il convient de préciser que les interventions basées sur l'inobservance, la réponse à une question de l'équipe traitante ou l'offre de conseil au patient n'ont été classées dans aucune des trois catégories d'impact clinique. Les 16 interventions concernées par ce type d'intervention ont donc été regroupées sous l'appellation « impact non déterminé » dans les tableaux et graphiques.

Une brève description de toutes les interventions réalisées et non incluses dans la nouvelle offre de soins pharmaceutiques et qui avaient un impact clinique significatif est disponible à l'annexe. Parmi ces 56 interventions non réalisées, 15 sont issues de l'histoire médicamenteuse. En cardiologie, quatre interventions concernaient les antiplaquetaires. En pneumologie, deux interventions s'appliquaient à des patients ayant un poids inférieur à 40 kg.

Actes pharmaceutiques à la base des interventions

Les trois principaux actes effectués selon le modèle traditionnel sont l'évaluation / opinion pharmaceutique (93/200 interventions), la surveillance de la thérapie (43/200) et l'histoire médicamenteuse (40/200). Pour ce qui est du nouveau modèle, les trois principaux actes sont la surveillance de la thérapie (31/72 interventions), l'évaluation / opinion pharmaceutique (27/72) et la correction de divergences au BCM (7/72). Dans le cas de la surveillance de la thérapie, des ajustements de la thérapie et des BCM, une part appréciable des interventions effectuées selon le modèle traditionnel était comprise dans le nouveau modèle. Très peu d'histoires pharmaceutiques (10 %) et d'interventions auprès du patient (14 %) répondaient aux critères de la nouvelle offre de soins pharmaceutiques. Par ailleurs, selon la nouvelle offre, aucune des activités de liaison pharmaceutique ou d'initiation de la pharmacothérapie (activités réalisées à cinq reprises au cours de l'étude) n'aurait été effectuée. À l'opposé, la nouvelle offre de soins pharmaceutique aurait favorisé une plus grande proportion d'interventions associées à l'ajustement et à la surveillance de la thérapie. En effet, 67 % des ajustements de la thérapie faits par le pharmacien (deux cas sur les trois) et

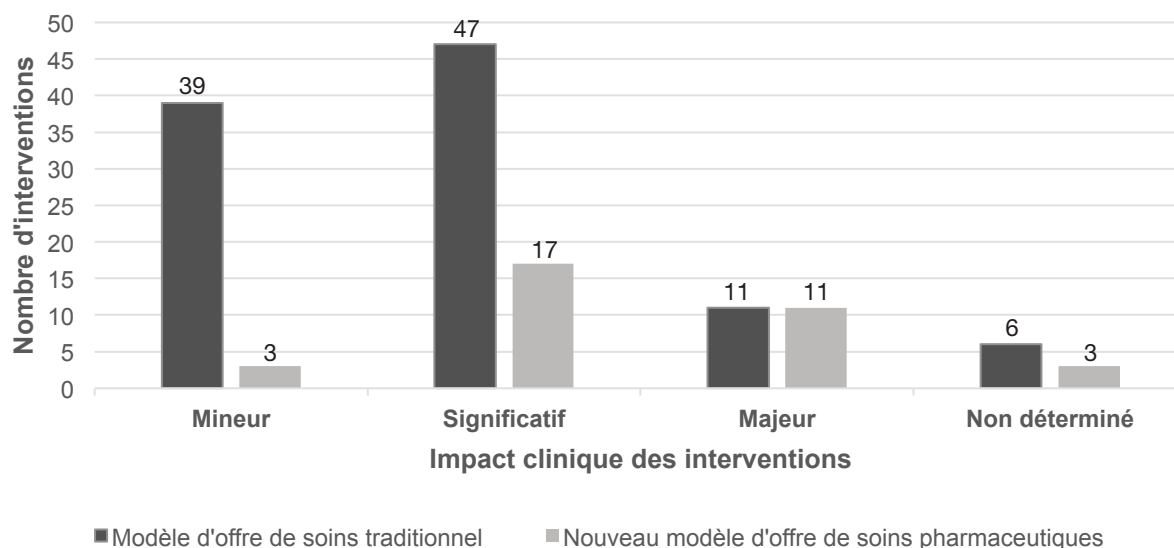


Figure 1. Comparaison de l'impact clinique des interventions selon le modèle d'offre de soins pharmaceutiques pour les unités de cardiologie et de médecine interne (dont celles issues de la tournée médicale)^a

^aImpact non déterminé : interventions basées sur l'inobservance, la réponse à une question de l'équipe traitante ou un conseil au patient

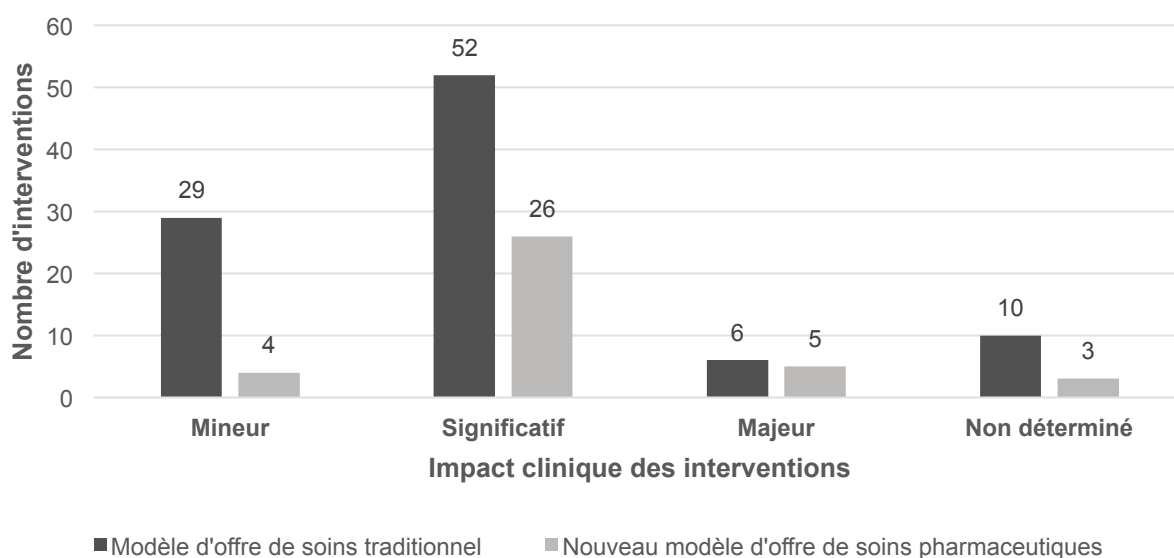


Figure 2. Comparaison de l'impact clinique des interventions selon le modèle d'offre de soins pharmaceutiques pour l'unité de pneumologie (dont celles issues de la tournée médicale)^a

^aImpact non déterminé : interventions basées sur l'inobservance, la réponse à une question de l'équipe traitante ou un conseil au patient

72 % des activités de surveillance de la thérapie (soit 31 des 43 cas) correspondaient aux critères de la nouvelle offre de soins pharmaceutiques.

Problèmes pharmacothérapeutiques nécessitant des interventions

Toutes les situations où la dose d'un médicament à index thérapeutique étroit était trop élevée auraient été ciblées par la nouvelle offre de soins. Parmi les autres problèmes pharmacothérapeutiques qui auraient été majoritairement pris en charge par le nouveau modèle, on trouve le choix d'une voie d'administration ou la formulation inadéquate du médicament (dont 71 % des interventions auraient été ciblées

par la nouvelle offre de soins), la prescription du médicament à une heure d'administration inadéquate (où deux des trois cas dénombrés auraient été compris dans la nouvelle offre) et les interventions découlant de la nécessité d'effectuer un suivi (qui auraient été exécutées dans 77 % des cas dans le cadre du nouveau modèle). Inversement, lorsqu'une interaction médicamenteuse ou l'inobservance posaient problème (situations présentes dans neuf cas), aucune des interventions pharmaceutiques qui en dériveraient ne faisait partie de la nouvelle offre de soins pharmaceutiques. Parmi les autres interventions moins bien ciblées par l'offre, il y avait seulement deux des 16 interventions (13 %) portant sur la prescription d'un médicament à index thérapeutique

normal dont la dose était trop élevée, quatre des 25 situations (16 %) où un médicament avait été prescrit sans indication médicale valable et deux des 11 interventions (18 %) réalisées à d'autres fins d'optimisation de la thérapie qui répondaient aux critères de la nouvelle offre de soins. L'impact de ces interventions, dont la prise en charge n'aurait pas été prévue selon le nouveau modèle d'offre de soins, variait de mineur à significatif.

Discussion

Cette étude décrit les interventions pharmaceutiques réalisées selon l'ancien modèle de soins pharmaceutiques

de l'UCPQ-UL dans trois secteurs cliniques différents, à savoir l'unité de médecine interne, de cardiologie et de pneumologie. À partir des interventions relevées, les critères du nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques (visant à cibler les patients qui pouvaient bénéficier davantage de l'intervention du pharmacien) ont pu être appliqués afin de déterminer dans quelle mesure les interventions auraient été effectuées dans le cadre de ce nouveau modèle, soit l'un des objectifs principaux de l'étude. En effet, dans la nouvelle offre de soins, les patients sont sélectionnés à partir de critères établis que repère systématiquement le pharmacien à la validation des ordonnances (et qu'il communique au clinicien) et des médicaments que prennent les usagers.

Tableau II. Nature des actes pharmaceutiques exécutés en cardiologie, médecine interne et pneumologie

Nature de l'acte	Nombre d'actes réalisés selon le modèle traditionnel n (%) ^a	Nombre d'actes inclus dans le nouveau modèle n (%) ^b	Proportion des actes dont les interventions sont incluses dans le nouveau modèle (%)
Histoire médicamenteuse	40 (20)	4 (6)	10
Évaluation / opinion pharmaceutique	93 (47)	27 (38)	29
Ajustement de la thérapie	3 (2)	2 (3)	67
Surveillance de la thérapie	43 (22)	31 (43)	72
BCM	9 (5)	7 (10)	78
Liaison pharmaceutique	2 (1)	0 (0)	0
Initiation de la pharmacothérapie	3 (2)	0 (0)	0
Intervention auprès de l'utilisateur	7 (4)	1 (1)	14

Abréviation : BCM : bilan comparatif des médicaments

^aLa somme des pourcentages totalise 103 % et non 100 % en raison des arrondissements.

^bLa somme des pourcentages totalise 101 % et non 100 % en raison des arrondissements

Tableau III. Nature des problèmes pharmacothérapeutiques à l'origine des interventions aux unités de médecine interne, de cardiologie et de pneumologie

	Interventions selon le modèle traditionnel, n (%) ^a	Interventions selon le nouveau modèle, n (%) ^b	Proportion des interventions ciblées par le nouveau modèle (%)
Dose trop élevée d'un médicament à index thérapeutique étroit	9 (5)	9 (13)	100
Dose trop élevée d'un médicament à index thérapeutique normal	16 (8)	2 (3)	13
Dose trop faible d'un médicament	29 (15)	7 (10)	24
Voie d'administration / formulation inappropriée	7 (4)	5 (7)	71
Précaution / contre-indication à l'emploi	17 (9)	5 (7)	29
Interactions médicamenteuses	6 (3)	0 (0)	0
Prise d'un médicament sans indication médicale valable	25 (13)	4 (6)	16
Omission d'un médicament	34 (17)	12 (17)	35
Heure d'administration inadéquate	3 (2)	2 (3)	67
Allergies / intolérances	5 (3)	1 (1)	20
Nécessité d'effectuer un suivi de la thérapie	22 (11)	17 (24)	77
Autres interventions à des fins d'optimisation de la thérapie	11 (6)	2 (3)	18
Inobservance	3 (2)	0 (0)	0
Réponse à une question de l'équipe traitante	10 (5)	5 (7)	50
Conseils aux patients	3 (2)	1 (1)	33

^aLa somme des pourcentages totalise 105 % et non 100 % en raison des arrondissements

^bLa somme des pourcentages totalise 102 % et non 100 % en raison des arrondissements

Ainsi, si le pharmacien doit intervenir pour modifier une dose de lithium, il aurait de toute manière procédé à cette intervention dans le nouveau modèle, car le lithium fait partie des critères systématiques de recherche des patients à partir du logiciel de la pharmacie. Les interventions portant sur l'inobservance, la réponse à une question de l'équipe traitante ou un conseil au patient n'ont pas été incluses dans l'analyse, car il serait difficile de déduire si elles avaient été faites ou non dans le nouveau modèle. La plupart des interventions issues d'une histoire médicamenteuse n'ont pas été qualifiées d'applicables dans la nouvelle offre de soins. Une comparaison entre les deux modèles a par la suite été établie à partir des variables observées, ce qui constituait l'autre objectif principal de l'étude.

Impact clinique des interventions

Le premier constat qui s'impose est que, comparativement au modèle traditionnel, le nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques englobe prioritairement les interventions pharmaceutiques ayant un impact clinique majeur (16 répertoriées par la nouvelle offre sur les 17 réalisées selon l'ancien modèle). Le nouveau modèle comprend un peu moins de la moitié des interventions ayant un impact clinique significatif et une proportion très faible d'interventions associées à un impact clinique mineur. Cette observation s'accorde d'ailleurs avec les objectifs du nouveau modèle d'offre de soins, visant à cibler les patients les plus vulnérables, c'est-à-dire ceux qui peuvent bénéficier le plus de l'intervention du pharmacien et qui sont aux prises avec des situations dont l'impact clinique est significatif ou majeur.

Comme l'usage des critères de sélection des patients a été appliqué à posteriori aux interventions du pharmacien dans le modèle traditionnel, il serait à propos de valider ces observations de façon prospective. L'article de Bruchet et coll. explique que la priorisation des interventions selon un score de qualité cible des interventions précises et qu'il est possible de manquer certaines interventions pertinentes qui n'auraient pas été anticipées⁷. Cependant, les auteurs précisent que l'objectif n'est pas de connaître tout ce que font les pharmaciens, mais plutôt de cibler les actions anticipées ayant la plus grande valeur et la meilleure qualité dans un secteur de pratique. Le score de qualité permet au pharmacien de déterminer les interventions appropriées et le temps à investir en fonction du contexte et de l'ensemble des besoins des usagers⁷.

Bien que dans des circonstances idéales, tous les patients tireraient profit de l'expertise du pharmacien, les pharmaciens d'établissement peuvent très difficilement assumer la prise en charge de tous les patients avec l'alourdissement constant de leur tâche et les effectifs restreints. Il semble donc irréaliste d'intervenir auprès de tous les patients. L'absence du pharmacien dans les situations où l'impact clinique est jugé mineur est plus acceptable que lorsque l'impact clinique est significatif ou majeur. Il est donc rassurant de constater que c'est principalement là que se situent les économies de temps du pharmacien dans le nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques de l'IUCPQ-UL.

La variable temps n'a pas été quantifiée précisément dans cette étude, mais les interventions mineures représentaient 68 des 200 interventions totales, ce qui correspond à une part non négligeable du temps de travail du pharmacien.

En respectant les principes du modèle traditionnel, chaque pharmacien travaillant à l'une des trois unités de soins ciblées entre 8 et 16 h a réalisé en moyenne sept interventions par jour. On constate donc un rapport d'environ une intervention par heure de travail. L'article de Carlson et coll. a démontré que les pharmaciens pouvaient suivre un plus grand nombre de patients après l'implantation d'un système de score clinique qui priorise les interventions³. Les critères de priorisation sont d'ailleurs très similaires à ceux du nouveau modèle d'offre de soins de l'IUCPQ-UL³.

Si, dans le nouveau modèle, l'exclusion de la plupart des situations associées à un impact clinique mineur semble relativement peu préoccupante, il en va autrement de l'exclusion des nombreuses situations ayant un impact clinique significatif. Dans les trois unités de soins sélectionnées, sur les 99 interventions relevées ayant un impact clinique jugé significatif, 56 n'auraient pas été ciblées par la nouvelle offre de soins pharmaceutiques, soit un peu plus de la moitié. Une brève description de la nature des interventions omises par le nouveau modèle se trouve à l'annexe et permet de relativiser la portée de certaines interventions. Par contre, l'amélioration du nouveau modèle devra permettre d'inclure une proportion plus grande d'interventions associées à un impact clinique significatif. Tel que nous l'avons mentionné dans la section « résultats », une seule intervention, relative à l'hypokaliémie, ayant un impact clinique majeur aurait été manquée en recourant au nouveau modèle, une situation que l'équipe médicale aurait certainement prise en charge, bien que la pharmacienne soit intervenue rapidement. En somme, la forme actuelle de l'offre de soins pharmaceutiques semble sécuritaire dans les situations où l'impact clinique est majeur. Il faudrait toutefois que les critères de l'offre de soins de l'IUCPQ-UL et les interventions réellement effectuées soient corroborées par une étude prospective. L'étude de Falconer et coll. a démontré qu'une priorisation des interventions du pharmacien a permis d'éviter 526 erreurs médicamenteuses, dont 174 qui auraient eu un impact modéré à majeur sur le patient⁵. L'étude de Hickson et coll. a démontré de son côté que les pharmaciens ne priorisaient pas toujours leurs interventions en fonction des scores attribués par l'outil⁴.

Résultats issus de la tournée médicale

Parmi les autres observations, on remarque que la présence du pharmacien aux tournées médicales ne se solde pas par la réalisation d'un très grand nombre d'interventions pharmaceutiques, 10 % des interventions totales seulement ayant été effectuées dans ce cadre. Bien que trois interventions majeures se soient déroulées pendant la tournée médicale, la plupart avaient plutôt un impact mineur à significatif et deux interventions ne pouvaient être classifiées dans aucune catégorie, puisqu'elles reposaient sur la réponse à des questions des autres intervenants. Malgré le peu d'interventions effectuées lors de la tournée, il n'est pas exclu que la tournée médicale ait pu avoir d'autres impacts, tels que celui de permettre la collecte d'informations ou la détermination de problèmes médicamenteux par les autres professionnels de la santé, mais ces données n'ont pas été analysées. Dans les trois secteurs cliniques étudiés, il importe de préciser que la tournée médicale suppose une implication quotidienne du pharmacien pendant près de deux heures et n'est pas structurée de manière à optimiser le temps de ce dernier. Dans la nouvelle offre de soins pharmaceutiques

de l'établissement dans les secteurs visés par l'étude, le pharmacien n'assiste pas systématiquement aux tournées. Une étude comparant les interventions des pharmaciens selon qu'ils participent ou non à la tournée apporterait davantage de précisions.

Nature des actes pharmaceutiques

En matière de surveillance de la thérapie, d'ajustements de la thérapie et de BCM, une part appréciable des interventions effectuées selon le modèle traditionnel était comprise dans le nouveau modèle. La nouvelle offre de soins pharmaceutiques prévoit une intervention systématique ou prioritaire auprès de la plupart des patients sous médicaments nécessitant un suivi particulier et peut-être un ajustement, ce qui n'a rien de très surprenant. La réalisation du BCM pour l'ensemble des patients, sans toutefois inclure d'emblée l'histoire pharmaceutique, est par ailleurs en place à l'IUCPQ-UL, peu importe le modèle de soins pharmaceutiques. L'étude de Falconer et coll. a démontré qu'une priorisation des patients à partir d'un score a permis d'augmenter le nombre de BCM de 280 à 500 par mois⁵.

Par ailleurs, très peu d'histoires pharmaceutiques, d'interventions auprès du patient et d'initiations de thérapies correspondaient aux critères de la nouvelle offre de soins pharmaceutiques. Conformément au nouveau modèle, les histoires pharmaceutiques ne sont pas effectuées pour tous les patients, mais plutôt pour ceux présentant les caractéristiques définies dans l'offre, ce qui réduit considérablement le bassin de patients concernés. On remarque que, parmi les 56 interventions non réalisées, 15 sont issues de l'histoire médicamenteuse. Cependant, sans nier l'impact substantiel de certaines recommandations du pharmacien émises à la suite de l'histoire pharmaceutique, aucune intervention ayant un impact clinique majeur n'a toutefois été motivée par cet acte. L'offre de soins pharmaceutiques s'améliorera avec l'ajout de critères de vulnérabilité de manière à augmenter le nombre d'histoires médicamenteuses réalisées selon le nouveau modèle (p. ex. : polypharmacie, narcodépendance, médicaments de niveau d'alerte élevé, etc.).

Nature des problèmes pharmacothérapeutiques

De manière générale, les problèmes que le nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques anticipe le mieux sont l'emploi d'une dose trop élevée de médicaments à index thérapeutique étroit, l'omission du suivi médicamenteux, le choix d'une voie d'administration inadéquate et la prise d'un médicament à un moment inapproprié. Étant donné que le nouveau modèle d'offre de soins prévoit la prise en charge systématique ou prioritaire par le pharmacien de la plupart des patients prenant des médicaments à index thérapeutique étroit, on pouvait prévoir une bonne détection de tous les cas où la dose d'un de ces médicaments était trop élevée.

Quant aux problèmes liés à la voie d'administration, on peut attribuer partiellement ce résultat à la surveillance de l'antibiothérapie intraveineuse incluse dans le nouveau modèle, ce qui rend possible le repérage des situations où un relais *per os* était nécessaire. Les lacunes du nouveau modèle se situent principalement du côté des interventions en relation avec l'inobservance, l'emploi d'une dose trop élevée d'un médicament à index thérapeutique normal, les interactions médicamenteuses et la prescription de médicaments sans

indication médicale valable. La réalisation très ciblée des histoires pharmaceutiques en est probablement en partie responsable. Il sera nécessaire de trouver une façon de combler cette lacune du nouveau modèle.

Dans le cas des prescriptions de médicaments à doses trop élevées, il s'agissait généralement de divergences entre les doses prises par le patient à domicile et celles inscrites au profil pharmacologique de la pharmacie communautaire, souvent entre une prise régulière et au besoin. Un questionnaire standardisé réalisé par une assistante technique en pharmacie pendant la réalisation du BCM, ou une révision des critères de réalisation des histoires médicamenteuses de la nouvelle offre de soins pourrait sans doute pallier une grande partie des lacunes découlant de la réalisation très ciblée des histoires médicamenteuses par le pharmacien. Quant aux interactions médicamenteuses, on peut émettre l'hypothèse que les interventions ayant le plus grand impact sont détectées par le pharmacien assigné à la distribution, sans égard au modèle d'offre de soins pharmaceutiques. Aucune interaction ayant un impact majeur n'a d'ailleurs été détectée en cours d'étude.

Forces et limites de l'étude

Une pharmacienne n'ayant pas participé à la collecte des données évaluait le traitement des données recueillies, ce qui limitait le risque de biais d'information, mais il aurait été souhaitable de recourir aux services d'une pharmacienne n'œuvrant pas au sein de l'établissement. L'emploi d'un instrument conçu sur mesure à partir d'autres outils issus de la littérature pour statuer sur l'impact clinique des interventions réalisées a permis une quantification plus fidèle des résultats. Toutefois, un comité multidisciplinaire aurait pu être mandaté pour évaluer l'impact des interventions, plutôt qu'une étudiante en pharmacie et une pharmacienne de l'établissement, d'autant plus que l'outil de mesure avait été adapté aux fins de l'étude.

En ce qui a trait aux limites, la population de l'étude n'était pas forcément représentative de la population générale hospitalisée à l'IUCPQ-UL, une proportion nettement moindre de femmes que d'hommes ayant composé l'échantillon étudié (voir annexe). De plus, l'étude ne permet de tirer aucune conclusion précise quant au temps économisé à l'aide du nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques par rapport au précédent, un aspect qu'il aurait été intéressant d'investiguer davantage.

Par ailleurs, tel que nous l'avons indiqué précédemment, en raison de la logistique, il a été impossible d'appliquer intégralement les principes de l'ancien modèle de dispensation des soins pharmaceutiques à l'unité de pneumologie. Les observations réalisées à cette unité reflètent probablement ces particularités contextuelles, mais elles permettent d'entrevoir les répercussions d'un modèle « hybride », dont les résultats seraient plus nuancés que la comparaison des deux modèles. Le fait que l'étude n'ait été réalisée qu'en respectant les principes de l'ancien modèle de soins pharmaceutiques et non en répétant l'expérience dans un deuxième temps avec la nouvelle offre de soins constitue une autre faiblesse. S'il est vrai que les interventions exclues de la nouvelle offre de soins ont été amplement décrites dans cette étude, celles qui auraient été manquées en se fiant au modèle traditionnel n'ont pas été examinées.

L'étude ne permet donc pas d'évaluer si la nouvelle offre de soins pharmaceutiques permet une meilleure prise en charge dans certaines situations, notamment la rapidité d'intervention. Dans un même ordre d'idées, on ne peut avoir la certitude que les interventions effectuées selon le modèle traditionnel auraient été décelées en utilisant à priori les critères de priorisation et en les appliquant aux patients des trois secteurs cliniques. Il faut se rappeler que la présente étude décrit les interventions potentielles en appliquant les critères de priorisation des patients qui sont suivis selon un modèle traditionnel.

Parmi les études les plus comparables à celle-ci, aucune ne s'est positionnée quant aux répercussions cliniques de cette priorisation des patients. Deux d'entre elles présentaient des outils de hiérarchisation électroniques, une avenue qui n'a pu être explorée dans la présente étude, mais qu'il serait intéressant de développer en vue de son utilisation à plus grande échelle³⁻⁵. La présente publication constitue une première en la matière à notre connaissance.

Conclusion

Dans une perspective d'optimisation de l'utilisation des ressources, il est sécurisant de prendre conscience que, dans le cadre de la nouvelle offre de soins, l'usage des critères de priorisation permet de déterminer la grande majorité des interventions ayant un impact clinique majeur et plusieurs interventions ayant un impact clinique significatif. Toutefois, un nombre considérable d'interventions dont l'impact clinique est significatif ne sont pas réalisées avec le nouveau modèle d'offre de soins pharmaceutiques sous sa forme actuelle. Des ajustements sont donc nécessaires pour l'améliorer, afin qu'il cible plus adéquatement les interventions dont l'impact clinique est significatif (p. ex. : critères pour l'histoire médicamenteuse, poids inférieur à 40 kg, antiplaquettaires).

Toutefois, la structure actuelle de la nouvelle offre semble constituer une bonne base pour une priorisation judicieuse des patients dont les besoins sont plus importants. Il faut prendre en considération le fait que les patients des secteurs étudiés à l'IUCPQ-UL ne bénéficiaient d'aucune offre de soins pharmaceutiques depuis plusieurs années. Le nouveau modèle, qui assure le suivi d'un plus grand

nombre de patients par pharmacien, permet la réalisation des interventions pharmaceutiques ayant un impact clinique majeur et d'une partie des interventions ayant un impact significatif pour une population jusqu'ici orpheline. L'exercice n'a pas été réalisé dans les limites de l'étude, mais on peut s'interroger également sur les interventions prévues selon le nouveau modèle, que le modèle traditionnel ne décèlerait probablement pas, processus qui aurait peut-être fait ressortir certains avantages du nouveau modèle par rapport au précédent. Dans un deuxième temps, il sera intéressant d'étudier l'application des critères d'intervention de l'offre de soins à l'IUCPQ-UL aux mêmes unités de soins que celles de la présente étude. Une évaluation des interventions réalisées avec ce nouveau modèle permettra de valider le nombre et la nature des interventions que ce modèle offre ainsi que le temps requis pour les accomplir.

Quoi qu'il en soit, ce premier examen objectif au Québec d'un système de priorisation des patients pour la dispensation des soins pharmaceutiques donne un avant-goût de ce qu'on peut espérer de l'utilisation d'une telle hiérarchisation. Cette méthode d'organisation des soins pharmaceutiques n'en est peut-être encore qu'à ses débuts, mais on peut d'ores et déjà songer aux multiples possibilités qu'offrirait le développement de logiciels permettant d'automatiser la priorisation des patients.

Annexe

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

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Références

1. Gouvernement du Québec. Plan stratégique du Ministère de la Santé et des Services sociaux – MSSS 2015-2020, mise à jour 2017. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2017/17-717-01W.pdf> (site visité le 6 février 2018).
2. Vérificateur général du Québec. Rapport du Vérificateur général du Québec à l'Assemblée nationale pour l'année 2014-2015 : Vérification de l'optimisation des ressources, printemps 2014, chapitre 6 : Médicaments et services pharmaceutiques. [en ligne] http://www.vgq.gouv.qc.ca/fr/publications/fr_rapport-annuel/fr_2014-2015-VOR-Printemps/fr_Rapport2014-2015-VOR-Chap06.pdf (site visité le 9 février 2018).
3. Carlson MK, Phelps PK. Use of an electronic clinical scoring system to prioritize patients' medication-monitoring needs. *Am J Health-Syst Pharm* 2015;72:2032,2034,2038.
4. Hickson RP, Steinke DT, Skitterall C, Williams SD. Evaluation of a pharmaceutical assessment screening tool to measure patient acuity and prioritize pharmaceutical care in a UK hospital. *Eur J Hosp Pharm* 2016;24:74-9.
5. Falconer N, Nand S, Liow D, Jackson A, Seddon M. Development of an electronic patient prioritization tool for pharmacist interventions. *Am J Health-Syst Pharm* 2014;71:311-20.
6. Bush PW, Ashby DM, Guharoy R, Knoer S, Rough S, Stevenson JG et coll. Pharmacy practice model for academic medical centers. *Am J Health-Syst Pharm* 2010;67:1856-61.
7. Bruchet N, Loewen P, de Lemos J. Improving the quality of clinical pharmacy services : a process to identify and capture high-value « quality actions ». *Can J Hosp Pharm* 2011;64:42-7.
8. Loewen P, de Lemos J, Woo S. Clinician-driven value scoring to prioritise quality actions : a study of general medicine hospital pharmacists. *J Pharm Health Serv Res* 2014;5:103-8.
9. The Society of Hospital Pharmacists of Australia. Standards of practice for clinical pharmacy services: Chapter 8: Prioritising clinical pharmacy services. *Journal of Pharmacy Practice and Research* 2013;43:S30-31.
10. Poder T. Bilan comparatif des médicaments : des économies de coûts par patient sont-elles à attendre ? Note de synthèse. [en ligne] http://www.chus.qc.ca/fileadmin/doc_chus/Volet_academique_RUIS/ETMIS/2015/BCM_UETMIS-CHUS_2015-03-17.pdf (site visité le 5 février 2018).
11. Blanchet M. Évaluation de l'impact clinique de la réalisation d'un bilan comparatif des médicaments au Centre hospitalier affilié universitaire de Québec. *Pharmactuel* 2010;43:188-95.
12. Couture I, Blanchet M, Moreau-Rancourt ME. Évaluation de l'impact clinique de l'implantation du bilan comparatif des médicaments à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec. *Pharmactuel* 2011;44:210-6.
13. Boivin É, Racicot J, Poirier P. Évaluation de la qualité des bilans comparatifs des médicaments réalisés pour les usagers admis à partir de l'urgence à l'IUCPQ-UL. *Pharmactuel*. Soumis en 2018.
14. Overhage M, Lukes A. Practical, reliable comprehensive method for characterizing pharmacists' clinical activities. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:2444-50.
15. Pippins J, Gandhi TK, Hamann C, Ndumele CD, Labonville SA, Diedrichsen EK, Carty MG et coll. Classifying and predicting errors of inpatient medication reconciliation. *J Gen Intern Med* 2008;23:1414-22.

Abstract

Objectives: A new, patient prioritization-based model for pharmaceutical care was recently instituted at the IUCPQ-UL. This study was aimed at comparing this model with the conventional model (in which patient priority ranking is not a consideration) and identifying the pharmaceutical interventions that would not be performed for these patients in the new model.

Method: Pharmaceutical care under the conventional model was dispensed during the study for 8 to 10 days in three care units (15 to 25 beds targeted per unit) in the presence of a single pharmacist. The interventions performed were recorded and then categorized according to their clinical impact and according to whether or not they are included in the new offer of care.

Results: The pharmacists performed 200 interventions. Close to 100 % (16/17) of those with a major impact and 43% (43/99) of those with a significant impact were identified in the new model. Eighty-four of the 200 interventions performed were considered to have had a minor impact, and 73 % of these interventions (61/84) were not included in the new model.

Conclusion: The current version of the new model of offering pharmaceutical care appropriately targets interventions with a major clinical impact and some of the interventions with a significant clinical impact. Adjustments will be needed to include more of the latter. It provides a solid basis for judicious pharmacist utilization in the provision of pharmaceutical care in a context where resource optimization is necessary.

Keywords: Interventions, prioritization, priority management, offer of pharmaceutical care

Pneumatiques et applications pharmaceutiques

Marie-Ève Papillon^{1,2}, Jean-Marc Forest³, B.Pharm., DPH, M.Sc.

¹Candidate au Pharm.D. au moment de la rédaction, stage STOP, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Pharmacie Fernand Lachance et Marie-Ève Papillon S.E.N.C., Saint-Jean-sur-Richelieu (Québec) Canada;

³Pharmacien, secteur fabrication, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 11 octobre 2017; Accepté après révision le 15 avril 2018

Résumé

Objectif : L'objectif de cette étude vise à optimiser l'usage du pneumatique au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine en demandant que les compagnies confirment si leurs médicaments peuvent être transportés ou non par un système pneumatique.

Mise en contexte : Les compagnies pharmaceutiques mentionnent dans la monographie s'il est possible d'agiter le médicament lors de sa préparation et ce sont principalement ces données qui sont utilisées pour influencer la prise de décision d'expédier ou non le produit par pneumatique. Sans ce mode d'expédition, des retards de livraison du médicament peuvent survenir puisqu'un préposé, ou un autre membre du personnel de l'unité de soins doivent se déplacer à la pharmacie pour récupérer le médicament. Une vingtaine de compagnies pharmaceutiques ont été contactées afin qu'elles fournissent des informations sur la stabilité des produits lors de l'envoi par pneumatique.

Résultats : Les compagnies pharmaceutiques n'ont pas produit d'études de stabilité lors du transport par pneumatique. Elles se réfèrent principalement à la monographie du produit et surtout à la mention portant sur l'agitation. La dénaturation des protéines est la principale raison pour laquelle les compagnies mentionnent de ne pas agiter le produit et par conséquent de ne pas utiliser le pneumatique.

Conclusion : La documentation scientifique sur la stabilité des médicaments lors du transport par pneumatique est étonnamment limitée pour un outil aussi largement et couramment utilisé. De plus amples études seraient nécessaires pour optimiser ce mode de transport.

Mots clés : Agitation, médicament, pneumatique, stabilité

Introduction

Le transport par pneumatique a été inventé au 19^e siècle. À cette époque, il permettait principalement aux entreprises de transporter le courrier plus rapidement¹. À la fin des années 1980, le transport des médicaments par pneumatique a fait son entrée dans les hôpitaux¹. L'envoi de médicaments et d'échantillons biologiques par pneumatique a permis de diminuer le temps de transit entre les différents départements de l'hôpital et aussi d'optimiser les tâches du personnel et les soins donnés aux patients². Auparavant, il fallait se rendre physiquement soit au laboratoire pour déposer les échantillons sanguins ou encore à la pharmacie pour apporter les prescriptions ou récupérer des médicaments, ce qui occasionnait beaucoup de perte de temps et de délais².

Par contre, certains médicaments ne peuvent pas être transportés par pneumatique. Les principales raisons en sont :

1. Altération de l'ingrédient actif ou du véhicule
2. Bris de l'emballage
3. Formation de mousse ou effervescence lors de l'agitation

4. Substance contrôlée
5. Perte financière importante si le produit est perdu
6. Poids ou taille dépassant les limites de la cartouche du pneumatique
7. Substance pouvant endommager le pneumatique si le contenant du médicament se brise
8. Médicament dangereux (National Institute for Occupational Safety and Health [NIOSH], Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail / [SIMDUT], chimiothérapie)
9. Matière explosive ou inflammable³.

Aucune compagnie pharmaceutique n'a fait d'étude de stabilité portant spécifiquement sur le transport par pneumatique et ne possède de données à l'interne sur cette question⁵. L'objectif de cette recherche consiste à optimiser l'usage du pneumatique au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine en demandant aux compagnies une liste des médicaments qui peuvent être transportés ou non par un système pneumatique.

Méthode

Une recherche dans Pubmed et Medline portant sur les dix dernières années, soit de 2007 à 2017, a été effectuée à l'aide des mots clefs anglais suivants : *Tube transport system and medication stability, medication tube transport system, pneumatic tube system and medication stability, pneumatic transport system*. Par la suite, une liste des médicaments portant la mention « ne pas pneumatiquer » a été extraite des logiciels de pharmacie du CHU Sainte-Justine. Cette liste a permis d'orienter la recherche en ciblant sur un nombre précis de médicaments. Une fois cette liste révisée et mise à jour, les sections « conservation et stabilité » ainsi que « posologie et administration » ont été consultées dans les monographies afin d'obtenir l'information sur la possibilité d'agiter le produit ou non. C'est l'élément rationnel le plus utilisé permettant de choisir ou non le transport par pneumatique⁴. Pour approfondir l'interprétation des données fournies par la monographie, les auteurs ont téléphoné aux 20 compagnies pharmaceutiques ayant un ou plusieurs médicaments sur la liste. Ils les ont interrogées sur les données de stabilité des médicaments lors du transport par pneumatique et ils ont complété leur investigation par une recherche dans PubMed et Medline.

Lors de la communication téléphonique, les auteurs ont brièvement décrit la recherche et ils ont posé les questions suivantes :

1. Votre produit peut-il être transporté par système pneumatique?
2. Des études portant sur la stabilité lors de l'agitation du médicament ont-elles été faites?
3. Pour quelle raison le produit ne doit-il pas être agité?

La récolte des données issues des communications téléphoniques avec les compagnies pharmaceutiques s'est faite soit verbalement, soit par courriel, quand elles acceptaient de faire parvenir l'information par écrit. Chacune de ces compagnies avait au moins un médicament qui figurait sur la liste de produits ne pouvant pas être expédiés par pneumatique.

Par la suite, les auteurs ont pris contact avec la compagnie Adanac^{MD}, fabricant du pneumatique, pour obtenir plus d'information sur le fonctionnement de son système :

1. Est-ce possible de nous faire parvenir un plan du système pneumatique de l'établissement du CHU Sainte-Justine?
2. Quelle est la plus longue distance que la cartouche du pneumatique peut parcourir?
3. Quelle est la vitesse maximale de transport?
4. Quelle est la force d'impact que subit la cartouche quand elle arrive à destination?
5. Existe-t-il différents types de cartouches? Si oui, est-ce possible d'obtenir une brève description de chaque modèle? La résistance entre les cartouches est-elle différente?
6. Quelle est la force lors de la sortie de la soufflerie?

7. Une cartouche peut-elle passer plus d'une soufflerie par trajet?
8. Serait-il possible de nous faire parvenir toute la documentation pertinente sur le système pneumatique utilisé au CHU Sainte-Justine?

Il faut noter qu'un système pneumatique d'une autre compagnie pourrait avoir d'autres caractéristiques légèrement différentes.

Résultats

Au CHU Sainte-Justine, la liste des médicaments portant la mention « ne pas pneumatiquer » sur l'étiquette comprend 33 produits, dont la monographie mentionne la possibilité d'agiter ou non le produit. Pour obtenir plus d'information sur ces produits, les auteurs ont téléphoné à 20 compagnies pharmaceutiques, dont quatre n'ont pas retourné l'appel dans les délais impartis pour le stage STOP. Les réponses des 16 compagnies pharmaceutiques n'ont apporté aucun élément nouveau à ce qu'indique la monographie⁴. Trois compagnies ont mentionné que l'usage du pneumatique était laissé au jugement du pharmacien et qu'elles ne pouvaient pas donner davantage de renseignements en raison du manque d'études sur le sujet⁵. Lors de la recherche dans les monographies ainsi que des communications avec les compagnies pharmaceutiques, les auteurs ont répertorié 16 produits sur 33 qui ne devaient pas être agités pour éviter la dénaturation des protéines et la perte d'efficacité du médicament^{4,5}. Plusieurs produits possèdent la mention « ne pas agiter », mais les fabricants ne peuvent en donner la raison^{4,5}. Une entreprise pharmaceutique n'a pu donner de renseignements plus approfondis sur un médicament, car celui-ci était trop ancien pour avoir fait l'objet d'études récentes. Dans la monographie d'un seul médicament, il est possible de voir textuellement la mention qu'il ne faut pas utiliser de transport par pneumatique, mais le fabricant ne donne aucune raison précise autre que celle d'éviter l'agitation lors de la préparation. Le tableau I présente la synthèse des données recueillies dans les monographies ou les recommandations des compagnies pharmaceutiques sur la possibilité ou non du transport d'un médicament par pneumatique. Le choix des médicaments de cette liste de 33 médicaments est basé sur leur utilisation au CHU Sainte-Justine.

Toutes les compagnies pharmaceutiques sont d'accord pour dire qu'un médicament doit être utilisé selon la mention qui est faite dans la monographie et que l'information fournie ne l'est qu'à titre indicatif. Cela sous-entend que, s'il ne faut pas agiter le produit pendant la préparation, il ne faut pas non plus utiliser de système pneumatique pour son transport, bien qu'aucune recommandation spécifique concernant le transport par pneumatique ne soit émise pour dire si les effets de l'agitation du produit lors du transport correspondent à l'agitation lors de sa préparation. C'est souvent d'ailleurs en s'appuyant sur un tel principe que le pharmacien décide du transport ou non d'un médicament par pneumatique.

Du côté du fabricant du pneumatique, soit la compagnie Adanac^{MD}, il ne possède pas d'information sur la force d'impact lorsque la cartouche arrive à une station⁶. Il y a un coussin d'air à chaque station pour ralentir la cartouche et pour diminuer cette force d'impact à l'arrivée⁶. Selon

la compagnie, la présence du coussin d'air permettrait de maintenir l'intégrité des objets fragiles⁶. La distance la plus

longue qu'une cartouche de transport puisse parcourir lors d'un cycle est de 325 mètres au CHU Sainte-Justine et sa

Tableau I. Données de la monographie et recommandations des compagnies pharmaceutiques sur la possibilité de transporter par pneumatique les médicaments qui sont présentement utilisés au CHU Sainte-Justine (liste non exhaustive)^a

Compagnie pharmaceutique	Médicaments	Recommandations des compagnies pharmaceutiques lors de notre consultation téléphonique	Communication écrite
Allergan ^{MD}	Onabotulinumtoxina (Botox ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi par pneumatique possible • Aucune donnée formelle obtenue de la compagnie 	Oui
Genzyme ^{MD}	Alpha-Glucosidase Imiglucerase Laronidase Thyrotropine alpha	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi par pneumatique impossible • Aucune donnée formelle obtenue de la compagnie • Risque de dénaturation de l'enzyme si le produit est agité 	Non
Swedish Orphan ^{MD} BioVitrum AB ^{MD}	Anakinra	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi par pneumatique possible • Aucune donnée formelle obtenue de la compagnie • Jugement professionnel requis 	Oui
Pfizer Canada ^{MD}	ATGAM Taliglucerase	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi par pneumatique impossible • Aucune donnée formelle obtenue de la compagnie 	Oui
Aspri Pharma ^{MD}	Azathioprine	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi par pneumatique possible • Médicament pouvant être agité 	Oui
Novartis ^{MD}	Basiliximab Canakinumab Omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi par pneumatique impossible • Aucune donnée formelle obtenue de la compagnie 	Oui
Hospira ^{MD}	Pamidronate	<ul style="list-style-type: none"> • La compagnie n'a pas répondu à la demande 	Non
Roche ^{MD}	Bevacizumab Tocilizumab Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi par pneumatique impossible • Aucune donnée formelle obtenue de la compagnie • Risque de dénaturation de l'enzyme si le produit est agité • Toutefois, une étude indépendante conclut à la possibilité d'utiliser un système pneumatique^{7,9}. 	Non
Merck Canada ^{MD}	Ganciclovir Valganciclovir Caspofungine	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi par pneumatique impossible • Aucune donnée formelle obtenue de la compagnie • Envoi d'un soluté par système pneumatique non recommandé • Aucune donnée formelle obtenue de la compagnie • Aucun problème pour la fiole non diluée 	Oui
Amgen Canada ^{MD}	Darbepoetine Romiplostim	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi par pneumatique impossible • Aucune donnée formelle obtenue de la compagnie • Risque de dénaturation de l'enzyme si le produit est agité 	Oui
Alexion Pharmaceuticals ^{MD}	Eculizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi par pneumatique impossible • Aucune donnée formelle obtenue de la compagnie 	Non
Janssen ^{MD}	Epoetine alpha Infliximab	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune donnée formelle obtenue de la compagnie 	Non
GlaxoSmithKline ^{MD}	Epoprostenol	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi par pneumatique impossible • Aucune donnée formelle obtenue de la compagnie 	Non
Horizon ^{MD}	Interféron gamma-1B	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi par pneumatique impossible 	Oui
BioMarin ^{MD}	Galsulfase	<ul style="list-style-type: none"> • La compagnie n'a pas retourné l'appel dans les délais 	Non
Astellas Pharma ^{MD}	Micafungine	<ul style="list-style-type: none"> • La compagnie n'a pas retourné l'appel dans les délais 	Non
Bristol-Myers Squibb Canada ^{MD}	Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi par pneumatique impossible • Aucune donnée formelle obtenue de la compagnie • Risque de dénaturation de l'enzyme si le produit est agité 	Non
Boehringer Ingelheim ^{MD}	Palivizumab	<ul style="list-style-type: none"> • La compagnie n'a pas retourné l'appel dans les délais 	Non
Sigma-Tau ^{MD}	Pegamedase	<ul style="list-style-type: none"> • La compagnie n'a pas retourné l'appel dans les délais 	Non
Sanofi-Aventis Canada ^{MD}	Rasburicase	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi par pneumatique impossible • Aucune donnée formelle obtenue de la compagnie • Risque de dénaturation de l'enzyme si le produit est agité 	Non
Paladin Labs ^{MD}	Velaglucerase	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi par pneumatique impossible • Aucune donnée formelle obtenue de la compagnie 	Non

^aInformations reçues des services d'information médicale de différentes compagnies pharmaceutiques. Communications personnelles obtenues en avril 2017

vitesse maximale est de 16,6 km/h⁶. La compagnie Adanac^{MD} mentionne aussi qu'il n'existe qu'un seul type de cartouche pour transporter les médicaments⁶. Il est possible d'insérer un feutre à l'intérieur de la cartouche pour empêcher le mouvement du contenu et amoindrir les forces d'impact⁶. À noter que les données présentées précédemment s'appliquent uniquement au système pneumatique utilisé au CHU Sainte-Justine, mais tiennent compte du BUS (Bâtiment des unités spécialisées), la nouvelle aile inaugurée en décembre 2016.

Discussion

Lors de la communication avec les compagnies pharmaceutiques, il a été possible de constater qu'aucune étude spécifique n'a été faite sur la stabilité des médicaments lors du transport par pneumatique. Certaines compagnies mentionnent qu'il n'est pas possible d'utiliser le transport par pneumatique pour leurs médicaments en se basant principalement sur la mention d'agitation ou non lors de la préparation. Elles se protègent légalement en inscrivant la mention « ne pas agiter » dans la monographie, mais elles ne connaissent pas les conséquences directes de l'agitation sur la stabilité du produit⁴. Il serait donc nécessaire que davantage de recherches se penchent sur ce domaine d'étude, ce qui éviterait le déplacement inutile du personnel hospitalier et optimiserait l'usage du système pneumatique. Quelques compagnies pharmaceutiques ont étudié les effets de l'agitation sur leur produit, ce qui fait que ces molécules ne devraient potentiellement pas être expédiées par pneumatique. Des études portant sur la force d'impact lors de l'arrivée de la cartouche de ces médicaments devraient être réalisées pour vérifier si cette force cause une agitation suffisante pour endommager significativement le médicament.

Dans la littérature scientifique, il est possible de trouver de rares publications au sujet de la stabilité du rituximab et du cétuximab lors de l'usage du pneumatique. Ces données sont présentées sous forme de PowerPoint et d'affiches, mais non de publication formelle. Ces affiches ne sont pas disponibles sur internet, mais il est possible d'y trouver un PowerPoint les présentant. Elles démontrent que la stabilité des produits, lors du transport par pneumatique, n'est pas la même en présence ou en l'absence d'air dans le sac de perfusion et les auteurs mentionnent que ces médicaments ne sont stables qu'en l'absence d'air dans le sac⁷⁻⁹. L'air causerait l'agrégation des protéines et une diminution, voire une perte d'efficacité du médicament⁷⁻⁹. Comme il n'existe que des affiches et un PowerPoint qui soient officiellement disponibles, il manque un certain nombre d'informations pour s'assurer que les conditions d'utilisation pendant l'étude sont similaires à celles du système du CHU Sainte-Justine. Par exemple, dans l'affiche du rituximab, les auteurs mentionnent que le produit, en absence d'air dans le sac de perfusion, est stable jusqu'à huit cycles de pneumatique, mais qu'après quatre cycles, il y a une dégradation considérable en présence d'air⁷⁻⁹. Par contre, ils ne définissent pas les différents paramètres d'un cycle. Comme nous l'avons dit précédemment, la longueur du cycle peut varier selon le trajet de la cartouche. Il serait donc nécessaire de connaître la longueur des cycles lors de l'étude. Ces résultats ne peuvent pas s'extrapoler de façon générale à tous les anticorps monoclonaux, car le cétuximab se dégraderait déjà après un seul cycle en présence d'air^{8,9}. Dans un second temps, il faudrait savoir si la distance entre les stations du pneumatique a réellement un impact sur la

stabilité des médicaments ou s'il est plus important de vérifier le nombre de fois que la cartouche passe dans une soufflerie ou le nombre de départs et d'arrivées qu'elle subit. L'impact lors de l'arrivée de la cartouche à la destination finale peut facilement être significatif et peut causer l'agitation du contenu de la capsule de transport.

Un article porte sur la stabilité de l'insuline lors du transport par pneumatique, où l'auteur mentionne qu'il est possible d'expédier une seule fois par pneumatique les cartouches ou les fioles d'insuline. Elles doivent toutefois être bien enveloppées dans la cartouche de transport afin de limiter les chocs¹⁰. Aucune étude ne conclut à la possibilité de faire subir deux cycles de transport pneumatique à un même contenant d'insuline¹⁰. Cette information est aussi confirmée dans l'affiche *Medications that should not be transported via pneumatic tube system*³. Cette affiche mentionne que, selon Novartis et Eli Lilly, il est possible de transporter une seule fois l'insuline par pneumatique³. Quant à l'insuline Lantus, le fabricant ne recommande pas le transport par pneumatique, car le produit risque de perdre de son efficacité³.

Les auteurs de l'affiche *Medication that should not be transported via pneumatic tube system*³ ont été contactés, mais ils n'ont pas répondu aux demandes d'information. Il n'a donc pas été possible d'obtenir plus de renseignements sur les sources qu'ils avaient consultées pour leur permettre d'arriver aux résultats mentionnés dans leur tableau. Notons qu'il est possible d'acheter ce tableau.

De plus, Wang et Nguyen ont récemment publié, pour le compte de l'*American Journal of Health-System Pharmacy (ASHP)*, une mise à jour du tableau des médicaments ne pouvant pas être expédiés par transport pneumatique^{11,12}. Ce tableau est principalement basé sur les recommandations des compagnies pharmaceutiques. Il s'agit donc de recommandations souvent standards, qui ne sont pas appuyées par des tests spécifiques aux médicaments concernés. Leurs données servent donc de point de départ, mais des études plus poussées devraient être menées, comme ce fut le cas pour le cétuximab et le rituximab, qui apparaissent d'ailleurs toujours sur la nouvelle liste de l'ASHP^{7,8,11,12}.

Le fait que le produit soit une substance contrôlée ou qu'il coûte cher ne devrait pas être un argument valable pour se priver de transport pneumatique. Il existe des options sur le tableau de contrôle du pneumatique pour s'assurer que le destinataire a bien reçu la cartouche¹³. Dans ce contexte, l'expéditeur du médicament à la pharmacie communique avec le destinataire du département et lui donne un code lui permettant d'avoir accès à la cartouche lors de son arrivée¹³. Lorsque la cartouche arrive à destination, le destinataire a une limite de temps pour inscrire ce code et récupérer le produit¹³. S'il ne le fait pas dans un délai raisonnable, la cartouche retourne au point d'envoi du système pneumatique¹³. L'utilisation de cette technique pour l'envoi de substances contrôlées ou onéreuses permet d'assurer un contrôle adéquat, puisque l'identité du destinataire est toujours connue.

Conclusion

Aucune compagnie pharmaceutique n'a fait d'études de stabilité des médicaments en utilisant un système

pneumatique de transport et il existe très peu d'études portant sur ce sujet dans la littérature scientifique. Deux études concernant les anticorps monoclonaux sont disponibles sous forme d'affiches et de PowerPoint. Elles portent sur la stabilité du rituximab et du cétuximab lors de leur transport par pneumatique^{7,8}. Ces études soulèvent certaines questions et il serait nécessaire d'approfondir le sujet de la présence d'air dans le sac de perfusion qui causerait possiblement une agrégation des molécules. La principale raison pour laquelle un produit ne peut être transporté par pneumatique, selon les informations des compagnies pharmaceutiques que nous avons obtenues, est une possible altération du médicament lorsqu'il est agité⁵. Dans ce cas, il faudrait mener davantage d'études sur l'usage des systèmes de transport par pneumatique de chaque médicament. Elles permettraient de

confirmer s'il est possible ou non d'utiliser le transport par pneumatique pour certains médicaments.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Références

1. Wykes S. Stanford hospital, gone with the wind: Tubes are whisking samples across hospital. [en ligne] <http://med.stanford.edu/news/all-news/2010/01/gone-with-the-wind-tubes-are-whisking-samples-across-hospital.html> (site visité le 12 avril 2017).
2. Pneumatic Tube Systems- SUMETZBERGER. [en ligne] http://www.pneumatictubesystems.in/hospital_pneumatic_tube_systems.htm (site visité le 20 avril 2017).
3. Peak A, Fleming M, Rykovich L. Butler University Drug information Service. Medications that should not be transported via pneumatic tube system. Thomas Land publishers incorporated 2011. [en ligne] <http://onlinestore.ismp.org/shop/item.aspx?itemid=211> (site visité le 20 avril 2017).
4. Association des pharmaciens du Canada. Service RxTx : plusieurs médicaments. [en ligne] <https://www.pharmacists.ca/products-services/rxtx-fr/> (site visité le 15 avril 2017).
5. Service d'information médicale de différentes compagnies pharmaceutiques. Communications personnelles obtenues en avril 2017.
6. Services d'information ADANAC. Communication écrite avec la compagnie du pneumatique ADANAC obtenue le 12 avril 2017.
7. Vieillard V, Rilcy K, Magneux C, Bellanger A, Astier A, Paul M. Pneumatic conveying systems and stability of monoclonal antibodies : Example of Rituximab. Henri Mondor groupe hospitalier, assistance publique hôpitaux de Paris. Affiche présentée au congrès de l'European Conference of Oncology Pharmacy, Budapest, Hongrie, du 27-29 septembre 2012.
8. Vieillard V, Ramssamy A, Rilcy K, Bellanger A, Astier A, Paul M. Pneumatic conveying systems and physical stability of monoclonal antibodies : example of Cetuximab. Henri Mondor groupe hospitalier, centre national de la recherche scientifique. Affiche présentée au congrès European Cancer Congress. Amsterdam, Pays-Bas, 1 octobre 2013.
9. Astier A. Stability of proteins administered by intravenous route the user perspective. GHU Henri Mondor, School of Medecin. 9 juillet 2015. [en ligne] <http://www.adebiotech.org/stab/images/STAB-livret-web.pdf> (site visité le 7 avril 2017).
10. H. Walker J. Can insulin be delivered via pneumatic tube system? Medscape Pharmacist 5 mai 2009. [en ligne] <https://search.medscape.com/search/?q=insulin%20pneumatic%20walker&> (site visité le 7 avril 2017).
11. Wang P, Nguyen L. Update to delivering medications via a pneumatic tube system. Am J Health-Syst Pharm 2017;74:15212.
12. Wang P, Nguyen L. eAppendix – Medication that should not be delivered via a pneumatic tube. Am J Health-Syst Pharm 2017;74:e465-73.
13. Information technique système de transport pneumatique. Compagnie Adanac^{MD}. Envoyé par message électronique par la compagnie le 12 avril 2017.

Abstract

Objective: The objective of this study was to optimize the use of the pneumatic tube system at the Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine by asking pharmaceutical companies to confirm whether or not their drugs can be transported via this method.

Background: Pharmaceutical companies mention in their product monographs whether the drugs can be shaken during preparation. It is mainly on this information that the decision to send or not send the product pneumatically is based on. Not being able to send it via the pneumatic tube system can cause a delay in drug deliveries because the staff working on the unit has to go to the central pharmacy to get the medication. About 20 pharmaceutical companies were contacted for information on the stability of their products during pneumatic tube transport.

Results: The pharmaceutical companies did not do any studies on stability of medications via pneumatic tube transport. They mainly refer to the product monographs and especially to the statements regarding shaking. Protein denaturation is the main reason for which these companies advise against shaking the products and, consequently, against using a pneumatic tube system to transport them.

Conclusion: The scientific literature on drug stability during pneumatic tube transport is limited considering that it is widely and commonly used in our hospitals. Studies are needed to optimize this method of transport.

Keywords: Drug, pneumatic, shaking, stability

Un service Internet de téléconsultation offert par des pharmaciens : l'influence sur les représentations et les intentions comportementales des patients

Alexandre Chagnon^{1,2}, B.Pharm., Audrey Vanderasier³, M.Sc., MA

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

²Fondateur, questionpourunpharmacien.com, Granby (Québec) Canada;

³Chercheure indépendante, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 11 décembre 2017; Accepté après révision le 3 juin 2018

Résumé

Objectif : Décrire l'influence d'un service Internet de téléconsultation offert par des pharmaciens sur les représentations et les intentions comportementales des patients relatives aux services offerts par ces professionnels de la santé.

Mise en contexte : Avec l'arrivée d'Internet et l'essor des télécommunications, la téléconsultation tend à prendre une place de plus en plus importante dans la prise en charge des patients. Un service de téléconsultation gratuit basé sur l'expertise et le savoir du pharmacien est disponible au Québec depuis 2015. Les patients peuvent y poser une question relative à leur santé et à leur médication et recevoir une réponse écrite d'un pharmacien en moins de 24 heures.

Résultats : Selon les 106 participants au sondage, l'utilisation du service en ligne de téléconsultation a permis de mieux faire connaître les services offerts par les pharmaciens et de modifier les représentations des patients concernant leur état de santé et de leurs médicaments. Une proportion de 90 % des participants sont davantage motivés à utiliser plus fréquemment les services offerts par leur pharmacien et 88 % disent lui faire davantage confiance.

Conclusion : Les téléconsultations offertes par des pharmaciens communautaires présentent un potentiel pour améliorer la prise en charge des patients à l'ère où les technologies numériques sont en plein essor dans tous les domaines de la vie, même celui de la santé, et où les professionnels de la santé doivent y définir leur place.

Mots-clés : Confiance, Internet, relation pharmacien-patient, représentations des patients, santé connectée, soins à distance, téléconsultation, télésanté

Introduction

Avec l'arrivée d'Internet, il y a une vingtaine d'années, et l'essor des télécommunications, les interactions entre professionnels de la santé et patients se sont diversifiées. Notamment, la téléconsultation, qui « permet à un professionnel de santé de réaliser une consultation à distance avec un patient, grâce à l'utilisation d'un moyen de transmission d'informations », tend à prendre une place de plus en plus importante dans la prise en charge des patients¹. Aux États-Unis, des hôpitaux ont même vu récemment le nombre de consultations effectuées à distance (52 %) dépasser le nombre de consultations réalisées en personne². Deux sondages montrent que neuf Canadiens sur dix consultent Internet pour s'informer sur leur santé et que trois patients sur quatre se sentent à l'aise de communiquer avec un professionnel de la santé par l'entremise d'une messagerie en ligne^{3,4}.

Selon le Centre facilitant la recherche et l'innovation dans les organisations (CEFRIO), 51 % des Québécois disent posséder

les compétences nécessaires pour communiquer par Internet, courriel, clavardage ou vidéoconférence⁵. Cependant, peu de services sont disponibles à ce jour au Canada pour permettre aux patients de bénéficier de la téléconsultation en ligne avec un professionnel de la santé, y compris avec le pharmacien. Jusqu'en 2015, il n'existait aucun service de téléconsultation en ligne basé sur l'expertise et le savoir du pharmacien au Canada. Pourtant, une enquête réalisée par le CEFRIO et le Conseil interprofessionnel du Québec a mis en évidence le fait que près de 95 % des pharmaciens communautaires avaient déjà effectué une intervention professionnelle à distance par téléphone, alors qu'ils étaient respectivement 33 % et 18 % à l'avoir fait par courriel et message texte (G. Bertrand, communication personnelle, 28 février 2017).

C'est dans le but de rendre accessibles les conseils des pharmaciens sur Internet que Question pour un pharmacien (QPUP) a été créé⁶. Ce service de téléconsultation en ligne réunit une équipe de 16 pharmaciens hospitaliers et de 139 pharmaciens communautaires québécois bénévoles,

dont l'objectif est d'offrir sur Internet une information fiable et de qualité sur des questions qui relèvent de leur expertise. En ligne depuis octobre 2015, QPUP utilise un algorithme de localisation afin d'assurer une proximité géographique entre le patient qui pose une question et le pharmacien qui prodigue le conseil. Le service est gratuit et offert à tous les patients québécois qui reçoivent une réponse écrite en moins de 24 heures.

Bien que ce service soit en ligne depuis deux ans, son impact sur la relation patient-pharmacien est encore méconnu. Cet article vise à décrire l'influence de QPUP, un service Internet de téléconsultation offert par un groupe de pharmaciens hospitaliers et communautaires, sur les représentations et les intentions comportementales des patients relatives aux services offerts par ces professionnels de la santé.

Méthode

Un sondage en ligne a été créé sur Survey Monkey^{MD} afin de joindre un grand nombre de participants à moindre coût. Le sondage a été envoyé automatiquement à tous les patients qui avaient posé au moins une question sur le site de QPUP, quatre à dix jours après avoir reçu un conseil émis par un pharmacien. Chaque participant ne pouvait répondre qu'une seule fois au sondage, peu importe le nombre de conseils reçus par l'entremise du service durant la période étudiée. Leur participation au sondage était volontaire et entièrement anonyme.

Le consentement des participants a été obtenu de manière indirecte par l'acceptation des conditions d'utilisation de QPUP au moment de poser leur première question. Dans les conditions d'utilisation, QPUP se réserve le droit d'utiliser de manière anonymisée les données agglomérées sur les utilisateurs afin de décrire l'intérêt suscité par le service.

Un test préalable du sondage a eu lieu du 3 mars au 21 avril 2017 pour, d'une part, juger de la fonctionnalité en ligne du sondage et, d'autre part, affiner la formulation des questions à poser et dégager une première tendance des résultats.

La période de collecte des données présentées dans cet article s'est étendue du 25 avril au 25 juillet 2017. Le sondage comprenait neuf questions, dont deux matrices de sous-questions. Les résultats présentés dans cet article proviennent de l'une de ces matrices. Dans celle-ci, chaque proposition commençait par «Grâce au service de téléconsultation en ligne...». Le participant devait ensuite cocher pour chaque affirmation s'il était «tout à fait d'accord», «d'accord», «peu d'accord», «pas du tout d'accord» ou «je ne sais pas». La liste des questions posées est présentée dans la figure 1.

Les participants ont répondu aux neuf questions du sondage. L'analyse statistique descriptive portait sur la mesure de la fréquence d'apparition de chaque variable composant la matrice de questions.

Résultats

Sur les 237 patients ayant reçu l'invitation à participer au sondage en ligne, 106 l'ont rempli, ce qui correspond à un taux de participation de 44,7 % (étant donné que le nombre de participants avoisine 100, les résultats qui paraissent dans

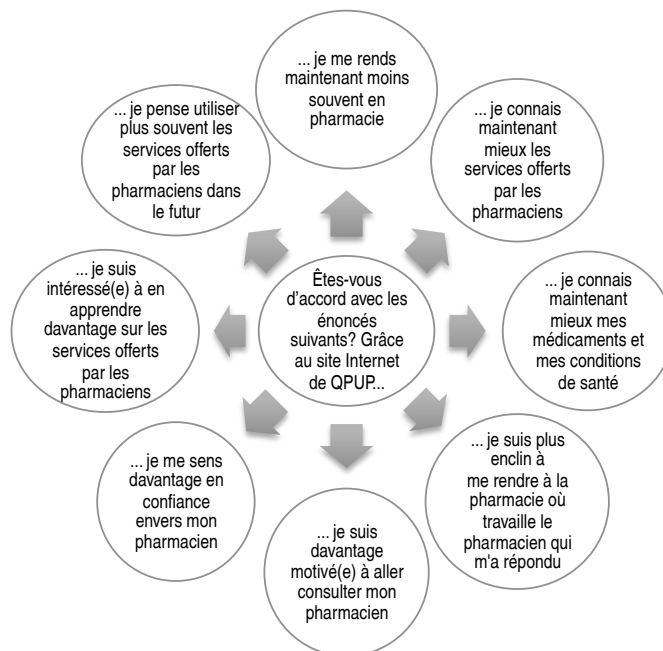


Figure 1. Questions posées aux participants
Abréviation : QPUP : Question pour un pharmacien

cet article sont uniquement exprimés en pourcentages). La proportion des femmes participantes était de 80 % et toutes les tranches d'âge étaient représentées: 1 % avait entre 14 et 17 ans, 12 % entre 18 et 24 ans, 27 % entre 25 et 34 ans, 11 % entre 35 et 44 ans, 11 % entre 45 et 54 ans, 30 % entre 55 et 64 ans et 8 % avaient 65 ans et plus. Plus du quart (28 %) des participants n'en étaient pas à leur première expérience avec le service Internet de téléconsultation, alors que 72 % en étaient à leur première question posée sur le site Internet au moment où ils ont répondu au questionnaire.

L'étude de l'influence du service de téléconsultation en ligne offert par les pharmaciens porte sur différents aspects : les représentations des patients, leurs intentions comportementales et leur confiance envers les pharmaciens.

Influence sur les représentations des patients

Parmi les participants ayant répondu au questionnaire, 27 % sont «tout à fait d'accord» et 50 % sont «d'accord» avec le fait que l'outil leur a permis de mieux connaître les services offerts par les pharmaciens, alors que 90 % des patients disent vouloir en apprendre davantage sur les services offerts par les pharmaciens. Par ailleurs, plus de 70 % des patients ayant utilisé le service de téléconsultation au cours de la période de collecte de données affirment mieux connaître leurs médicaments et leur état de santé après avoir consulté un pharmacien par Internet.

Influence sur les intentions comportementales des patients

L'influence du service de téléconsultation en ligne s'observe sur les intentions comportementales des patients relatives à l'utilisation des services du pharmacien, comme le montre la figure 3.

Une proportion de 92 % des participants disent penser à avoir plus souvent recours aux services offerts par les pharmaciens à la suite de l'utilisation de QPUP. Quant à l'influence de l'algorithme de localisation qui assure la proximité géographique du pharmacien répondant à la question du patient, les résultats ne révèlent pas de tendance des participants à vouloir se rendre à la pharmacie du professionnel ayant répondu à leur question : seulement le tiers des participants considèrent qu'ils seraient plus enclins à le faire (14 % tout à fait d'accord, 19 % d'accord). Par ailleurs, 60 % des participants (24 % tout à fait d'accord, 36 % d'accord) disent que, maintenant, ils se rendent moins souvent à la pharmacie du fait de l'existence du service de téléconsultation en ligne, tandis que plus du quart (27 %) sont en désaccord avec cette affirmation.

Influence sur la relation patient-pharmacien

Il semblerait que l'obtention d'un conseil en ligne émis par un pharmacien influence positivement la relation qu'entretient le patient utilisateur avec son propre pharmacien, tel que le montre la figure 4.

Selon les résultats, 89 % des participants ont dit être « d'accord » (48 %) ou « tout à fait d'accord » (41 %) avec le fait d'être plus motivés à aller consulter leur pharmacien. De plus, 88 % des participants ont dit être « d'accord » (45 %) ou « tout à fait d'accord » (43 %) avec le fait qu'ils faisaient davantage confiance à leur pharmacien.

Discussion

Le service en ligne de téléconsultation QPUP, le premier du genre au Canada, a permis de mieux faire connaître aux participants les services offerts par les pharmaciens et de modifier les représentations des patients relatives à leur état de santé et à leurs médicaments. Les participants ne semblaient pas enclins à aller consulter directement le pharmacien qui leur avait répondu par l'entremise de QPUP. Cependant, ils se sont dits plus motivés à utiliser davantage les services offerts par leur pharmacien et à lui accorder une plus grande confiance. Ainsi, si le but premier de QPUP est de fournir de l'information fiable et de qualité aux patients sur Internet, il semblerait toutefois que l'influence du service en ligne sur les patients dépasse la quête d'information.



Figure 2. Influence sur les représentations des patients
Abréviation : QPUP : Question pour un pharmacien

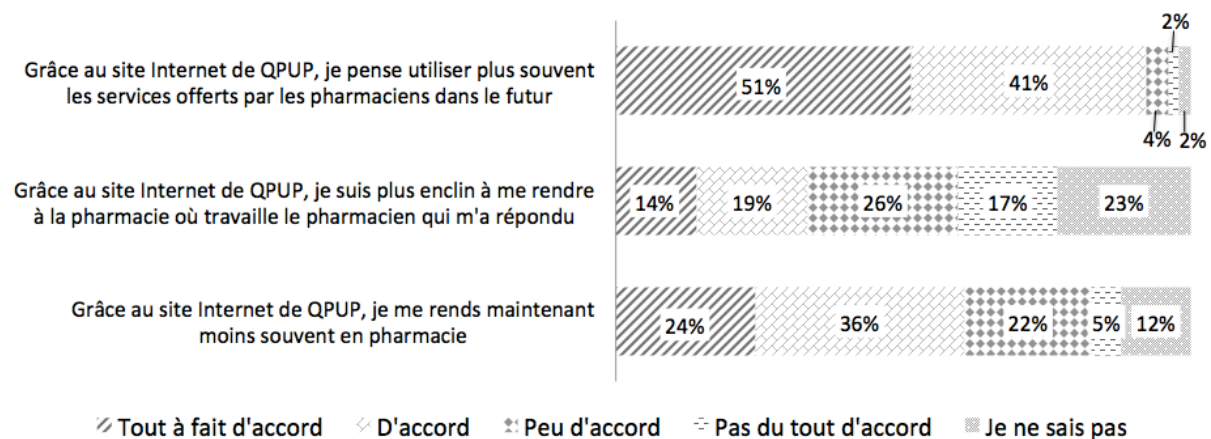


Figure 3. Influence sur les intentions comportementales des patients
Abréviation : QPUP : Question pour un pharmacien

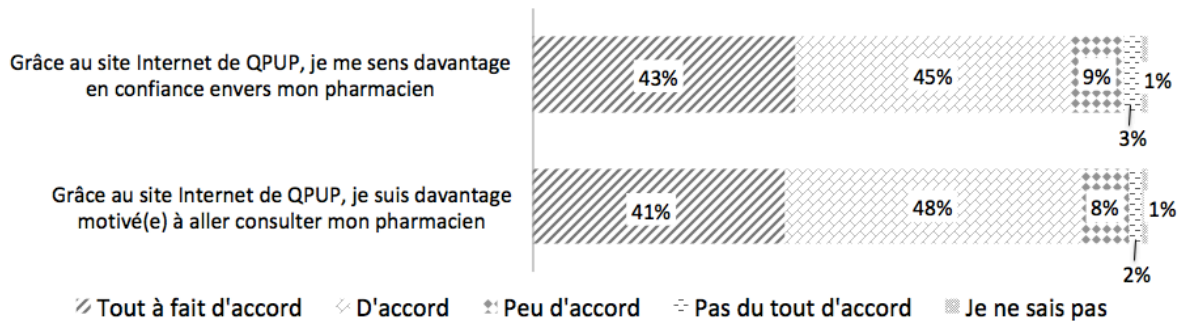


Figure 4. Influence sur la confiance des patients envers leur pharmacien
Abréviations : QPUP : Question pour un pharmacien

Offrir des services pour mieux les faire connaître

Selon la majorité des participants au sondage, QPUP leur aurait permis de prendre conscience des services offerts par le pharmacien, tout en les motivant à en savoir davantage sur les services offerts par ce professionnel. La méconnaissance des patients quant au rôle et aux services offerts par les pharmaciens a été mise en évidence par le passé au Québec ainsi qu'ailleurs au Canada^{7,8}. Il semblerait en effet que plus du tiers des Canadiens ignorent que les pharmaciens peuvent effectuer des rencontres individuelles pour revoir la médication des patients (36 %) et peuvent prescrire un médicament pour une condition ne nécessitant pas de diagnostic (37 %)⁸. Worley et coll. ont par ailleurs montré qu'améliorer les représentations du patient sur le rôle du pharmacien constitue une étape importante vers l'amélioration des soins offerts aux patients⁹. En outre, «plus la gamme de services pouvant être offerts par des pharmaciens s'élargit, plus les Canadiens seront susceptibles de consulter leurs pharmaciens pour les obtenir»⁸. Dès lors, toute initiative pouvant modifier les représentations du public relatives au pharmacien et à ses services ou contribuer à élargir l'offre de services du pharmacien pourrait contribuer à l'amélioration des soins offerts aux patients. En rendant accessible l'expertise des pharmaciens sur Internet, QPUP est donc une façon novatrice d'atteindre cet objectif.

Modifier les représentations des patients sur leur propre santé

Soixante-dix pour cent (70 %) des participants ont affirmé mieux connaître leurs médicaments et leur état de santé après avoir consulté un pharmacien au moyen de QPUP. Ce résultat souligne l'efficacité du service, dont le but premier est d'offrir de l'information fiable et de qualité par Internet sur des questions qui relèvent de l'expertise du pharmacien. QPUP n'est pas le seul service qui permette de modifier les représentations des patients sur leurs médicaments et leur santé. En effet, une étude canadienne a déjà démontré l'influence des téléconsultations, et plus généralement de la santé numérique, sur l'impression qu'ont les patients utilisateurs d'avoir une meilleure connaissance de leur santé¹⁰. Une autre étude américaine montre que les utilisateurs d'un service de messagerie sécurisée offert par un professionnel de la santé considèrent avoir amélioré leur santé par l'utilisation de ce type d'initiative¹¹. Par ailleurs, il est important de souligner que le fait de contribuer à améliorer les représentations des patients quant à leur traitement et leur maladie constitue une étape importante

vers une meilleure adhésion thérapeutique et un engagement plus actif dans la gestion de leur santé^{7,12}.

Renforcer la confiance envers le pharmacien

L'usage de services en ligne et de téléconsultation tend à augmenter la confiance des patients envers leur pharmacien. C'est ce qui avait été soulevé dans l'étude d'Inforoute Santé du Canada, où trois patients sur quatre étaient d'accord avec l'affirmation suivante : l'accès à ces services en ligne «m'aide à être plus en confiance au sujet des soins que je reçois»¹⁰. Dans le cas de QPUP, le conseil émis par un pharmacien en ligne semble favoriser la relation du patient-utilisateur avec son propre pharmacien, puisque les participants disent se sentir plus enclins à utiliser ses services.

Vers une plus grande utilisation des services offerts par les pharmaciens

Plusieurs études ont montré que les services offerts en pharmacie communautaire étaient sous-utilisés par les patients^{9,13}. D'après notre sondage, il semblerait qu'une meilleure connaissance des services offerts par le pharmacien modifierait les intentions comportementales des patients en faveur d'une utilisation plus fréquente des services offerts par ce professionnel. En effet, presque tous les participants (92 %) qui se sont servis de QPUP disent penser utiliser plus souvent les services offerts par les pharmaciens. Ce résultat vient étayer les conclusions d'un sondage réalisé pour le compte de l'Association des pharmaciens du Canada, montrant que de plus en plus de patients considèrent probable le fait de consulter le pharmacien au sujet de conseils sur les médicaments (88 %) et de la gestion des maladies courantes, comme le rhume et la grippe (80 %)⁸.

Il semblerait donc qu'en faisant davantage connaître les services offerts par les pharmaciens, QPUP motive indirectement les patients à les utiliser plus fréquemment. Ce résultat semble prometteur pour permettre une meilleure prise en charge des patients par les pharmaciens au Québec. En effet, les services des urgences sont trop souvent saturés et près de 60 % des patients s'y présentent pour des problèmes de santé mineurs qui pourraient être pris en charge par d'autres professionnels de la santé en milieu ambulatoire, tels que le pharmacien¹⁴. Ainsi, si les patients avaient plus souvent et plus spontanément recours aux services offerts par les pharmaciens communautaires, l'impact économique et sanitaire d'un tel comportement pourrait s'avérer positif dans le contexte québécois.

Élargissement du nombre de professionnels consultés par un patient donné

Au cours des dernières années, les initiatives en santé numérique ont contribué à l'élargissement du nombre de professionnels de la santé que les patients canadiens considèrent comme faisant partie de leur « équipe de soins »¹⁰. Une étude réalisée par Inforoute Santé du Canada avait mis en évidence que 86 % des patients britannico-colombiens ayant utilisé un service de téléconsultation l'avaient fait avec un « nouveau professionnel »¹⁵. Il n'est donc pas rare qu'un service de téléconsultation mette en relation un patient avec un professionnel de la santé différent de celui consulté habituellement en personne, ce qui peut résulter en la duplication de dossiers-patients en l'absence de dossier santé électronique universel, comme c'est le cas au Québec au moment de la cueillette de nos données.

L'algorithme de localisation de QPUP a été développé dans le but de réduire le phénomène de duplication de dossiers et de favoriser la prise en charge des patients par des pharmaciens œuvrant à proximité du lieu de résidence des patients. Cette proximité pourrait faire en sorte que le pharmacien répondant soit le pharmacien habituel du patient, ce qui éliminerait les conséquences négatives sur les coûts et la qualité des soins reçus associées à ce phénomène¹⁶. En assurant une proximité entre les intervenants, l'algorithme pourrait aussi permettre au pharmacien répondant de posséder une bonne connaissance des particularités locales et des services offerts dans la région du patient, en plus de se rendre disponible dans le cas où son intervention en ligne doit être accompagnée d'une consultation en personne.

Nos résultats montrent que les participants ne semblent pas être plus enclins à se rendre au lieu de travail du pharmacien qui leur a répondu par l'entremise du service de téléconsultation. Comme nous ignorons le nombre de participants qui ont effectivement été pris en charge par leur pharmacien habituel à la suite de la question qu'ils ont posée sur Internet, il est difficile de savoir si la démarche faite en ligne a pour conséquence une augmentation du nombre de professionnels consultés. Il aurait été intéressant de connaître le nombre de participants dont la téléconsultation a été prise en charge par leur propre pharmacien, bien qu'on puisse avancer l'hypothèse que leur nombre devait être très restreint. Cette supposition repose sur le fait que moins de 2 % des pharmaciens communautaires étaient inscrits à la plateforme QPUP au moment de la collecte de données. Par ailleurs, ces résultats ne signifient pas que l'algorithme permette au pharmacien œuvrant bénévolement sur la plateforme de consultation en ligne d'obtenir une rétribution indirecte par l'adjonction d'une nouvelle clientèle.

Il faut noter toutefois que la distance médiane géographique réelle séparant chaque pharmacien et patient ayant communiqué par l'entremise du service n'est pas connue. Bien que le pharmacien qui a répondu soit le plus près possible du lieu de résidence du patient, ce dernier peut se trouver à plusieurs dizaines, voire à plusieurs centaines de kilomètres du lieu de travail du pharmacien. Ceci pourrait expliquer pourquoi les patients ne sont pas enclins à rencontrer le pharmacien qui leur a répondu. De plus, un nombre de pharmaciens ($n = 124$) relativement faible par rapport à la superficie du Québec étaient engagés dans QPUP au moment de la collecte des données. La

distance géographique médiane séparant chaque patient et pharmacien pourrait être réduite en augmentant le nombre de pharmaciens participant à la plateforme en ligne. Il serait alors intéressant d'étudier l'influence que cela aurait sur les intentions des patients utilisateurs à aller rencontrer le pharmacien qui leur a répondu.

L'achalandage en pharmacie communautaire à l'ère de la télésanté

Un service de téléconsultation semble avoir des répercussions variées sur le nombre de visites chez un professionnel donné. Dans une étude américaine publiée en 2015, environ 36 % des utilisateurs d'un service de messagerie sécurisée mentionnent que ce dernier avait réduit le nombre de visites en personne chez leur professionnel de la santé, alors que 62 % disaient que le service n'avait eu aucun impact sur ce point¹¹. Une autre étude dans laquelle la variation du nombre de consultations a été mesurée à la suite de la mise en service d'un système de téléconsultation avec des médecins a plutôt montré une augmentation globale du nombre d'interventions entre les patients et les professionnels offrant le service de téléconsultation¹⁷. Alors, bien que 60 % des participants disent qu'ils se rendront moins souvent en pharmacie du fait de l'existence du service de téléconsultation, il reste à démontrer si cela se reflète réellement sur l'achalandage en pharmacie.

Ce sondage présente des biais et limites. Tout d'abord, l'échantillon sélectionné de participants n'est pas représentatif de l'ensemble de la population québécoise, mais bien des utilisateurs de QPUP, c'est pourquoi les résultats de notre sondage ne peuvent être généralisés et ne peuvent s'appliquer à d'autres contextes que celui de QPUP. Les questions débutent par « Grâce au service... ». N'étant pas neutre, cette formulation a pu influencer les répondants au sondage. Par ailleurs, le faible taux de participation (44,7 %) constitue également une limite. En outre, il est probable que les participants au sondage soient plus motivés que d'autres par leur état de santé, ce qui constituerait un biais de sélection des participants.

Conclusion

L'objectif de cet article était de décrire l'influence de QPUP sur les représentations et les intentions comportementales des patients relatives aux services offerts par ces professionnels de la santé. L'influence qu'exerce le service de téléconsultation en ligne offert par les pharmaciens porte sur différents aspects : les représentations des patients quant aux services offerts par les pharmaciens et quant à leurs médicaments et leur état de santé. En effet, 77 % des participants disent que QPUP leur a permis de mieux connaître les services offerts par les pharmaciens, 90 % disent vouloir en apprendre davantage sur les services offerts par les pharmaciens et plus de 70 % affirment être mieux informés sur leurs médicaments et leur état de santé. QPUP pourrait également modifier les intentions comportementales des participants, puisque 92 % d'entre eux disent penser utiliser plus souvent les services offerts par les pharmaciens. De plus, 89 % des participants ont dit être plus motivés à aller consulter leur pharmacien et 88 % des participants ont dit faire davantage confiance à leur pharmacien.

Puisque plusieurs recherches ont montré la méconnaissance des services offerts par les pharmaciens et que nos résultats viennent corroborer les conclusions d'un sondage canadien portant sur l'intention des patients d'aller consulter plus souvent leur pharmacien, il semble pertinent de poursuivre la recherche en vue de mieux cerner la place des téléconsultations dans la pratique du pharmacien^{7,8}. En outre, pour les pharmaciens communautaires utilisant largement les télécommunications et ayant démontré une volonté de modifier leur mode de rémunération, l'avenir du téléconseil dans leur pratique s'avère prometteur^{14,18}.

Enfin, nous aimerions souligner que, si le pharmacien peut offrir un service de téléconsultation en ligne, comme c'est déjà le cas au Québec et au Danemark, d'autres groupes de professionnels de la santé (diététistes, physiothérapeutes, inhalothérapeutes, orthésistes, stomothérapeutes, etc.) pourraient également se mobiliser pour offrir de tels services aux patients¹⁹. Cela permettrait peut-être de développer des réseaux de collaborations interprofessionnelles autour du patient et de faire progresser la connaissance que ce dernier a des différentes expertises des professionnels de la santé, dans le but ultime d'améliorer la santé de tous nos patients.

Financement

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

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation des conflits d'intérêts potentiels. Au moment d'écrire cet article, Alexandre Chagnon était actionnaire unique de l'entreprise qui possède QPUP. Cette entreprise a reçu des subventions à visées éducatives de la part des compagnies pharmaceutiques Celgene, Léo-Pharma, Mantra Pharma, Pedia-Pharm, Pfizer, Pharmapar et Ranbaxy pour l'élaboration de son service Internet de téléconsultations.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les pharmaciens qui étaient accessibles aux patients sur Internet au moment de la cueillette des données présentées dans cette étude. Ils sont trop nombreux pour les remercier individuellement.

Références

1. Mathieu-Fritz A, Esterle L. Les transformations des pratiques professionnelles lors des téléconsultations médicales. Coopération interprofessionnelle et délégation des tâches. *Revue française de sociologie* 2013;2:303-29.
2. Advisory Board. A milestone: Kaiser now interacts more with patients virtually than in-person. *Daily Briefing*. [en ligne] <https://www.advisory.com/daily-briefing/2016/10/13/kaiser-telehealth> (site visité le 24 novembre 2017).
3. Les associés de recherche EKOS. Parlons large bande – Rapport sur les résultats. [en ligne] <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/crtc/2016/030-15-f/rapport.pdf> (site visité le 24 novembre 2017).
4. Computer discount warehouse (CDW). The 2017 patient engagement perspective study. [en ligne] <http://www.cdwnewsroom.com/patient-engagement2017/> (site visité le 8 octobre 2017).
5. CEFRIQ. NETendances : compétences numériques des adultes québécois. [en ligne] http://www.cefrio.qc.ca/media/uploader/Fascicule_2016-Compencesnumeriquesdesadultesqubcois-final-5.pdf (site visité le 24 novembre 2017).
6. Colette pour un pharmacien. [en ligne] <https://app.questionpourunpharmacien.com/> (site visité le 26 avril 2018).
7. Vandesrasier A, Thoër C, Lussier MT. Vers une communication efficace en pharmacie : une approche par contextualisation de l'interaction pharmacien-patient. *Communiquer* 2016;17:25-40.
8. Coletto D. Les pharmaciens au Canada : sondage sur les perceptions et les attitudes des Canadiens à l'égard des pharmaciens. [en ligne] https://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/pharmacy-in-canada/FR_CPhA_National_Report_BRIEFING.pdf (site visité le 24 novembre 2017).
9. Worley M M, Schommer JC, Brown LM, Hadsall RS, Ranelli PL, Stratton TP et coll. Pharmacists' and patients' roles in the pharmacist-patient relationship: are pharmacists and patients reading from the same script? *Res Social Adm Pharm* 2007;3:47-69.
10. Inforoute Santé du Canada. Connecting patients for better health: 2016. [en ligne] <https://www.infoway-inforoute.ca/fr/component/edocman/3152-connecting-patients-for-better-health-2016/view-document?Itemid=0> (site visité le 24 novembre 2017).
11. Reed M, Graetz I, Gordon N, Fung V. Patient-initiated e-mails to providers: associations with out-of-pocket visit costs, and impact on care-seeking and health. *Am J Manag Care* 2015;21:e632-39.
12. Richard C, Thoër C. Comprendre les représentations et les croyances liées à la santé et à la maladie : une première étape vers un dialogue. Dans: C Richard C, Lussier MT, directeurs. *La communication professionnelle en santé*. 2e éd. Saint-Laurent : Éditions du nouveau pédagogique inc.; 2016. p.111-32.
13. Tarn DM, Paterniti DA, Wenger NS, Williams BR, Chewning BA. Older patient, physician and pharmacist perspectives about community pharmacists' roles. *Int J Pharm Pract* 2012;20:285-93.
14. Labrie Y. Accroître le rôle du pharmacien pour améliorer l'accès aux soins. Les notes économiques collection santé. Institut économique de Montréal (IEDM) 2015;1-4.
15. Inforoute Santé du Canada. Les visites virtuelles en Colombie-Britannique. [en ligne] <https://www.infoway-inforoute.ca/fr/component/edocman/3106-les-visites-virtuelles-en-colombie-britannique-analyse-du-sondage-des-patients-et-des-entrevues-realisees-aupres-des-medecins-2015/view-document?Itemid=0> (site visité le 24 novembre 2017).
16. Just BH, Marc D, Munns M, Sandefer R. Why patient matching is a challenge: research on master patient index (MPI) data discrepancies in key identifying fields. *Perspect Health Inf Manag* 2016;13:1e-20.
17. Bavafa H, Hitt LM, Terwiesch C. The impact of e-visits on visit frequencies and patient health: evidence from primary care. [en ligne] https://extranet.sioe.org/uploads/sioe2016/bavafa_hitt_terwiesch.pdf (site visité le 24 novembre 2017).
18. Nielsen. Sondage national 2016 des pharmaciens communautaires : utilisation des technologies de santé numériques au travail. [en ligne] <https://www.infoway-inforoute.ca/fr/component/edocman/3257-sondage-national-des-pharmaciens-communautaires-du-canada-utilisation-des-technologies-de-sante-numeriques/view-document?Itemid=0> (site visité le 24 novembre 2017).
19. Ho I, Nielsen L, Jacobsgaard H, Salmasi H, Pottegard A. Chat-based telepharmacy in Denmark: design and early results. *Int J Pharm Pract* 2015;23:61-6.

Abstract

Objective: To document the influence of an online teleconsultation service offered by community pharmacists on patients' perceptions and behavioural intentions regarding the services offered.

Background: With the advent of Internet and the surge in telecommunications, teleconsultation is tending to play an increasingly important role in patient management. A free teleconsultation service based on pharmacist knowledge and expertise has been available in the province of Quebec since 2015. Patients can ask a question regarding their health and medications and receive a written answer from a pharmacist within 24 hours.

Results: A number of 106 participants participated in a survey. The results indicate that the use of the online teleconsultation service has led to greater awareness of the services offered by pharmacists and changed patients' perceptions of their medical conditions and medications. Ninety percent of the participants were more motivated to use their pharmacist's services more often, and 88 % indicated that they had greater confidence in them.

Conclusion: The teleconsultations offered by community pharmacists have the potential to improve patient management at a time when digital health is experiencing rapid growth and when health professionals need to define their role in it.

Keywords: Confidence, connected health, Internet, patient perceptions, pharmacist-patient relationship, telecare, teleconsultation, telehealth

Cinquante ans d'évolution de la protection des travailleurs exposés aux médicaments dangereux

Christine Hamel¹⁻⁴, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Brome-Mississquoi-Perkins, Cowansville (Québec) Canada;

²Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Chargée d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁴Rédactrice adjointe, *Pharmactuel*, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 2 février 2018; Accepté après révision le 4 mai 2018

Résumé

Objectif : Décrire l'évolution des mesures de protection des pharmaciens et assistants techniques en pharmacie contre l'exposition aux médicaments dangereux au cours des 50 dernières années.

Description de la problématique : La rédaction de cet article thématique vise à souligner les 50 ans d'existence du *Pharmactuel*. Une revue de la littérature scientifique et un sondage ont permis de décrire l'évolution des connaissances, des lignes directrices et des méthodes de travail portant sur la manipulation des médicaments dangereux.

Résolution de la problématique : Les premières publications portant sur les risques potentiels d'exposition professionnelle aux antinéoplasiques ont eu lieu dans les années 1970. Les années 1980 ont quant à elles marqué l'apparition des premières lignes directrices et recommandations sur les méthodes de travail. Les connaissances dans le domaine des risques à plus long terme et de la reproduction posés par les médicaments dangereux se sont étoffées au cours des années 1990. L'alerte NIOSH, dans les années 2000, a entraîné un profond changement des pratiques, tandis que le raffinement des méthodes de détection des antinéoplasiques ont permis de perfectionner les moyens de surveillance environnementale dans les années 2010.

Conclusion : De 1967 à 2017, le pharmacien s'est investi pour améliorer la protection des travailleurs qui manipulent les médicaments dangereux. Les principaux défis à relever dans les 50 prochaines années résident dans l'amélioration de la connaissance des risques à long terme de l'exposition professionnelle aux cytotoxiques et de la conformité de la pratique aux lignes directrices.

Mots clés : Antinéoplasiques, cytotoxiques, évolution, exposition professionnelle, médicaments dangereux, protection, travailleur

Introduction

Les effets indésirables et la toxicité de certains médicaments dangereux, dont les antinéoplasiques, étaient connus dès les premières administrations de ces agents aux patients¹. Puisque ces médicaments servent à traiter des cancers qui ne seraient pas curables autrement, la balance entre les risques et les avantages est largement favorable aux patients. La situation des travailleurs de la santé est différente, car ils sont exposés de façon prolongée aux risques inhérents à cette classe de médicaments, sans en retirer d'avantages directs. Cependant, les risques exacts encourus sont encore sujets à controverse.

Falck et coll. ont été les premiers, en 1979, à détecter de la mutagénicité dans les urines de travailleurs manipulant des antinéoplasiques². La mesure de la mutagénicité consiste à déterminer la présence de substances qui risquent d'induire des mutations. Elle s'effectue par l'exposition de l'urine à

différentes souches bactériennes prédéterminées, ce qui permet de déterminer le pouvoir mutagène de l'urine³. Cette découverte a poussé plusieurs organisations et associations à recommander la rédaction de lignes directrices sur la manipulation des médicaments dangereux dans les années 1980 et 1990⁴⁻⁸. La publication de lignes directrices a quant à elle entraîné de multiples changements de méthodes de travail et de moyens de protection des travailleurs⁹.

L'objectif de cet article consiste à décrire l'évolution de la littérature scientifique et des pratiques portant sur l'exposition des travailleurs aux médicaments dangereux au cours des 50 dernières années.

Description de la problématique

L'année 2017 marquait le 50^e anniversaire de l'existence de la revue *Pharmactuel*. À cette occasion, le comité de rédaction a décidé de publier des articles thématiques.

La préparation des médicaments dangereux est l'un des domaines où la pratique des pharmaciens et assistants techniques a le plus évolué au cours du dernier demi-siècle. Afin de décrire l'évolution des connaissances et des pratiques à ce sujet, l'auteure a procédé à une revue de littérature à l'aide du moteur de recherche Pubmed, portant sur les années 1935 à 2018. Elle a en outre lancé aux membres actifs et retraités de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) ainsi qu'aux membres abonnés aux pages Facebook et Twitter du *Pharmactuel* une invitation à participer à un sondage. Le consentement implicite des participants à la publication des résultats a été soumis lors de l'invitation à remplir ce sondage.

Résolution de la problématique

Étant donné l'ampleur du sujet et l'espace restreint alloué à cette chronique, la littérature ainsi que le contenu des lignes directrices concernant l'exposition des travailleurs aux médicaments dangereux ne peuvent être traités de manière exhaustive. Certains aspects plus particuliers ont été choisis pour les besoins du manuscrit, soit l'historique de l'évolution de l'exposition des travailleurs qui manipulent les médicaments dangereux et celui des mesures de prévention instaurées au cours des 50 dernières années. Pour obtenir des données plus complètes, les lecteurs sont priés de se référer aux lignes directrices mentionnées ultérieurement dans le texte.

Les années 1967 à 1980

En 1970, Ng et coll. ont publié l'un des premiers articles répertoriés portant sur les risques possibles encourus par le travailleur manipulant des antinéoplasiques¹⁰. Ces auteurs faisaient état d'une décoloration intense brun foncé de la peau en présence du 1,3-bis (2-chloroéthyl)-1-nitrosuée (carmustine, BCNU)¹⁰. Par la suite, en 1975, Thomsen et coll. ont démontré que seuls les gants en polyvinylchloride (PVC) empêchaient la pénétration de la moutarde azotée à travers la peau¹¹. Les gants en caoutchouc et en polyéthylène laissaient quant à eux passer cette molécule¹¹.

Malgré ces publications préliminaires, le premier signal d'alarme important face au risque possible d'exposition professionnelle aux antinéoplasiques n'a été publié qu'en 1979². Falck et coll. ont comparé la mutagénicité d'échantillons d'urine de patients, d'infirmières pratiquant en oncologie et de travailleurs non exposés à des antinéoplasiques (psychologues, groupe témoin)². Les mutations étaient inférieures chez les infirmières comparativement à celle des patients². Cependant, il y avait une augmentation statistiquement significative de la mutagénicité chez les infirmières par rapport au groupe témoin¹. Fait intéressant, la mutagénicité était supérieure en milieu de semaine comparativement au lundi matin².

Les années 1980 à 1990

L'étude de Falck et coll. a conduit des organismes comme l'American Society of Hospital Pharmacists et l'Occupational Safety and Health administration (OSHA) à publier des lignes directrices sur la manipulation des médicaments dangereux². En 1980, le Memorial Sloan Kettering Cancer Center ajoutait à ses politiques et procédures l'obligation d'utiliser une hotte à flux vertical laminaire et de porter des gants pour préparer de la chimiothérapie¹². Ces politiques

et procédures mentionnaient également l'utilisation de contenants spécifiques pour entreposer les déchets de produits cytotoxiques¹². En 1980, Knowles et coll. ont publié une revue de la littérature médicale sur les risques connus associés à chaque antinéoplasique ainsi que des recommandations relatives à la manipulation spécifique de chacun d'entre eux émises par les manufacturiers¹³. À l'époque, les manufacturiers recommandaient le port de gants pour la préparation de la majorité des antinéoplasiques¹³. Cependant, il est intéressant de noter qu'ils ne recommandaient aucune précaution particulière pour la préparation du cyclophosphamide, de la cytarabine, du fluorouracile et de l'ifosfamide².

Les lignes directrices d'Hoffman et coll. étaient avant-gardistes, étant donné qu'une étude comparant l'utilisation de hottes à flux laminaire horizontal et vertical pour la préparation d'agents cytotoxiques n'a été publiée qu'en 1982¹⁴. Anderson et coll. ont démontré qu'il était possible de détecter de la mutagénicité dans les urines des travailleurs utilisant des hottes à flux laminaire horizontal, contrairement à ceux travaillant dans des hottes à flux laminaire vertical biologique de classe II¹⁴. Les résultats étaient similaires avec ou sans le port de gants et de masque, ce qui indique l'importance du type de hotte pour limiter l'exposition aux médicaments dangereux¹⁴.

Avant les années 1980, la voie principale présumée d'exposition aux antinéoplasiques, plus particulièrement au cyclophosphamide, était par pénétration percutanée². En 1984, Hirsh et coll. ont publié une étude mentionnant que le cyclophosphamide était également absorbé par inhalation¹⁵. Cette publication renforçait davantage la nécessité d'utiliser une hotte biologique de classe II, mais concluait également à la nécessité de préparer la chimiothérapie dans une salle séparée¹⁵.

L'American Society of Hospital Pharmacists et l'Occupational Safety and Health administration (OSHA) ont émis respectivement en 1985 et 1986 des lignes directrices portant sur la préparation des antinéoplasiques^{4,5}. Elles recommandaient le port de jaquettes destinées exclusivement à la préparation de la chimiothérapie^{4,5}. OSHA recommandait le port de gants de latex, qui étaient moins perméables que les gants en PVC⁴. Il était même recommandé d'utiliser une double paire de gants si cela n'interférait pas avec la technique et de changer de gants toutes les heures⁴. Dans certains établissements qui ne possédaient pas de hotte biologique à cette époque, on recommandait de porter un écran facial et des lunettes en plastique et d'avoir une fontaine oculaire à portée de main⁴. À cette époque, on demandait déjà d'installer les hottes biologiques dans des pièces séparées, munies d'un système de ventilation permettant d'expulser l'air directement à l'extérieur⁴. On recommandait en outre le port de jaquettes à longues manches, jetables, hydrofuges et fermées dans le dos⁴. OSHA recommandait également le nettoyage quotidien et la décontamination hebdomadaire de la hotte biologique⁴. Finalement, selon ces lignes directrices, il fallait récupérer les fioles, les seringues et l'amorce de la tubulure sous la hotte pour les placer dans un contenant rigide⁴. Il est étonnant de constater que les lignes directrices des années 1980 contenaient déjà la majorité des recommandations toujours pertinentes en 2010. Par contre, il est à noter que seuls

27 produits étaient présents sur la liste des médicaments dangereux dans les lignes directrices d'OSHA, car plusieurs médicaments considérés comme dangereux actuellement étaient exclus de cette catégorie en 1980⁴.

Les années 1990 à 2000

Les connaissances sur les conséquences de l'exposition des travailleurs aux antinéoplasiques se sont davantage développées dans les années 1990. En 1993, Valanis et coll. ont été les premiers à décrire les effets indésirables aigus pouvant survenir lors de ces manipulations¹⁶. Ils ont nommé les nausées, les céphalées, l'irritation des yeux et de la peau ainsi que des réactions allergiques¹⁶. Skov et coll. ont quant à eux souligné le fait que les antinéoplasiques puissent être à l'origine de dommages causés à l'acide désoxyribonucléique (ADN), de l'infertilité, d'avortements spontanés, de prématurité et de problèmes congénitaux¹⁷. Ces auteurs mentionnaient également une augmentation possible du risque de leucémies et d'autres cancers dans un groupe de 275 infirmières administrant les antinéoplasiques¹⁷. Par contre, cette étude a été effectuée en l'absence de groupe témoin. Il est donc difficile d'interpréter les résultats obtenus par ces auteurs, qui n'ont par ailleurs jamais été confirmés par des études de plus grande envergure jusqu'à maintenant.

En 1992, Valanis et coll. ont publié une étude évaluant la conformité des pratiques des travailleurs aux lignes directrices de l'OSHA¹⁸. Bien que les pratiques se soient améliorées significativement depuis la parution de ces directives, il existait un pourcentage important de non-conformité¹⁸. Par exemple, seuls 65 à 69 % des travailleurs du département de pharmacie préparaient les antinéoplasiques dans une hotte à flux vertical et 60 à 76 % d'entre eux portaient des jaquettes (type non précisé)¹⁸. En 1997, la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux a émis à son tour des lignes directrices reprenant la majorité des thèmes abordés par OSHA⁶.

Les années 2000 à 2010

Les années 2000 ont marqué un tournant significatif en matière de manipulation des médicaments dangereux avec la publication en 2004 de l'alerte du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)⁷. Cette organisation a tout d'abord proposé une nouvelle définition de l'expression « médicament dangereux », qui inclut dorénavant les produits tératogènes, cancérigènes, génotoxiques, ceux affectant les fonctions reproductives ainsi que ceux causant à faible dose des dommages aux organes⁷. Cette nouvelle définition a fait grimper le nombre de médicaments dangereux à plus de 130⁷. De nouvelles recommandations ont également été émises, par exemple une évaluation complète de toutes les étapes du circuit du médicament : de la réception à l'administration et à la gestion des déchets pouvant être des sources de contamination⁷. Elles proposaient également de former adéquatement et régulièrement les travailleurs exposés aux cytotoxiques⁷. Ces recommandations préconisaient aussi de changer de gants aux 30 minutes maximum (ou lorsqu'ils étaient détériorés), d'utiliser des jaquettes hydrofuges, de mettre le produit final dans un sac de plastique et d'envisager l'utilisation de systèmes fermés. NIOSH a également émis des recommandations sur l'hygiène et la salubrité des locaux consacrés à la préparation de médicaments dangereux⁷. Finalement, NIOSH recommandait d'effectuer

une surveillance médicale régulière des travailleurs exposés et de procéder à des échantillonnages afin d'évaluer la présence de contamination⁷.

En 2005, Dranitsaris et coll. publiaient une revue systématique et une méta-analyse portant sur le risque d'incidents toxiques touchant les travailleurs manipulant les médicaments dangereux¹⁹. Malheureusement, peu d'études ont été publiées sur les effets de tels incidents¹⁹. Dranitsaris et coll. ne pouvaient donc émettre aucune conclusion en ce qui a trait au lien entre la manipulation des médicaments cytotoxiques et les effets indésirables toxiques aigus, le risque de développer un cancer à long terme, les malformations congénitales et la mortalité périnatale¹⁹. Par contre, le risque d'avortement spontané avait augmenté de 46 % chez les infirmières, pharmaciennes et assistantes techniques en pharmacie enceintes qui étaient en contact avec des produits cytotoxiques (rapport de risques [RR] : 1,46; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 1,11-1,92)¹⁹.

En 2006, Bédard et coll. ont publié une étude évaluant la conformité d'une pharmacie satellite d'hémo-oncologie⁹. À l'instar de plusieurs autres départements de pharmacie, le respect des recommandations émises par NIOSH a nécessité, d'une part, un réaménagement important des locaux consacrés à la préparation des médicaments dangereux et, d'autre part, l'ajout de personnel⁹.

En 2007, Bussièrès et coll. ont publié leur enquête québécoise sur la préparation et l'administration des médicaments dangereux, qui évaluait la situation prévalant dans les départements de pharmacie au 31 mars 2006²⁰. Les auteurs rapportent un taux de conformité inférieur à 50 % au 17 des 40 règles de pratiques qu'ils ont évaluées²⁰. Les règles présentant le plus faible taux de conformité portaient sur la réception et le transport des médicaments dangereux du quai réception à la pharmacie (4 %), la surveillance de la contamination environnementale de la pharmacie (2 %), la surveillance de la contamination environnementale aux unités de soins ou aux cliniques externes (0 %) ainsi que la décontamination des médicaments dangereux avant leur entreposage à la pharmacie (4 %)²⁰.

En 2008, l'Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur des affaires sociales (ASSTSAS) a publié un guide concernant la manipulation des médicaments dangereux⁸. Ce document visait à décrire l'implantation de mesures préventives pour la manipulation sécuritaire des médicaments recommandés par NIOSH au sein des établissements de santé québécois⁸. Ce guide énonçait également des recommandations portant sur la gestion sécuritaire des médicaments dangereux lors de soins prodigués au domicile des patients⁸.

Les années 2010 à 2018

La révision de la liste initiale des médicaments dangereux émise par NIOSH a eu lieu en 2010, 2012, 2014 et 2016²¹⁻²⁴. Lors de cette dernière mise à jour, la liste comptait plus de 190 médicaments²⁴. Il est à noter qu'une révision de la liste NIOSH est en cours en 2018.

L'évolution des méthodes et des limites de détection des antinéoplasiques dans les échantillons d'urine a permis à Sottani et coll. de publier en 2010 une étude portant sur la contamination environnementale par les antinéoplasiques

dans des centres hospitaliers italiens, entre les années 1990 et les années 2000²⁵. Ces auteurs ont détecté la présence de cyclophosphamide, d'ifosfamide, de doxorubicine ou d'épirubicine dans les urines de 30 % des travailleurs évalués dans les années 1990²⁵. À la suite de ces résultats, les auteurs ont développé un programme de protection des travailleurs contre les antinéoplasiques²⁵. Ce programme portait entre autres sur l'analyse complète de l'environnement de travail, la surveillance de la contamination environnementale à l'aide d'échantillons des surfaces intérieures et extérieures des hottes biologiques destinées à la préparation d'antineoplasiques et des sondages biannuels²⁵. À partir de 2003, année où les travailleurs de la santé œuvrant à la préparation d'agents cytotoxiques ont commencé à respecter les recommandations (selon les résultats du sondage biannuel), la proportion d'échantillons d'urine contaminés par des antinéoplasiques a chuté à 2 %²⁵. Aucun échantillon positif n'a été obtenu pour les années 2006 et 2007²⁵.

Il semble que les incitatifs au changement soient toujours pertinents dans les années 2010. De fait, Boinao et coll. ont effectué en 2015 une étude portant sur l'adhésion aux lignes directrices relatives à la manipulation d'antineoplasiques par des assistants techniques en pharmacie, des pharmaciens et des infirmières américains²⁶. Les résultats qu'ils ont obtenus étaient décevants : 47 % des travailleurs ne portaient pas toujours une double paire de gants, 10 % n'en portaient pas du tout, 20 % ne portaient pas toujours la jaquette recommandée, 15 % n'utilisaient pas toujours une hotte biologique, 13 % n'avaient suivi aucune formation particulière et 45 % des établissements n'avaient mis en place aucun programme de surveillance²⁶.

Résultats du sondage

L'investigatrice a reçu 63 réponses anonymes au sondage. Il n'est cependant pas possible de déterminer le taux exact de participation au sondage, puisque 1800 membres actifs de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec ainsi qu'un nombre indéterminé de membres retraités de cette même association et de personnes inscrites sur les pages Facebook et Twitter de *Pharmactuel* l'ont reçu. Un très faible nombre de répondants avaient fait l'expérience personnelle de la situation qui prévalait avant les années 1980. Par ailleurs, treize répondants ont mentionné spontanément que le début de leur pratique datait des années 2000, alors que cette question n'était pas spécifiquement posée dans le sondage.

Selon les résultats de ce sondage descriptif, il semble que les pratiques en oncologie au Québec ont évolué parallèlement à la découverte des nouvelles connaissances et à l'implantation des lignes directrices et recommandations des différents organismes.

Ainsi, un répondant mentionne que, dans les années 1960, il a été témoin de la préparation de médicaments dangereux sans aucune hotte biologique. Jusqu'à 10 % des participants indiquaient que, dans les années 1980, la hotte d'oncologie utilisée n'était pas située dans une salle de préparation stérile séparée. Les pratiques ont évolué quant à cet aspect de la préparation des médicaments dangereux, puisque 80,11 % des répondants ont mentionné que, dans les années 2010, ce type de préparation avait lieu dans une salle de préparation stérile (dont 68,25 % respectaient les normes de salubrité et

de ventilation et 11,86 % ne les respectaient pas), séparée physiquement des locaux adjacents.

Les pratiques ont également évolué en ce qui a trait aux équipements de protection individuels. Jusqu'à 8,33 % des répondants ont mentionné avoir été témoins que, dans les années 1980, les gants utilisés pour la préparation des médicaments dangereux n'étaient pas exclusivement destinés à la chimiothérapie. La majorité des répondants ont indiqué que, durant la décennie 2010, le changement de gants de chimiothérapie avait lieu toutes les 30 minutes au maximum (70,97 %) ou à une ou deux reprises au cours d'une journée de travail (19,67 %). Une proportion de 20 % des répondants ont affirmé avoir été témoins de l'utilisation de jaquettes non hydrofuges pour la préparation de médicaments dangereux dans les années 1990 et celles antérieures à cette décennie. Un taux de 58,73 % des répondants ont mentionné l'utilisation, au cours des années 2000 à 2010, de jaquettes à manches longues fermant dans le dos et hydrofuges.

Finalement, les procédures d'entreposage des antinéoplasiques et d'entretien des hottes d'oncologie se sont également améliorées à travers le temps. Dans les années 1960 et 1970, le seul répondant ayant pratiqué à cette époque affirme avoir été témoin de l'entreposage des antinéoplasiques avec les autres produits de la pharmacie, alors que 61,02 % des sondés avaient toujours vu les antinéoplasiques entreposés séparément des autres médicaments. Le respect des recommandations portant sur le nettoyage et la désinfection quotidiens, la décontamination hebdomadaire et la décontamination des hottes d'oncologie lors d'un déversement est plus fréquent dans les années 2010 (respectivement 57,14 %, 66,13 % et 59,68 %) que dans les années 1980 (respectivement 3,17 %, 0 % et 3,23 %). Les résultats complets du sondage sont présentés aux tableaux I et II.

Discussion

En 2017, Hall et coll. ont mené une étude visant à déterminer la proportion de travailleurs canadiens exposés professionnellement aux antinéoplasiques, tous secteurs d'activités confondus²⁷. Ces auteurs estiment que 75 000 Canadiens, soit 0,42 % de la population active sont exposés aux antinéoplasiques²⁷. Les femmes sont davantage exposées que les hommes, car elles représentent 75 % de ces travailleurs²⁷. Une proportion importante de l'exposition aux antinéoplasiques survient en pharmacie communautaire (52 %) ou au sein du département de pharmacie d'établissements (17 %)²⁷. Ce nombre important de travailleurs soumis à une telle exposition favorise la participation assidue des pharmaciens, des départements de pharmacie ainsi que de l'A.P.E.S. à l'élaboration et à la mise en place de recommandations visant à assurer la sécurité des travailleurs qui manipulent des médicaments dangereux.

Bien que certains aspects de ces risques soient toujours controversés en 2018, les connaissances sur les dangers de l'exposition des travailleurs aux antinéoplasiques se sont considérablement accrues au cours des 50 dernières années et ont entraîné, depuis 1967, une évolution importante des normes et lignes directrices entourant la manipulation des produits dangereux. Ces lignes directrices ont à leur tour permis de développer des méthodes de travail de plus en plus rigoureuses. L'importante difficulté qui demeure à

Tableau I. Résultats du sondage soumis aux membres de l'A.P.E.S. en décembre 2017, portant sur l'évolution de la protection des travailleurs œuvrant à la préparation des antinéoplasiques - Partie I : Salle stérile, hotte, technique utilisée et gants

Décennies	1960	1970	1980	1990	2000	2010	Jamais
Existence d'une salle de préparation stérile respectant les normes de ventilation, séparée des autres sections de la pharmacie ou de la clinique d'oncologie	0 %	0 %	1,59 %	12,70 %	46,03 %	68,25 %	1,59 %
Existence d'une salle de préparation stérile séparée des autres sections de la pharmacie, mais sans application des normes de salubrité et de ventilation	0 %	0 %	3,39 %	20,34 %	42,37 %	11,86 %	30,51 %
Absence d'une salle de préparation stérile séparée ^a	0 %	0 %	10 %	3,33 %	6,67 %	0 %	80 %
Utilisation d'une hotte biologique de classe II à flot laminaire vertical et filtres HEPA	0 %	0 %	6,35 %	25,40 %	53,97 %	50,79 %	7,94 %
Utilisation d'une hotte biologique à flot laminaire vertical	0 %	0 %	7,02 %	19,30 %	26,32 %	10,53 %	54,39 %
Utilisation d'une hotte biologique à flot laminaire horizontal	0 %	0 %	1,67 %	1,67 %	5 %	1,67 %	90 %
Aucune utilisation de hotte biologique ^b	1,67 %	5 %	6,67 %	3,33 %	1,67 %	1,67 %	81,67 %
Travail avec technique de pression négative	0 %	0 %	4,84 %	32,26 %	51,61 %	46,77 %	3,23 %
Travail sans prise en compte de la technique de pression	0 %	1,67 %	6,67 %	1,67 %	6,67 %	3,33 %	81,67 %
Port de gants de chimiothérapie, changés toutes les 30 minutes au maximum	0 %	0 %	0 %	0 %	17,74 %	70,97 %	19,35 %
Port de gants de chimiothérapie, changés à 1 ou 2 reprises durant la journée	0 %	0 %	4,92 %	18,03 %	55,74 %	19,67 %	19,67 %
Port de gants qui ne sont pas destinés exclusivement à la chimiothérapie	0 %	0 %	8,33 %	13,33 %	8,33 %	3,33 %	68,33 %

^aPar exemple, hotte d'oncologie située directement dans la salle de traitement ou dans un corridor

^bPar exemple, préparation directement sur le comptoir

Tableau II. Résultats du sondage soumis aux membres de l'A.P.E.S. en décembre 2017, portant sur l'évolution de la protection des travailleurs œuvrant à la préparation des antinéoplasiques - Partie II : Jaquette, entreposage, déchets, nettoyage et décontamination

Décennies	1960	1970	1980	1990	2000	2010	Jamais
Port d'une jaquette à manches longues fermant dans le dos, hydrofuge et jetable	0 %	0 %	3,17 %	19,05 %	58,73 %	58,73 %	1,59 %
Port durant plusieurs jours ou semaines de la même jaquette à manches longues, fermant dans le dos	0 %	0 %	5,08 %	8,47 %	15,25 %	1,69 %	72,88 %
Port d'une jaquette non hydrofuge	0 %	0 %	6,67 %	13,33 %	8,33 %	1,67 %	70 %
Entreposage des antinéoplasiques dans une zone séparée des autres produits et ventilée	0 %	0 %	0 %	0 %	14,29 %	77,78 %	11,11 %
Entreposage des antinéoplasiques dans une zone séparée des autres produits, mais non ventilée	0 %	0 %	1,61 %	20,97 %	58,06 %	17,74 %	14,52 %
Entreposage des antinéoplasiques avec les autres produits	1,69 %	1,69 %	10,17 %	16,95 %	15,25 %	6,78 %	61,02 %
Utilisation de poubelles jaunes pour les déchets cytotoxiques	0 %	0 %	6,35 %	25,40 %	61,90 %	52,38 %	1,59 %
Utilisation de sacs hermétiques en plastique pour l'entreposage des doses préparées	0 %	0 %	1,61 %	16,13 %	53,23 %	53,23 %	11,29 %
Nettoyage et désinfection quotidiens de la hotte d'oncologie	0 %	0 %	3,17 %	20,63 %	58,73 %	57,14 %	1,59 %
Décontamination hebdomadaire de la hotte d'oncologie	0 %	0 %	0 %	12,90 %	41,94 %	66,13 %	6,45 %
Décontamination de la hotte d'oncologie lors de déversement	0 %	0 %	3,23 %	24,19 %	46,77 %	59,68 %	8,06 %

l'heure actuelle consiste à combler l'écart qui existe toujours entre les recommandations émises par les organisations expertes, telles que NIOSH, et l'implantation de ces mêmes recommandations dans les départements de pharmacie. Le respect de normes aussi rigoureuses demande souvent une contribution financière non négligeable ainsi que l'ajout de personnel compétent. Étant donné les dépenses importantes nécessaires au bon fonctionnement des autres sphères des départements de pharmacie et la période d'austérité actuelle, il arrive que les actions à entreprendre pour se conformer aux normes soient reportées.

Il est important de rappeler que le respect des lignes directrices permet l'obtention de résultats concrets relatifs

à la protection contre la contamination par les produits cytotoxiques. De plus, la surveillance environnementale de la contamination par les antinéoplasiques est un levier important pour encourager le changement de pratiques. L'étude de Sottani et coll. a révélé que les travailleurs qui constataient la présence d'antineoplasiques dans leurs urines s'intéressaient davantage à modifier leur méthode de travail et manifestaient une plus grande ouverture à le faire²⁵. Les auteurs ont par ailleurs mentionné que, pour que le programme de prévention fonctionne, il fallait rappeler périodiquement les procédures aux personnes concernées et procéder à des mesures annuelles d'antineoplasiques dans leurs urines, afin de déterminer rapidement l'origine des problèmes et de les corriger immédiatement²⁵.

Conclusion

Depuis 1967, les connaissances sur les risques de l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques se sont considérablement accrues. Le pharmacien a été très proactif dans l'élaboration et l'application de lignes directrices. Cette importante contribution du pharmacien a permis de faire évoluer les pratiques et a contribué à la protection des travailleurs en pharmacie, mais aussi des autres professionnels de la santé manipulant des médicaments dangereux. Les difficultés qui attendent les acteurs du milieu durant les 50 prochaines années portent surtout sur la mise en œuvre de moyens convaincants pour démontrer les risques de l'exposition professionnelle à long terme aux médicaments dangereux ainsi que l'amélioration de la conformité de la pratique aux lignes directrices.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

L'auteure remercie Jocelyne Perron, France St-Pierre et Shirley-Ann Lahue pour leur soutien lors du développement et de la diffusion du sondage utilisé pour cet article. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Cressy NL, Schell HW Jr. Effectiveness and toxicity of prolonged infusions of 5-fluorouracil in the treatment of cancer. *Am J Med Sci* 1965;249:52-5.
2. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979;1(8128):1250-1.
3. Institut National de Santé Publique (INSPQ). Évaluation quantitative des adduits à l'ADN dans des cellules endobuccales par immunofluorescence et de la mutagénéité urinaire par le test d'Ames. [en ligne] <https://www.inspq.qc.ca/es/node/1041> (site visité le 3 mai 2018).
4. OSHA, 1986. Guidelines for cytotoxic (Antineoplastic) drugs. [en ligne] https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=DIRECTIVES&p_id=1702 (site visité le 31 janvier 2018).
5. American Society of Hospital Pharmacists (ASHP). Technical assistance bulletin on handling cytotoxic drugs in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1985;42:131-7.
6. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Lignes directrices sur la manutention et l'élimination des substances pharmaceutiques dangereuses (médicaments cytotoxiques compris). SCHP Publications officielles 2003/2004. 65-77.
7. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Institute for Occupational Safety and Health. Prevention occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. DHHS (NIOSH) Publication Number 2004-165. 50 p.
8. Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASS-TASS), 2008. Guide de prévention. Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. [en ligne] <http://asstas.qc.ca/publication/guide-de-prevention-manipulation-securitaire-des-medicaments-dangereux-gp65> (site visité le 31 janvier 2018).
9. Bédard V, Gagné E, Goulet D, Monfette G. Évaluation de la conformité d'une pharmacie satellite d'hémo-oncologie. *Pharmactuel* 2006;39:44-7.
10. Ng LM, Jaffe N. Possible hazards of handling antineoplastic drugs. *Pediatrics* 1970;46:648-9.
11. Thomsen K, Mikkelsen HI. Protective capacity of gloves used for handling of nitrogen mustard. *Contact Dermatitis* 1974;1:268-9.
12. Hoffman DM. The handling of antineoplastic drugs in a major cancer center. *Hosp Pharm* 1980;15:302-4.
13. Knowles RS, Virden JE. Handling of injectable antineoplastic agents. *Br Med J* 1980;281:589-91.
14. Anderson RW, Puckett WH, Dana WJ, Nguyen TV, Theiss JC, Matney TS. Risk of handling injectable antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm* 1982;39:1881-7.
15. Hirst M, Tse S, Mills DG, Levin L, White DF. Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet* 1984;1(8370):186-8.
16. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:455-62.
17. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rorth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med* 1992;49:855-61.
18. Valanis B, Vollmer WM, Labuhn K, Glass A, Corelle C. Antineoplastic drug handling protection after OSHA guidelines. Comparison by profession, handling activity and work site. *J Occup Med* 1992;34:149-55.
19. Dranistaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E et coll. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract* 2005;11:69-78.
20. Bussièrès JF, Gagnon K, Bérard G, Gallant C, Barret P. Enquête québécoise sur la préparation et l'administration de médicaments dangereux incluant les médicaments cytotoxiques. *Pharmactuel* 2007;40:37-42.
21. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2010. [en ligne] <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-167/pdfs/2010-167.pdf> (site visité le 3 mai 2018).
22. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2012. [en ligne] <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2012-150/pdfs/2012-150.pdf> (site visité le 3 mai 2018).
23. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014. [en ligne] <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf> (site visité le 3 mai 2018).
24. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2016. [en ligne] <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233a/pdfs/2016-161final-publication.pdf> (site visité le 3 mai 2018).
25. Sottani C, Porro B, Cornelli M, Imbriani M, Minoia C. An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010;878:2593-60.
26. Boiano JM, Steege AL, Sweeney MH. Adherence to precautionary guidelines for compounding antineoplastic drugs : A survey of nurses and pharmacy practitioners. *J Occup Environ Hyg* 2015;588-602.
27. Hall AL, Demers PA, Astrakianakis G, Ge C, Peters CE. Estimating national-level exposure to antineoplastic agents in the workplace: CAREX Canada findings and future research needs. *Ann Work Expo Health* 2017;61:656-8.

Abstract

Objective: To describe the evolution, in the past 50 years, of methods for protecting pharmacists and pharmacy technical assistants from exposure to hazardous drugs.

Problem description: This article was written to highlight *Pharmactuel's* 50 years of existence. A literature review and a survey were conducted to describe the changes in the knowledge, guidelines and work methods relating to the handling of hazardous drugs over the years.

Problem resolution: The first publications on the potential risks associated with occupational exposure to antineoplastics appeared in the 1970s, and the first guidelines and recommendations concerning work methods in the 1980s. Knowledge regarding the longer-term and reproductive risks posed by hazardous drugs increased in the 1990s. In the 2000s, the *NIOSH Alert* led to a profound change in practices, and the refinement of methods for detecting antineoplastics helped perfect environmental monitoring methods in the 2010s.

Conclusion: From 1967 to 2017, pharmacists were involved in protecting their employees as best possible during the handling of hazardous drugs. The main challenges for the next 50 years are to improve our knowledge of the long-term risks associated with occupational exposure to cytotoxic drugs and to enhance practice compliance with the guidelines.

Keywords: Antineoplastics, cytotoxic drugs, employee, evolution, hazardous drugs, occupational exposure, protection

Projet pilote portant sur l'optimisation de la préparation magistrale orale de la clonidine au CHU Sainte-Justine

Claudiane Dubuc^{1,2}, Marylou Fournier Tondreau³, Pharm.D., M.Sc., Jean-Marc Forest⁴, B.Pharm., DPH, M.Sc.

¹Étudiante au programme de Pharm.D. lors de la rédaction de cet article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Pharmacie Jean Coutu Valerio Tomaselli, Pierrefonds (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, Secteur fabrication, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 4 février 2018; Accepté après révision 8 juillet 2018

Résumé

Objectif : L'objectif de ce projet pilote est d'optimiser la préparation magistrale orale de la clonidine sur le plan de sa stabilité, de ses propriétés organoleptiques et de sa facilité de reconditionnement en seringues orales au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine afin de réduire les erreurs de calcul de doses et de services.

Description de la problématique : Il n'existe aucune forme orale liquide commercialisée de clonidine. Le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, utilise depuis des années une formulation magistrale concentrée à 0,1 mg/mL pour la patientèle pédiatrique. Cette concentration occasionne parfois des erreurs de calcul et potentiellement de dosage pouvant affecter de façon considérable le patient. De plus, sa stabilité est limitée à 28 jours et le véhicule utilisé, le sirop simple, occasionne des problèmes de mise en seringues orales et d'homogénéité.

Résolution de la problématique : Une revue de la littérature a été effectuée pour repérer les différentes formulations magistrales publiées et leur stabilité. Les formulations concentrées à 0,01 mg/mL, 0,02 mg/mL et 0,05 mg/mL ont été retenues pour réaliser un sondage auprès des pharmaciens de l'établissement. Les formulations favorisées par le sondage, soit celles concentrées à 0,01 mg/mL et 0,02 mg/mL, ont été préparées dans Ora-Blend^{MD} et Oral Mix^{MD} pour tester la mise en seringues orales et exécuter un examen sommaire de leurs propriétés organoleptiques.

Conclusion : La préparation magistrale orale de clonidine retenue est celle concentrée à 20 mcg/mL dans Oral Mix^{MD} ou Ora-Blend^{MD}. La nomenclature a été modifiée pour exprimer la concentration de la préparation en microgrammes par millilitre, c'est-à-dire 20 mcg/mL.

Mots clés : Clonidine, concentration, dose, magistrale, pédiatrie

Introduction

La clonidine est un agoniste du récepteur α_2 -adrénergique central entraînant une diminution du tonus du système nerveux sympathique et causant une diminution des résistances vasculaires périphériques, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle¹. En pédiatrie, elle est utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle, en sédation et comme coanalgésique^{2,3}. Elle peut également être prescrite pour atténuer les symptômes de sevrage après l'administration prolongée d'opioïdes^{3,4}. D'autre part, les prescripteurs ont de plus en plus recours à la clonidine pour traiter des conditions psychiatriques, telles que le trouble du déficit de l'attention accompagné d'hyperactivité, le syndrome de Gilles de la Tourette ou le trouble oppositionnel avec provocation chez l'enfant^{1,5,6}. En néonatalogie, la clonidine est une option de traitement des symptômes de sevrage aux opioïdes chez les nouveau-nés^{1,7}. Par ailleurs, un test de stimulation à la clonidine existe dans le but d'évaluer la déficience en hormone de croissance en pédiatrie⁸.

Description de la problématique

La clonidine est offerte commercialement au Canada en trois teneurs de comprimés (0,025 mg; 0,1 mg; 0,2 mg)⁹. Les doses thérapeutiques recommandées dans la population pédiatrique, soit 0,002-0,025 mg/kg/jour, sont généralement beaucoup plus faibles que les comprimés disponibles, par exemple de l'ordre du dixième ou du vingtième d'un comprimé de 0,1 mg¹⁻⁴. Il importe donc que les pharmaciens des milieux hospitaliers et communautaires préparent des formulations magistrales orales afin d'offrir les bons dosages à la population pédiatrique. Lors du calcul du volume à administrer, des erreurs de dosage peuvent se produire, par exemple, lors de la conversion en millilitres d'une dose en milligrammes ou en microgrammes⁵.

En pédiatrie, la clonidine est souvent prescrite en microgrammes, alors que pour l'adulte, la posologie est généralement exprimée en milligrammes, ce qui est source d'erreurs potentielles^{10,11}. La fenêtre thérapeutique de la

clonidine pour l'enfant est plus étroite que pour l'adulte et une erreur de dosage peut entraîner de lourdes conséquences^{10,11}. En effet, chez l'enfant, l'ingestion de plus de 0,01 mg/kg peut entraîner une surdose importante causant des symptômes, tels qu'une bradycardie, une hypotension, une tachypnée, une hypotonie, une diminution de l'état de conscience et une dépression respiratoire^{5,10-12}. Plusieurs cas d'intoxication à la clonidine en pédiatrie ont été rapportés dans la littérature médicale, certains ayant nécessité une hospitalisation et d'autres, une admission aux soins intensifs^{5,10,13-14}.

Le Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine utilise une préparation magistrale sous forme orale liquide, concentrée à 0,1 mg/mL dans le sirop simple, qui est stable pendant 28 jours lorsqu'elle est réfrigérée¹. Elle est préparée et mise en réserve dans des bouteilles ambrées en plastique puis servie dans des seringues orales transparentes après le prélèvement du volume unidose requis. Les doses ayant été les plus fréquemment prescrites durant la période du 1^{er} novembre 2016 au 20 novembre 2017 se situaient principalement entre 10 mcg et 50 mcg (figure 1).

Le risque d'erreur de dosage en raison d'une erreur de positionnement de la décimale lors de la conversion en millilitres est donc d'autant plus grand avec une formulation concentrée à 0,1 mg/mL. S'ajoute à ce risque le fait que les médecins du CHU Sainte-Justine prescrivent généralement la clonidine en microgrammes plutôt qu'en milligrammes. Il s'avère alors plus que pertinent d'envisager un changement des habitudes sur le plan de la concentration de la formulation magistrale de clonidine dans le but de diminuer le risque d'erreur de dosage.

Par la même occasion, il semble approprié de chercher à optimiser la durée de la stabilité de la préparation étant donné qu'un délai de péremption de 28 jours peut compliquer la gestion du produit, particulièrement pour les pharmacies externes qui servent habituellement la médication pour un mois. Finalement, le véhicule, soit le sirop simple, utilisé dans la préparation, occasionne parfois des difficultés lors de sa mise en seringues orales, car le liquide est très visqueux et l'homogénéité de la préparation semble difficile à obtenir. Une longue et vigoureuse agitation est nécessaire avant le prélèvement en seringues orales d'un produit homogène.

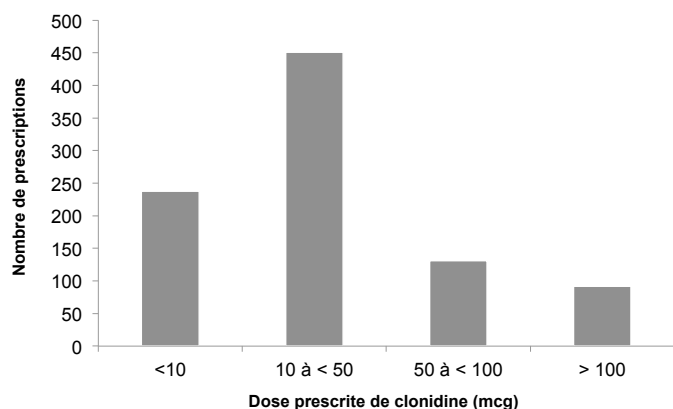


Figure 1. Nombre de prescriptions du 1^{er} novembre 2016 au 20 novembre 2017 selon les doses de clonidine prescrites

Résolution de la problématique

Dans le but de déterminer la nouvelle concentration de clonidine en préparation magistrale qui réduirait le risque d'erreur de dosage, les auteurs ont procédé à une revue exhaustive de la littérature scientifique afin de repérer les différentes formulations existantes et leur stabilité. La consultation des ressources PubMed et Embase a permis de déterminer les articles pertinents sur le sujet. Différents mots clés en anglais et mis en association ont été utilisés, tels que clonidine, suspensions, solutions, *drug compounding*, *pediatric*, *stability*, etc. La recherche portait sur les articles publiés entre 1992 et décembre 2017. Cette revue a permis d'observer que la formulation la plus anciennement étudiée est celle qu'utilise le CHU Sainte-Justine, soit la préparation concentrée à 0,1 mg/mL dans le sirop simple et stable 28 jours lorsqu'elle est réfrigérée¹. Les autres préparations magistrales de clonidine répertoriées se trouvent sommairement au tableau I^{2-4,7,15-18}.

Les formulations publiées, concentrées à 0,01 mg/mL, 0,02 mg/mL et 0,05 mg/mL, ont été retenues afin d'être incluses dans le sondage en ligne destiné aux pharmaciens du CHU Sainte-Justine, sondage qui a d'ailleurs été organisé à leur demande. Il a été transmis à 34 pharmaciens et 20 l'ont rempli. Cette enquête réalisée au moyen de Survey Monkey^{MD} a permis de recueillir leur avis sur la concentration qui serait la plus appropriée, pour notamment réduire le risque d'erreur de dosage et optimiser la durée de stabilité. Les répondants ont été informés que les résultats feraient l'objet d'une publication. En fait, les auteurs avaient l'intention de faire profiter les pharmaciens communautaires de cette démarche. Le tableau II présente la compilation des résultats du sondage. Enfin, il a été possible de tester les préparations magistrales préférées des personnes qui ont répondu au sondage, notamment celles concentrées à 0,01 mg/mL et 0,02 mg/mL. Les formulations concentrées à 0,01 mg/mL dans Ora-Blend^{MD} et Oral Mix^{MD} ont été préparées selon la description présentée dans la littérature scientifique^{4,15}. La formulation concentrée à 0,02 mg/mL a été testée dans Ora-Blend^{MD} puis Oral Mix^{MD} plutôt que dans le sirop simple⁶.

Une étude de stabilité portant sur chacune des deux dernières préparations sera nécessaire afin d'officialiser leur stabilité et elle fera l'objet de travaux subséquents. Parmi les personnes préparant couramment des formulations magistrales, quelques assistantes techniques ont été consultées par la suite afin d'obtenir leur avis sur la facilité et la rapidité de la mise en seringues orales des quatre différentes préparations magistrales testées. Nous avons procédé à une analyse sommaire des propriétés organoleptiques des quatre formulations afin de les comparer au sirop simple. Landry et coll. ont aussi analysé le glycopyrrolate de cette manière¹⁹. Ils ont observé l'apparence des préparations, leur homogénéité et leur couleur. À cela s'ajoutait un test de goût, de texture en bouche et d'odeur. La réalisation de ces différentes étapes et l'obtention d'un consensus verbal lors d'une présentation aux pharmaciens du CHU Sainte-Justine ont abouti à la conclusion que la concentration la plus appropriée serait celle de 0,02 mg/mL dans Oral Mix^{MD} ou Ora-Blend^{MD}. Par ailleurs, la nomenclature a été modifiée pour exprimer la concentration de la préparation en microgrammes par millilitre (c'est-à-dire 20 mcg/mL).

Tableau I. *Articles tirés de la littérature scientifique sur les préparations magistrales de clonidine : concentration, véhicule principal et stabilité*^{1-4,7,15-18}

Articles répertoriés	Concentration (mg/mL)	Véhicule principal	Stabilité réfrigérée (jours)
Levinson ML, Johnson CE. Stability of an extemporaneously compounded clonidine hydrochloride oral liquid ¹	0,1	sirop simple	28
Ma C, Décarie D, Ensom MHH. Stability of clonidine suspension in oral plastic syringes ¹⁵	0,01	Ora-Blend ^{MD}	91
Ensom MHH, Décarie D. Stability of extemporaneously compounded Clonidine in glass and plastic bottles and plastic syringes ⁴	0,01	Oral Mix ^{MD} ou Oral Mix SF ^{MD}	91
Potier A, Voyat J, Nicolas A. Stability study of a clonidine oral solution in a novel vehicle designed for pediatric patients ¹⁶	0,01	Inorpha ^{MD}	30
Sauberan JB, Phuong P, Ilog, ND, Rossi SS. Stability and osmolality of extemporaneously prepared clonidine oral liquid for neonates ⁷	0,02	sirop simple	35
Bocam P. Preparation and stability study of extemporaneous clonidine hydrochloride syrups and suspensions [thèse] ¹⁷	0,03	4 formulations différentes étudiées ^a	30 (minimum)
De Goede AL, Boedhrum RR, Eckhardt M, Hanff LM, Koch BCP, Vermaat CH et coll. Development and validation of a paediatric oral formulation of clonidine hydrochloride ³	0,05	5 ingrédients ^b	270
Verlhac C, Lannoy D, Bourdon F, Titecat M, Frealle E, D'Horne C et coll. Physicochemical and microbiological stability of a new paediatric oral solution of clonidine ²	0,01	4 ingrédients ^c	90
Büttner B, Stier AK, Lehmann C, Gärtner P, Knoth H. Development and stability testing of oral clonidine hydrochloride solutions for use in neonatal patients ¹⁸	0,02 et 0,01	potassium sorbate et acide citrique	90

^aFormulation n° 1 : Syrup USP, glycerin, sodium chloride, paraben concentrate, tartrazine, banana flavor, purified water; Formulation n° 2 : Glycerin, sodium chloride, sorbitol solution 70%w/w, saccharin sodium, paraben concentrate, tartrazine, banana flavor, purified water; Formulation n° 3 : Syrup USP, glycerin, sodium chloride, sodium carboxymethylcellulose, paraben concentrate, tartrazine, banana flavor, purified water; Formulation n° 4 : Glycerin, sodium chloride, sorbitol solution 70%w/w, saccharin sodium, sodium carboxymethylcellulose, paraben concentrate, tartrazine, banana flavor, purified water

^bSaccharose, raspberry essence, methylparaben, citric acid monohydrate, disodium hydrogen phosphate

^cPotassium sorbate, citric acid, potassium citrate, sodium saccharine

Tableau II. *Abrégé du sondage d'opinion des pharmaciens (n = 20) sur la préparation magistrale idéale de clonidine*

Questions	Réponses	Pourcentage de répondants
1 Quelle concentration de clonidine permettrait de diminuer les risques d'erreurs ?	0,01 mg/mL	0 %
	0,05 mg/mL	15 %
	0,02 mg/mL	40 %
	0,01 mg/mL	40 %
	Indécis	15 %
2 Quelle concentration de clonidine serait la plus appropriée en termes de stabilité ?	0,1 mg/mL	0 %
	0,05 mg/mL	15 %
	0,02 mg/mL	35 %
	0,01 mg/mL	50 %
3 Y aurait-il des inconvénients que la concentration de clonidine soit de 0,05 mg/mL ?	Oui	55 %
	Non	45 %
4 Y aurait-il des inconvénients que la concentration de clonidine soit de 0,02 mg/mL ?	Oui	15 %
	Non	85 %
5 Y aurait-il des inconvénients que la concentration de clonidine soit de 0,01 mg/mL ?	Oui	50 %
	Non	50 %
6 Voulez-vous que la concentration actuelle de clonidine soit remplacée ?	Oui	95 %
	Non	5 %
7 Souhaitez-vous que le secteur fabrication demande officiellement à la Faculté de pharmacie le développement d'une stabilité prolongée ?	Oui	85 %
	Non	15 %
8 Avez-vous des commentaires généraux sur la question de la clonidine en suspension ?	Son véhicule devra être amélioré. Sa concentration devait être exprimée dans les mêmes unités que celles prescrites.	

Discussion

Au cours des dernières années, différentes voix se sont élevées, autant de la part du département de pharmacie que des équipes médicales, pour s'exprimer sur le choix de la formulation magistrale de clonidine au CHU Sainte-Justine. Une analyse complète de la situation a permis à toutes les personnes concernées d'exprimer leur opinion sur le sujet pour parvenir à des conclusions éclairées. Le sondage et les discussions subséquentes dans le cadre du club de lecture ont permis de recueillir l'opinion de l'équipe des pharmaciens sur les différentes formulations retenues, soit celles concentrées à 0,01 mg/mL, à 0,02 mg/mL et à 0,05 mg/mL. La préparation à 0,01 mg/mL pourrait, selon certains, entraîner encore des erreurs de positionnement de la décimale ainsi qu'une confusion avec la concentration actuelle de 0,1 mg/mL. Elle demanderait également le service de volumes plus élevés, étant donné sa plus faible concentration, mais aurait l'avantage d'être plus précise pour la mesure des volumes des petites doses.

Pour la concentration à 0,05 mg/mL, les volumes à servir en néonatalogie seraient trop petits et donc difficiles à mesurer, puisque les doses requises sont généralement très faibles. Selon la majorité des 20 personnes sondées, cette concentration semblait être la moins bonne option des trois. Du côté de la formulation magistrale concentrée à 0,02 mg/mL, elle semble présenter le moins d'inconvénients et permettrait de mesurer plus précisément les volumes pour les petites doses. D'autre part, les durées de stabilité inférieures à 30 jours sont peu favorables aux traitements à l'externe, vu que la majorité des pharmacies communautaires servent des doses mensuelles de médication. Une autre remarque a également été faite concernant le véhicule, puisque la formulation actuelle de clonidine avec le sirop simple semble occasionner des problèmes lors de son prélèvement en seringues orales, car le liquide est très visqueux. Par conséquent, un changement de véhicule de la préparation magistrale serait aussi bénéfique pour les assistants techniques en pharmacie et assurerait une meilleure homogénéité du produit. Finalement, un autre point pertinent a été soulevé concernant les unités utilisées pour exprimer la concentration de la formulation magistrale de clonidine.

Comme les médecins du CHU Sainte-Justine prescrivent généralement les doses de clonidine en microgrammes pour la population pédiatrique, il serait approprié désormais de désigner la concentration en termes de microgrammes par millilitre (mcg/mL) et de modifier l'entrée des doses dans le système d'exploitation de la pharmacie (GesphaRx^{MD}) pour qu'elle soit en microgrammes. Les pharmaciens ayant participé à cette réflexion trouvaient qu'il était pertinent de publier ce projet afin d'en aviser la communauté, car une modification de la concentration de la préparation magistrale de clonidine pourrait occasionner des erreurs de dosage.

À la suite de la réalisation des quatre préparations magistrales expérimentales de clonidine (1^{re} : 0,02 mg/mL dans Ora-Blend^{MD}; 2^e : 0,01 mg/mL dans Ora-Blend^{MD}; 3^e : 0,01 mg/mL dans Oral Mix^{MD}; 4^e : 0,02 mg/mL dans Oral Mix^{MD}), trois assistantes techniques du secteur fabrication ont réalisé des tests de mise en seringues orales. Les deux premières ont conclu qu'il y avait très peu de différence entre les quatre

préparations alors que la dernière préférerait les formulations préparées dans Oral Mix^{MD}, car il y avait moins de bulles dans la seringue comparativement aux formules dans Ora-Blend^{MD}. Selon ces trois mêmes personnes, les quatre formulations étaient plus faciles et plus rapides à prélever que la préparation actuelle dans le sirop simple. Leur texture était plus liquide et moins visqueuse qu'avec le sirop simple, ce qui facilitait le prélèvement en seringues orales.

Dans un dernier temps, les investigateurs ont procédé à un examen sommaire des propriétés organoleptiques et les ont comparées à la formulation actuelle dans le sirop simple. L'apparence des quatre préparations était homogène même après une agitation de faible intensité. La couleur des formulations dans Ora-Blend^{MD} était légèrement rosée alors que dans Oral Mix^{MD}, elle était plutôt blanche, presque transparente. Les préparations avaient toutes une odeur et un goût sucré, ce qui devrait être agréable pour les enfants. La préparation actuelle dans le sirop simple était plus blanche, plus opaque et sa texture en bouche semblait plus granuleuse que celle des quatre autres préparations qui étaient plus liquides et probablement plus agréables du point de vue gustatif.

Ces différentes étapes nous ont amenés à une proposition finale de la préparation magistrale de clonidine. À la lumière des commentaires obtenus par le sondage, il semble plus judicieux de retenir la concentration de 0,02 mg/mL, qui permet de mesurer des volumes plus précis pour les petites doses sans toutefois nécessiter de trop grands volumes pour certains patients requérant des doses plus élevées et ne pouvant pas prendre la médication en comprimés. De plus, il semble important de modifier les unités exprimant la concentration de la préparation en remplaçant les mg/mL par les mcg/mL, c'est-à-dire 20 mcg/mL. Quant au choix du véhicule de la préparation, le remplacement du sirop simple par Oral Mix^{MD} ou Ora-Blend^{MD} s'est imposé. Des études de stabilité seront cependant nécessaires étant donné que la littérature scientifique n'a pas publié d'études portant sur la préparation de clonidine concentrée à 0,02 mg/mL dans ces véhicules.

Conclusion

La préparation magistrale orale de clonidine concentrée à 20 mcg/mL (soit 0,02 mg/mL) dans un véhicule commercial Oral Mix^{MD} ou Ora-Blend^{MD} a été retenue bien qu'il soit important de réaliser des études de stabilité. D'ici l'obtention des résultats de stabilité, la formulation magistrale concentrée à 0,02 mg/mL dans du sirop simple, stable 35 jours au réfrigérateur restera en vigueur⁷.

Financement

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

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

L'auteur remercie monsieur Denis Giroux pour l'aide dans la recherche bibliographique. Une autorisation écrite de cette personne a été obtenue.

Références

1. Levinson ML, Johnson CE. Stability of an extemporaneously compounded clonidine hydrochloride oral liquid. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:122-5.
2. Verlhac C, Lannoy D, Bourdon F, Titecat M, Frealle E, D'Horne C et coll. Physicochemical and microbiological stability of a new paediatric oral solution of clonidine. *Eur J Hosp Pharm* 2017;24(suppl. 1):A209.
3. De Goede AL, Boedhram RR, Eckhardt M, Hanff LM, Koch BCP, Vermaat CH et coll. Development and validation of a paediatric oral formulation of clonidine hydrochloride. *Int J Pharm* 2012;433:119-20.
4. Ensom MHH, Décarie D. Stability of extemporaneously compounded clonidine in glass and plastic bottles and plastic syringes. *Can J Hosp Pharm* 2014;67:308-10.
5. Suchard JR, Graeme KA. Pediatric clonidine poisoning as a result of pharmacy compounding error. *Pediatr Emerg Care* 2002;18:295-6.
6. Wiley JF. Clonidine poisoning: is there any effective therapy? *Clin Ped Emerg Med* 2000;1:207-12.
7. Sauberan JB, Phuong P, Ilog, ND, Rossi SS. Stability and osmolality of extemporaneously prepared clonidine oral liquid for neonates. *Ann Pharmacother* 2016;50:243-4.
8. Parfitt K, Sweetman SC, Blake PS, Parsons AV, Brayfield A, Cadart CRM et coll. *Martindale – The complete drug reference*. 32^e éd. London (UK): Pharmaceutical Press;1999:843.
9. Gouvernement du Canada. [en ligne]. Ottawa (ON) : Le gouvernement; 2018. Base de données sur les produits pharmaceutiques. [en ligne] <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> (site visité le 11 juin 2018).
10. ISMP Canada. Oral clonidine suspension: 1000-fold compounding errors cause harm to children. *ISMP Canada Safety Bulletin* 2011;11:1-3.
11. Romano MJ, Dinh A. A 1000-fold overdose of clonidine caused by a compounding error in a 5-year-old child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108:471-2.
12. Michael JB, Sztajnkrzyer MD. Deadly pediatric poisons: nine common agents that kill at low doses. *Emerg Med Clin N Am* 2004;22:1019-50.
13. Kappagoda C, Hanson RM, Hutchins P. Clonidine overdose in childhood: implications of increased prescribing. *J Paediatr Child Health* 1998;34:508-12.
14. Erickson S, Duncan A. Clonidine poisoning - an emerging problem: epidemiology, clinical features, management and preventative strategies. *J Paediatr Child Health* 1998;34:280-2.
15. Ma C, Décarie D, Ensom MHH. Stability of clonidine suspension in oral plastic syringes. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:657-61.
16. Potier A, Voyat J, Nicolas A. Stability study of a clonidine oral solution in a novel vehicle designed for pediatric patients. *Pharm Dev Technol* 2017;1-10.
17. Bocam P. Preparation and stability study of extemporaneous clonidine hydrochloride syrups and suspensions [thèse]. Thaïlande: Prince of Songkla University - Pharmacy in Pharmaceutical Sciences; 2010;1-188.
18. Büttner B, Stier AK, Lehmann C, Gärtner P, Knoth H. Development and stability testing of oral clonidine hydrochloride solutions for use in neonatal patients. *Eur J Hosp Pharm* 2017;24(suppl. 1):A175.
19. Landry C, Forest JM, Hildgen P. Glycopyrrolate orale liquid dosage form. *Int J Pharm Compd* 2005;9:396-8.

Abstract

Objective: The objective of this pilot project is to optimize the oral compounding of clonidine in terms of its stability, its organoleptic properties and the ease of aliquoting it into oral syringes at the Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine in order to reduce dose miscalculations and serving errors.

Problem description: There is no commercially available liquid oral form of clonidine. At the Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, a compounded formulation with a concentration of 0.1 mg/mL has been used for years. With this concentration, miscalculations and, potentially, dosage errors, sometimes occur which can substantially affect the patient. In addition, its stability is limited to 28 days, and the vehicle used, simple syrup, causes homogeneity problems and problems aliquoting the formulation into oral syringes.

Problem resolution: We conducted a literature review to identify the different published compounded formulations and their stability. Those with a concentration of 0.01 mg/mL, 0.02 mg/mL and 0.05 mg/mL were selected for the purpose of surveying the hospital's pharmacists. The formulations preferred in the survey, those with a concentration of 0.01 mg/mL and 0.02 mg/mL, were prepared in Ora-Blend[®] and Oral Mix[®] to test oral syringe aliquoting and to conduct a summary examination of their organoleptic properties.

Conclusion: The compounded oral preparation of clonidine chosen was that with a concentration of 20 mcg/mL in Oral Mix[®] or Ora-Blend[®]. The nomenclature was changed to express the concentration of the preparation in micrograms per millilitre, i.e., 20 mcg/mL

Keywords: Clonidine, compounding, concentration, dose, pediatrics

Quels sont les risques associés à la consommation de cannabis durant la grossesse et l'allaitement?

Julien Berra^{1,2}, MD, MPH, Pierre-André Dubé^{3,4}, B.Pharm., Pharm.D., M.Sc., C.Clin.Tox.

¹Stagiaire en toxicologie clinique, Institut national de santé publique du Québec, Québec (Québec) Canada;

²Médecin résident en santé publique, Hospices Civils de Lyon, Lyon (Auvergne-Rhône-Alpes), France;

³Pharmacien-toxicologue, Institut national de santé publique du Québec, Québec (Québec) Canada;

⁴Chargé d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec), Canada

Reçu le 28 mai 2018; Accepté après révision le 8 juillet 2018

Exposé de la question

À l'aube de la légalisation de la production, de la distribution, de la vente et de la possession de cannabis sur le territoire canadien en octobre 2018 (projet de loi C-45 de la Chambre des communes du Canada adopté en juin 2018), il est légitime que chaque professionnel de la santé se pose la question des conséquences sanitaires qu'aura cette mesure¹. Les effets psychoactifs recherchés lors de la consommation de cannabis sont majoritairement liés à son principal phytocannabinoïde, le Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC). En 2014-2015, la proportion de Québécoises en âge de procréer (de 15 à 44 ans) qui ont consommé du cannabis au cours des 12 derniers mois variait de 15 à 38 % selon l'âge². Des données américaines rapportent que la consommation de cannabis durant la grossesse varie de 2 % à 5 % et peut atteindre jusqu'à 25 % dans des populations urbaines de femmes jeunes et socioéconomiquement désavantagées³. On s'attend à ce que la consommation de cannabis augmente après sa légalisation, tant dans la population générale que chez les femmes enceintes ou qui allaitent^{4,5}. La création de la Société québécoise du cannabis, encadrée par le projet de loi n° 157 de l'Assemblée nationale du Québec, ne délivrera du cannabis que dans un but de consommation non médicale. En effet, les employés ne pourront pas en conseiller un usage médical⁶.

Ce contexte nous mène toutefois à nous questionner sur les risques potentiels du cannabis pour l'embryon, le fœtus et le nourrisson d'une mère consommatrice. Après l'analyse des risques, nous définirons des conseils que chaque professionnel de la santé devrait offrir à une femme enceinte ou désirant allaiter au regard de sa consommation de cannabis et des risques qui y sont associés.

Réponse à la question

Pour répondre à cette problématique, les principales revues de littérature et méta-analyses portant sur les effets de la consommation maternelle de cannabis ont été examinées. Seules les données spécifiques à l'exposition au cannabis *in utero* et durant l'allaitement ont été retenues. Les études évaluant les effets de l'exposition périnatale au cannabis sur

le développement durant l'enfance et l'adolescence n'ont pas été prises en compte⁷. Les études portant sur l'exposition passive du nouveau-né à la fumée de cannabis n'ont pas non plus été considérées, mais il reste important de signaler que celle-ci est un facteur de risque de syndrome de mort subite du nourrisson⁸.

Effets de la consommation de cannabis pendant la grossesse sur la femme enceinte, le fœtus, et le nouveau-né

En 2016, deux équipes de chercheurs ont chacune réalisé une revue systématique de la littérature médicale en faisant une méta-analyse afin d'évaluer l'impact de la consommation de cannabis pendant la grossesse sur la santé de la mère et du fœtus^{9,10}. Ces chercheurs ont procédé à une évaluation de la qualité méthodologique des articles inclus.

Le premier article, publié par Gunn et coll., comprend l'analyse de 24 études portant sur plus de 3100 femmes ayant consommé du cannabis durant leur grossesse et déclarant ne pas avoir consommé d'autres substances à part de l'alcool ou du tabac. Les auteurs ont évalué les effets potentiels du cannabis sur les nouveau-nés, en s'arrêtant à la sixième semaine de vie et en n'effectuant pas d'ajustement statistique pour les variables potentiellement confondantes, comme la prise maternelle d'alcool ou de tabac⁹.

De leur côté, Conner et coll. ont évalué les effets spécifiques de la consommation de cannabis durant la grossesse sur diverses complications obstétricales et néonatales survenues chez 7851 femmes¹⁰. En premier lieu, ils ont sélectionné 31 études pour lesquelles ils ont procédé à une stratification des résultats. Finalement, ils ont analysé sept études qui avaient réalisé un ajustement de leurs résultats sur les facteurs de confusion potentiels. Toutes ont réalisé un ajustement sur la consommation de tabac, quatre sur la consommation d'autres substances (dont l'alcool) et dans chaque étude, les auteurs ont cherché à évaluer l'impact de divers indicateurs socio-économiques en ajustant leurs résultats sur ces facteurs¹⁰.

Les principaux résultats issus des deux revues de la littérature avec méta-analyses sont présentés au tableau I. Bien que ces études soient nombreuses, leurs méthodes et

leurs résultats étaient hétérogènes. Il a souvent été difficile de trouver un lien entre la consommation de cannabis et les effets étudiés. À titre d'exemple, la consommation maternelle de cannabis paraissait significativement associée aux risques d'accouchement prématuré ou de retard de croissance intra-utérine avant l'ajustement, mais ces associations ont disparu après la prise en compte des facteurs de confusion¹⁰. Aucune étude n'a démontré d'augmentation du risque malformatif liée à la consommation de cannabis pendant la grossesse⁹. Au final, les auteurs n'ont pu formellement conclure que sur l'implication de la consommation de cannabis dans les risques d'anémie maternelle et d'admission en unité de soins intensifs néonataux.

Effets de la consommation maternelle de cannabis sur la lactation et de l'exposition du nouveau-né au cannabis par le lait maternel

Pour ce qui est de l'exposition lors de l'allaitement, une étude de Baker et coll. publiée en 2018 rappelle que le THC est excrété dans le lait maternel¹¹. Les auteurs rapportent qu'un nouveau-né de mère consommatrice ingérerait 2,5 % de la

quantité de THC absorbée par la mère¹¹. Pour évaluer les risques liés à l'allaitement, les auteurs ont analysé une étude de population¹² et deux revues de la littérature^{13,14} portant sur le sujet. Aucune étude ne rapporte de diminution de la production de lait maternel liée à la consommation de cannabis chez l'humain. La seule association significative répertoriée stipule que les fumeuses de cannabis allaitent significativement moins longtemps que les non-fumeuses (34,9 % des fumeuses de cannabis ont allaité moins de huit semaines contre 18,1 % de non-fumeuses; $p < 0,001$)¹². Les auteurs n'ont cependant pas décrit les raisons ou les hypothèses expliquant cette différence. Ils n'ont pas pu associer significativement l'exposition au cannabis par le lait maternel à un retard de développement mental. Une seule étude rapporte la possibilité d'une association entre l'exposition au cannabis par le lait maternel durant le premier mois postpartum et un retard de développement moteur à un an de vie¹³. Cependant, cette étude préliminaire de 1985 n'a pas pris en compte les facteurs de confusion potentiels (exposition à plusieurs drogues, exposition au cannabis *in utero*, exposition passive à la fumée de cannabis, qualité de la relation mère-enfant) et la petite taille d'échantillon,

Tableau I. Résumé de deux méta-analyses sur l'innocuité du cannabis durant la grossesse^{9,10}

	Associations non significatives statistiquement	Associations incertaines	Associations statistiquement significatives
Effets maternels et obstétricaux	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Avortement spontané ➤ Compliance aux soins prénataux ➤ Concentrations des hormones placentaires ➤ Diabète gestationnel ➤ Hyperémèse gravidique ➤ Hypertension artérielle ➤ Gain de poids maternel ➤ Décollement placentaire ➤ Hémorragies ante/postpartum ➤ Anomalies du travail ➤ Nombre de journées passées à l'hôpital ➤ Rupture prématurée des membranes 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Extraction manuelle du placenta retenu ➤ Mortinaissance ➤ Travail précipité 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Anémie maternelle^a (Rapport de cotes combiné [RCc] : 1,36; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 1,10–1,69)
Effets sur l'embryon, le fœtus et le nouveau-né	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Anomalies chromosomiques ➤ Anomalies structurelles ➤ Détresse fœtale ➤ Hypoglycémie néonatale ➤ Ictère néonatal ➤ Intubation après la naissance ➤ Nécessité d'une transfusion sanguine ➤ Nombre de journées d'hospitalisation ➤ Sepsis ➤ Syndrome de détresse respiratoire ➤ Réanimation cardio-respiratoire ➤ Mortalité périnatale 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Accouchement prématuré^b ➤ Circonférence crânienne ➤ Retard de croissance intra-utérine et faible poids de naissance^b ➤ Taille à la naissance ➤ Effets néonataux (tremblements, irritabilité, sursauts, exacerbation du réflexe de Moro, mains à la bouche) ➤ Score d'Apgar 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Admission aux soins intensifs néonataux^c (RC : 2,02; IC 95 % : 1,27–3,21)

Abréviations : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; RCc : rapport de cotes combiné

^aUne seule étude sur six signalait une association statistiquement significative avec l'anémie durant la grossesse et comptait pour 76,1 % du RCc

^bAssociation significative qui disparaît après ajustement pour les facteurs de confusion

^cTrois études sur quatre signalaient un RC statistiquement significatif en faveur d'un risque plus élevé d'admission aux soins intensifs néonataux

et elle base ses résultats sur une importante consommation maternelle de cannabis¹³. Enfin, à l'heure actuelle, les données sur le lien entre l'exposition au cannabis par le lait maternel et un retard de croissance postnatal sont contradictoires et ne permettent pas de conclure fermement à une éventuelle association^{13,14}. Ces conclusions sont cohérentes avec les données présentées sur Lactmed et celles du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) portant sur la consommation maternelle de cannabis durant l'allaitement.

Limites des études

Il est important de signaler ici que les études sélectionnées dans le cadre des revues de la littérature et des méta-analyses précédemment citées comportaient plusieurs limites :

- une sous-déclaration probable de la consommation de cannabis dans des régions où sa consommation n'est pas légale,
- le nombre limité d'études ayant utilisé une méthode objective de détection de la consommation de cannabis,
- l'absence fréquente de définitions standardisées des événements présentant de l'intérêt,
- la difficulté de faire la distinction entre les effets d'une exposition anténatale et ceux induits par l'allaitement maternel, puisque les mères qui allaitent en consommant du cannabis ont souvent consommé du cannabis durant leur grossesse,
- l'interaction possible entre l'effet spécifique du cannabis et les effets liés à la consommation d'alcool, de tabac et d'autres drogues chez des femmes qui en sont des polyconsommatrices fréquentes,
- l'absence de données portant sur les autres voies possibles de consommation de cannabis (ingestion, vaporisation), puisque la question généralement posée aux femmes lors des enquêtes portait sur la consommation de cannabis fumé,
- le manque de données portant sur les effets liés aux autres substances que le THC contenues dans le cannabis.

Conseils pour les futures mères, femmes enceintes ou allaitantes qui consomment du cannabis

Plusieurs auteurs ont déjà publié des recommandations sur ce sujet^{3,8,15-17}. La consultation de ces recommandations visait à extraire uniquement celles qui faisaient consensus auprès des experts. Ces dernières sont résumées dans le tableau II. Au regard des nombreuses limites des études évaluant les risques liés à la consommation de cannabis par cette population, les auteurs conseillent de respecter le principe de précaution et d'éviter la consommation maternelle de cannabis durant la grossesse et l'allaitement, des conseils qui s'inscrivent en cohérence avec les recommandations déjà émises par Santé Canada, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)¹⁸⁻²⁰. Loin de faire l'unanimité, certains auteurs vont toutefois conseiller de continuer de soutenir la lactation chez les femmes consommatrices de cannabis, considérant que le rapport bénéfique/risque est en faveur des multiples avantages connus de l'allaitement maternel¹⁷.

Conclusion

L'étude des conséquences potentielles du cannabis sur la grossesse et l'allaitement comporte plusieurs difficultés méthodologiques. Si les données actuelles semblent rassurantes à certains égards, plusieurs incertitudes demeurent et incitent à la prudence : la consommation de cannabis est déconseillée durant la grossesse et l'allaitement. Chaque professionnel de la santé doit toutefois se rappeler que les consommateurs de cannabis sont souvent aussi des consommateurs d'autres substances aux effets délétères connus pour l'embryon, le fœtus et le nourrisson, et que les conseils doivent être adaptés à la réalité de chaque mère.

Financement

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

Tableau II. Principales recommandations concernant la consommation de cannabis durant la grossesse et l'allaitement

Période concernée	Recommandations
Avant et pendant la grossesse	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Discuter avec toutes les femmes ayant un projet de grossesse sur leur consommation de tabac, d'alcool et d'autres drogues, y compris le cannabis et d'autres médicaments utilisés pour des raisons non médicales^{3,16,17} ➤ Informer les femmes déclarant avoir consommé du cannabis des préoccupations concernant les conséquences néfastes potentielles d'une utilisation continue pendant la grossesse^{3,17} ➤ Encourager les femmes enceintes ou qui envisagent une grossesse à cesser la consommation de cannabis^{3,8,15,17} ➤ En ce qui concerne la consommation de cannabis à des fins médicales, préférer d'autres options de traitement mieux étudiées pour la femme enceinte^{3,21} ➤ Chez les femmes enceintes consommatrices de cannabis qui se plaignent de vomissements fréquents, penser à écarter le syndrome d'hyperémèse cannabique²²
Après l'accouchement	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Déconseiller l'usage de cannabis pendant l'allaitement^{3,15,17} ➤ Conseiller aux mères d'éviter d'exposer le nouveau-né aux fumées de cannabis¹⁵
À tout moment	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diriger les femmes désirant réduire ou arrêter leur consommation de cannabis vers les ressources appropriées¹⁷

Conflits d'intérêts

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

Références

1. Parlement du Canada, 2018. Projet de loi émanant du Gouvernement (Cdc) C-45 (42-1) - Loi sur le cannabis. [en ligne] <http://www.parl.ca/LegisInfo/BillDetails.aspx?Language=fr&Mode=1&billId=8886269> (site visité le 24 juin 2018).
2. Tessier S, Landriault JP. Institut national de santé publique du Québec, 2017. L'usage de cannabis au Québec et au Canada: portrait et évolution (synthèse). [en ligne] https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2284_usage_cannabis_quebec_canada_portrait_evolution.pdf (site visité le 14 mai 2018).
3. Committee on obstetric practice. Committee opinion No. 722: Marijuana use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2017;130:e205-9.
4. Mark K, Terplan M. Cannabis and pregnancy: maternal child health implications during a period of drug policy liberalization. *Prev Med* 2017;104:46-9.
5. Metz TD. What is new in cannabis use in pregnancy?: best articles from the past year. *Obstet Gynecol* 2018;131:594-5.
6. Assemblée nationale du Québec, 2018. Projet de loi n°157 : Loi constituant la Société québécoise du cannabis, édictant la Loi encadrant le cannabis et modifiant diverses dispositions en matière de sécurité routière. [en ligne] <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/projets-loi/projet-loi-157-41-1.html> (site visité le 24 juin 2018).
7. McLemore GL, Richardson KA. Data from three prospective longitudinal human cohorts of prenatal marijuana exposure and offspring outcomes from the fetal period through young adulthood. *Data Brief* 2016;9:753-7.
8. Reece-Stremtan S, Marinelli KA, of Breastfeeding Medicine A. ABM clinical protocol# 21: Guidelines for breastfeeding and substance use or substance use disorder, revised 2015. *Breastfeed Med* 2015;10:135-41.
9. Gunn JKL, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C et coll. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e009986.
10. Conner SN, Bedell V, Lipsey K, Macones GA, Cahill AG, Tuuli MG. Maternal marijuana use and adverse neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2016;128:713-23.
11. Baker T, Datta P, Rewers-Felkins K, Thompson H, Kalleem RR, Hale TW. Transfer of inhaled cannabis into human breast milk. *Obstet Gynecol* 2018;131:783-8.
12. Ko JY, Tong VT, Bombard JM, Hayes DK, Davy J, Perham-Hester KA. Marijuana use during and after pregnancy and association of prenatal use on birth outcomes: A population-based study. *Drug Alcohol Depend* 2018;187:72-8.
13. Garry A, Rigourd V, Amirouche A, Fauroux V, Aubry S, Serreau R. Cannabis and breastfeeding. *J Toxicol* 2009;596149.
14. Mourh J, Rowe H. Marijuana and breastfeeding: applicability of the current literature to clinical practice. *Breastfeed Med* 2017;12:582-96.
15. Harding KD, Poole N. CanFASD issue paper: cannabis use during pregnancy. *Parent Sci Pr* 2018;9.
16. Cook JL, Green CR, Ronde S de la, Dell CA, Graves L, Morgan L et coll. Screening and management of substance use in pregnancy: a review. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39:897-905.
17. Metz TD, Stickrath EH. Marijuana use in pregnancy and lactation: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:761-78.
18. Santé Canada, 2018. Effets du cannabis sur la santé. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/effets-sante/effets.html#a3> (site visité le 19 juin 2018).
19. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, 2017. Déclaration de principes de la SOGC : Consommation de marijuana pendant la grossesse. [en ligne] <https://sogc.org/fr/news-items/index.html?id=169> (site visité le 19 juin 2018).
20. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017. Marijuana use during pregnancy and lactation. [en ligne] <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Marijuana-Use-During-Pregnancy-and-Lactation> (site visité le 19 juin 2018).
21. Chandra K, Ho E, Sarkar M, Wolpin J, Koren G. Characteristics of women using marijuana in pregnancy and their reported effects on symptoms of nausea and vomiting of pregnancy: a prospective, controlled cohort study. *J FAS Int* 2003;1:e13.
22. Alaniz VI, Liss J, Metz TD, Stickrath E. Cannabinoid hyperemesis syndrome: a cause of refractory nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;125:1484-6.

IMPLANTATION DES NOUVELLES ACTIVITÉS DU PHARMACIEN AU DÉPARTEMENT D'OBSTÉTRIQUE-GYNÉCOLOGIE DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE SAINTE-JUSTINE : PROJET PILOTE EN MILIEU UNIVERSITAIRE DANS LE GRAND MONTRÉAL

Oliver Ip Wan Fat¹, candidat au Pharm.D., Walid Nahi¹, candidat au Pharm.D., Ema Ferreira^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D., Marie-Sophie Brochet^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;
²Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Les pharmaciens peuvent faire des actes de la loi 41 depuis juin 2015. Cette pratique est bien établie en pharmacie communautaire, mais peu d'établissements de santé l'ont mise en place.

Objectifs : Introduire et décrire les activités de la Loi 41 en obstétrique-gynécologie au CHU Sainte-Justine. Évaluer les retombées sur la prestation des soins et l'appréciation des différents intervenants.

Méthodologie : Une recension des écrits sur la Loi 41 en établissement de santé a été effectuée. Des établissements de santé ayant implanté la Loi 41 ont été contactés. L'exécutif du CMDP et les chefs de département d'obstétrique-gynécologie et de pharmacie ont été rencontrés. Des rencontres d'information ont été organisées avec pharmaciens, infirmières et assistants-techniques. La politique et procédure d'émission des ordonnances a été modifiée. Les activités ont été graduellement introduites et des sondages de satisfaction ont été effectués.

Résultats : Les actes de la Loi 41 ont débuté le 11 décembre 2017. En 8 semaines, les pharmaciennes d'obstétrique-gynécologie ont posé 80 actes (moyenne : 2,4 actes/jour-pharmacien). Les activités effectuées étaient : ajustement d'ordonnance (49 %), prolongation d'ordonnance (25 %), prescription sans diagnostic (24 %), prescription d'analyses de laboratoire (2 %). Les conditions traitées étaient : nausées et vomissements reliés à grossesse (10; 52 %), supplémentation vitaminique en périnatalité (6; 32 %) cessation tabagique (3; 16 %). Les infirmières sont à l'aise avec l'autonomie accrue des pharmaciennes (17; 100 %). Selon les sondages, l'implantation des actes favorise la continuité des soins (17; 100 %), accélère la prestation des soins (16; 94 %) et permet de gagner du temps (15; 88 %).

Conclusion : L'implantation des actes de la loi 41 a été favorisée par une bonne préparation. Plusieurs actes ont été effectués par les pharmaciennes en obstétrique-gynécologie avec un accueil favorable de tous les intervenants.

DOSAGE PLASMATIQUE DU TRIMÉTHOPRIME ET DU SULFAMÉTHOXAZOLE POUR LE TRAITEMENT D'UNE PNEUMONIE À STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA CHEZ UN GRAND PRÉMATURÉ

Flaviu Adrian Mosora¹, candidat au Pharm.D., Julie Autmizguine^{2,3}, MD MHS, Amélie Du Pont^{4,5}, MD Ph.D., Yves Théorêt⁶, B.Pharm., Ph.D., Charles-Olivier Chiasson^{1,7}, Pharm.D., M.Sc.

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Professeure assistante, Département de pharmacologie et de physiologie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ³Centre de recherche, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ⁴Service de néonatalogie, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ⁵Département de pédiatrie, Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada; ⁶Unité de pharmacologie clinique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ⁷Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Le *Stenotrophomonas maltophilia* est une bactérie gram-négative multirésistante pouvant causer des pneumonies. Le triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) est la première ligne de traitement, cependant les données pharmacocinétiques chez les extrêmes prématurés sont très limitées et son utilisation chez les moins de deux mois reste controversée.

Objectif : Évaluer la pharmacologie, l'efficacité et l'innocuité du TMP-SMX chez un prématuré.

Méthodologie : La concentration plasmatique maximale (C_{max}) a été mesurée par chromatographie liquide à haute performance (HPLC-DAD). Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur la pharmacocinétique du TMP-SMX chez le nouveau-né prématuré.

Résultats : Il s'agit du rapport de cas d'un bébé né à 24 semaines d'âge gestationnel, présentant une pneumonie à *S. maltophilia* acquise sous ventilateur au 19^e jour de vie. Le TMP-SMX 15 mg/kg/jour par voie intraveineuse divisé en trois prises a été débuté. Les C_{max} de TMP et SMX, mesurées 48 heures après le début du traitement, étaient 4 µg/ml et 92 µg/ml respectivement, soit en-dessous des seuils toxiques. Le traitement a été poursuivi à la même dose durant 14 jours. Aucun changement significatif dans la créatinine, le débit urinaire, la formule sanguine complète n'a été détecté. La bilirubine directe et totale sont demeurées normales durant le traitement. L'enfant s'est amélioré cliniquement, réduisant ses besoins d'oxygène.

Conclusion : Le traitement par TMP-SMX était associé à une évolution clinique favorable, sans effets adverses significatifs. La mesure du dosage plasmatique est une pratique intéressante, mais les seuils d'efficacité et de toxicité devraient être davantage décrits dans la littérature.

ENQUÊTE QUÉBÉCOISE SUR LA PRÉPARATION ET L'ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS DANGEREUX EN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ

Delphine Hilliquin^{1,2}, candidate au Pharm.D., Cynthia Tanguay², B.Sc., M.Sc., Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;
²Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : L'Association pour la santé et la sécurité au travail met à jour son Guide sur la manipulation des médicaments dangereux. Le National Institute for Occupational Safety and Health classe maintenant les médicaments dangereux en trois groupes.

Objectif : Recenser les pratiques entourant certains enjeux de la préparation et de l'administration des médicaments dangereux en établissement de santé.

Méthodologie : Un sondage en ligne a été envoyé par courriel (deux rappels) aux chefs de départements de pharmacie du Québec. L'enquête comportait six parties : démographie, utilisation du guide, pratiques en pharmacie, en soins et en hygiène et salubrité, utilisation de circuits fermés, nettoyage des surfaces et pratiques pour les trois groupes de médicaments dangereux. Les commentaires reçus ont été compilés.

Résultats : Le taux de réponse était de 72 % (41/57). Les répondants se disaient satisfaits/très satisfaits du guide (37/41). Différentes mesures de prévention étaient utilisées : retrait des emballages externes (38/41), lavage des fioles (37/41), amorçage à la pharmacie (29/41) et masque à cartouche pour grand nettoyage (37/41). Une majorité n'utilisait pas de circuits fermés ni pour la préparation ni pour l'administration (25/41). Une évaluation pratique des employés était offerte à la pharmacie (36/41), en hygiène (11/41) et en soins infirmiers (8/41). Plusieurs ont souligné la difficulté à mettre en place des pratiques pour les groupes deux et trois.

Conclusion : Ce sondage révèle que plusieurs pratiques du Guide sont largement implantées dans les centres. Sa révision devra suggérer des pratiques pour les trois groupes de médicaments dangereux.

CODIFICATION DES SÉJOURS HOSPITALIERS PAR LES ARCHIVISTES MÉDICAUX : UNE SOURCE INESTIMABLE DE DONNÉES

Julie Soyer^{1,2}, candidate au Pharm.D., Dana Necsoiu³, Denis Lebel², B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;
²Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Département des archives, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Au Québec, chaque hospitalisation est codifiée par un archiviste médical. La codification est utilisée à des fins statistiques, d'évaluation de l'acte ou de recherche.

Objectif : Comprendre le cadre normatif et les modalités de codification des séjours hospitaliers par les archivistes au Québec.

Méthodologie : Il s'agit d'une revue de la littérature. Nous avons recherché les documents relatifs à la codification des séjours hospitaliers au Canada et au Québec. Nous avons consulté deux archivistes, élaboré une carte heuristique afin de comprendre les dictionnaires de données applicables à la codification, puis nous avons défini les modalités de cette codification ainsi que les particularités applicables aux événements indésirables médicamenteux.

Résultats : La carte heuristique contient 40 termes applicables à la codification. Onze de ces termes ont été définis dans un tableau. Un schéma a été créé retraçant les cinq étapes de la codification de l'entrée du patient jusqu'à l'envoi des données à la banque MedEcho^{MD}. Enfin, un profil des codes applicables à la codification des événements indésirables médicamenteux à partir de la Classification internationale des maladies a été établi.

Conclusion : Nous avons décrit le processus de codification des séjours hospitaliers qui est instructif pour notre pratique de pharmacien. La collaboration avec les archives apparaît comme prometteuse dans l'application de la Loi Vanessa rendant obligatoire la déclaration des événements indésirables médicamenteux graves, mais également pour la mise en place d'un financement à l'activité évoqué au Québec. Des travaux complémentaires pourraient permettre d'illustrer la collaboration pharmacien-archiviste médicaux et l'utilisation des classifications internationales.

COMPREDRE LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES ET LA CLASSIFICATION CANADIENNE DES INTERVENTIONS : EXEMPLES D'APPLICATIONS POUR LE PHARMACIEN HOSPITALIER

Julie Soyer^{1,2}, candidate au Pharm.D., Dana Necsoiu³, Denis Lebel², B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Département des archives, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Le séjour hospitalier est codifié par des archivistes médicaux à partir de classifications internationales et nationales. Cette codification permet d'établir un portrait des diagnostics et des interventions réalisées pour chaque hospitalisation. Les données issues de cette codification sont ensuite utilisées à des fins statistiques, financières ou de recherche.

Objectif : L'objectif principal est de décrire les classifications de codification du séjour hospitalier effectuées en cours d'hospitalisation au Canada. L'objectif secondaire est d'illustrer avec des exemples leurs rôles et possibles applications à la pharmacie hospitalière.

Méthodologie : Nous avons recherché les documents relatifs à la Classification internationale des maladies et à la Classification canadienne des interventions. Nous avons complété notre recherche en consultant deux archivistes. Un profil comparé de la Classification internationale des maladies et de la Classification canadienne des interventions en 2018 a été effectué. Une revue de la littérature sur l'utilisation de ces classifications et une séance de remue-méninge ont été effectuées pour illustrer l'utilisation pratique de ces classifications par le pharmacien.

Résultats : La Classification internationale des maladies et la Classification canadienne des interventions diffèrent au niveau de leur historique et organisme responsable, elles sont composées en revanche de plus de 17 000 codes chacune. Trois applications pratiques de ces classifications sont utiles à la pratique pharmaceutique : revue d'utilisation de médicaments, assurer le bon usage des médicaments et pharmacovigilance.

Conclusion : Ce travail décrit la Classification internationale des maladies et la Classification canadienne des interventions. Il permet d'illustrer des travaux impliquant la collaboration pharmacien-archiviste médicaux. Les pharmaciens hospitaliers devraient s'intéresser davantage à ces classifications et à leurs applications en pratique hospitalière.

PROPORTION DES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX IDENTIFIÉS PAR LES PHARMACIENS QUI SONT CODIFIÉS PAR LES ARCHIVISTES MÉDICAUX

Julie Soyer^{1,2}, candidate au Pharm.D., Dana Necsoiu³, Denis Lebel², B. Pharm., M.Sc., FCSHP, Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Département des archives, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : La loi Vanessa modifiant la *Loi sur les aliments et drogues* rend obligatoire la déclaration des effets indésirables médicamenteux graves par les établissements de santé.

Objectif : Calculer la proportion des effets indésirables médicamenteux identifiés par les pharmaciens par le programme de pharmacovigilance qui sont codifiés par les archivistes médicaux.

Méthodologie : Étude descriptive rétrospective. Nous avons recherché les effets indésirables médicamenteux déclarés par la pharmacie dans la liste des effets indésirables médicamenteux codifiés par les archivistes du 1^{er} avril 2015 au 31 mars 2017. Les archivistes codifiaient les EIM à partir de la feuille sommaire et du dossier patient (codes Y40 à Y59 de la Classification internationale des maladies - version 10). Les causes de non-codification ont ensuite été recherchées.

Résultats : Sur les 122 effets indésirables médicamenteux déclarés par la pharmacie, seuls 30 % (n = 37) ont été codifiés par les archivistes. Quarante-vingt effets indésirables médicamenteux n'avaient pas été codifiés : 41 % (n = 35) n'étaient pas mentionnés dans le dossier, 39 % (n = 33) ne correspondaient pas à une hospitalisation, 8 % (n = 7) ne correspondaient pas aux codes recherchés (c.-à-d. empoisonnements, syndromes de sevrage, malformations congénitales) et 12 % (n = 10) étaient mal codifiés.

Conclusion : Cette étude met en évidence la disparité des données entre les effets indésirables médicamenteux identifiés et déclarés par la pharmacie et ceux identifiés et codifiés par les archivistes médicaux. Une des principales causes identifiées était la sous-documentation des dossiers médicaux. Une collaboration avec les archivistes médicaux semble prometteuse pour permettre d'améliorer l'identification des effets indésirables médicamenteux dans l'application future de la loi Vanessa.

PHARMACOVIGILANCE : UN ARTICLE SYNTHÈSE POUR UN PARTAGE DE CONNAISSANCES

Julie Soyer^{1,2}, candidate au Pharm.D., Jean-Simon Labarre^{1,2}, Pharm.D., Émilie Mégrourèche^{1,2}, Pharm.D., Flavie Pettersen-Coulombe^{1,2}, Pharm.D., Denis Lebel², B. Pharm., M.Sc., FCSHP, Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : La pharmacovigilance est définie comme un savoir scientifique sur les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables d'un médicament. Elle fait partie intégrante de la pratique pharmaceutique hospitalière.

Objectif : Proposer une mise à jour entourant tous les aspects de la pharmacovigilance applicable en établissement de santé.

Méthodologie : Revue documentaire. À partir de PubMed, nous avons recensé de 2008 à 2018 tous les articles comportant le mot MeSH « Pharmacovigilance ». Une recherche manuelle sur Google et Google Scholar a permis de compléter la revue à partir de sites gouvernementaux et professionnels. Nous avons recensé les articles pivots et chaque document identifié comme pertinent a été résumé et inclus dans un thème de l'article synthèse : historique, définitions, impact des effets indésirables d'un médicament, méthodologie, réglementation, organisation en établissements, enjeux et limites de la pharmacovigilance et perspectives.

Résultats : Un total de 88 articles et documents pivots ont été identifiés. Le thème réglementaire est particulièrement développé avec les nombreux changements qui ont eu lieu tant au niveau international, européen et canadien (Loi de Vanessa) ainsi que le thème des perspectives avec de nombreux articles identifiés sur les nouveaux outils informatiques pour la détection des EIM, le développement de la pharmacogénovigilance et la place des médias sociaux.

Conclusion : Cette revue documentaire met en valeur 88 publications relatives à la pharmacovigilance de 2008 à 2018. Elle sera utilisée comme outil d'initiation et d'information aux stagiaires de 1^{er} et 2^e cycle en pharmacie et médecine.

UTILISATION DE MÉDICAMENTS ÉMERGENTS DANS UN CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE MÈRE-ENFANT

Claire Lambert de Cursay^{1,2}, candidate au Pharm.D., Éline Pelletier², B.Pharm., M.Sc., Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Un programme d'autorisation et de suivi de l'utilisation de médicaments émergents est en place depuis 2014 dans notre établissement. Il concerne les médicaments obtenus par le Programme d'accès spécial (PAS), très coûteux ou utilisés hors monographie et pour lesquels peu de documentation scientifique est publiée.

Objectif : Décrire l'utilisation des médicaments émergents en pédiatrie dans un centre hospitalier universitaire.

Méthodologie : Les demandes d'utilisation reçues entre le 1^{er} octobre 2015 et le 31 mars 2018 ont été évaluées rétrospectivement. Neuf variables ont été collectées à partir d'un formulaire structuré. Un suivi d'efficacité et d'innocuité a été fait à partir des dossiers médicaux. Des statistiques descriptives ont été effectuées.

Résultats : Quatre-vingt-huit demandes (41 médicaments, 71 patients) ont été effectuées. Les demandes concernaient des médicaments coûteux (80 %, 70/87), des utilisations hors monographies (57 %, 50/87) ou des PAS (16 %, 14/87). Une majorité des demandes (72 %, 63/88) concernaient des patients d'oncologie. Ils étaient utilisés en 1^{re} intention (20 %, 17/86), 2^e (29 %, 25/86), 3^e (19 %, 16/86) et 4^e intention ou plus (32 %, 28/86). 43 % des demandes étaient justifiées par des études cliniques à répartitions aléatoires contrôlées. L'efficacité attendue a été atteinte pour 50 % (44/88) des demandes. On a rapporté quatre cas de toxicité : une épistaxis (défibrotide), deux toxicités neurologiques (brentuximab), une toxicité cutanée (sorafenib).

Conclusion : Les émergents concernaient majoritairement les médicaments coûteux et les patients d'oncologie. Seulement la moitié des traitements émergents avaient atteint leurs objectifs d'efficacité au moment de l'évaluation. Peu de toxicités ont été rapportées. Il est possible d'encadrer l'utilisation de médicaments émergents par un programme structuré.

VARIABILITÉ, CONFORMITÉ ET RISQUES D'ERREURS ASSOCIÉS À L'ÉTIQUETAGE DES MÉDICAMENTS DE RECHERCHE

Amélie Duhamel^{1,2}, candidate au B.Sc., Jean-François Bussières^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, Maxime Thibault², B.Pharm., M.Sc., Denis Lebel², B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ, Cynthia Tanguay², B.Sc., M.Sc.

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;
²Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : La réglementation entourant l'étiquetage des médicaments de recherche est peu détaillée et les pratiques manquent d'uniformité.

Objectif : Évaluer la conformité et la variabilité des étiquettes des médicaments en recherche clinique.

Méthodologie : Étude descriptive transversale. Une grille de 87 critères a été élaborée. La conformité au Règlement sur les aliments et drogues a été évaluée. Les étiquettes des médicaments provenant des protocoles actifs du 14 au 22 février 2018 ont été évaluées selon cette grille. Le contenu, format et la lisibilité des étiquettes internes et externes en plus des étiquettes externes de promoteurs nord-américains et européens ont été comparés à l'aide de tests de Student et de Chi-carré. Une analyse à partir d'un logiciel de reconnaissance visuelle a été explorée.

Résultats : Vingt-sept protocoles ont été évalués (24 étiquettes internes, 34 externes). 33/34 étiquettes externes étaient conformes au Règlement. Certaines étiquettes internes n'affichaient pas la date de péremption (9/13), l'adresse du promoteur (2/13) ou les conditions d'entreposage (1/13). Dix critères étaient différents entre les étiquettes internes et externes, tel le nombre de langues ($p = 0,013$). Cinq critères étaient différents entre les promoteurs nord-américains ($n = 16$) et européens ($n = 18$), telle l'écriture du numéro de kit en gras ($p = 0,034$). L'analyse automatique a révélé une moyenne de 146 mots et une proportion de 78,3 % d'espace vide.

Conclusion : Une grande variabilité des étiquettes des médicaments de recherche a été observée, notamment pour le nombre total de langues et l'utilisation de caractères gras. Une harmonisation des pratiques est souhaitée afin de sécuriser le circuit du médicament.

50 ANS DU PHARMACTUEL : IMPORTANCE DE LA GESTION EN PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Justine Burguière^{1,2}, candidate au Pharm.D., Jean-François Bussières^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;
²Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Le premier Bulletin d'information de la Société professionnelle des pharmaciens d'hôpitaux a été publié en 1969. Il devient le *Pharmactuel* en 1986 et la chronique gestion est créée en 2003. Dans le cadre du 50^e anniversaire du *Pharmactuel*, nous nous sommes intéressés à la place accordée à la gestion pharmaceutique au sein de la revue, l'un des cinq axes de la pratique pharmaceutique.

Objectif : Présenter un profil des articles relatifs à la gestion pharmaceutique en ciblant spécifiquement la chronique Gestion.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective. À partir des archives du *Pharmactuel*, nous avons recensé tous les articles relatifs à la gestion pharmaceutique de 1969-2002 dans la revue complète et de 2003-2017 dans la chronique Gestion. Les articles ont été codés afin d'établir un profil par thème.

Résultats : De 1969 à 2002, 255 articles de gestion portant sur 18 thématiques ont été publiés au sein de différentes chroniques. De 2003 à 2017, la chronique Gestion comporte 62 articles publiés par un total de 123 auteurs provenant de huit régions du Québec. Au cours de cette période, 30,6 % des auteurs étaient étudiants en pharmacie ou résidents en pharmacie hospitalière et la thématique « Surveillance/gestion des risques » est majoritaire (11,3 %).

Conclusion : Notre recension met en évidence au moins 317 articles sur différentes thématiques de gestion au fil de ces cinquante années. Du Bulletin d'information professionnelle au *Pharmactuel*, la gestion est un domaine reconnu et d'importance qui est priorisé par le comité éditorial de la revue.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE DES CIRCUITS FERMÉS : UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE

Annaëlle Soubieux^{1,2}, candidate au Pharm.D., Cynthia Tanguay², B.Sc., M.Sc., Jean Lachaine¹, Ph.D., Jean-François Bussières^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;
²Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Les circuits fermés sont utilisés pour réduire la contamination aux médicaments dangereux et les risques d'exposition professionnelle. À notre connaissance, il n'existe aucune revue de littérature sur l'impact économique de ces dispositifs coûteux.

Objectif : Répertoire les données économiques relatives aux circuits fermés pour la préparation et l'administration de médicaments dangereux.

Méthodologie : À partir des références d'une revue Cochrane sur les circuits fermés et d'une recherche manuelle, nous avons effectué une revue de la littérature en sélectionnant les articles comportant des données économiques. Les variables suivantes ont été extraites : pays, types de circuits fermés, type d'analyse économique, coûts, économies, limites.

Résultats : Des 138 études identifiées, 12 études provenant de six pays comportaient des données économiques. Six études portaient sur des données réelles d'utilisation et cinq sur des simulations théoriques. Les études portaient sur Phaseal^{MD} ($n = 9$), Chemoclave^{MD} ($n = 2$), Tevadaptor^{MD} ($n = 2$), Smartsite^{MD} ($n = 2$), Equashield^{MD} ($n = 1$) et plusieurs dispositifs ($n = 1$). Quatre études n'évaluaient que les coûts, trois que les économies et cinq à la fois les coûts et les économies. Cinq études portaient sur les économies de coûts liées à la prolongation de la date limite d'utilisation des médicaments préparés. En outre, l'hétérogénéité des études ne permet pas de conclure sur l'impact économique des circuits fermés.

Conclusion : Il existe peu de données économiques sur les circuits fermés et les données publiées comportent des limites importantes, notamment l'absence de lignes directrices approuvant la prolongation de la date limite d'utilisation. Il apparaît nécessaire de réaliser une étude économique robuste sur les circuits fermés.

CAS D'HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE CUTANÉE VERSUS HYPERPLASIE DES CELLULES LANGERHANSIENNE CHEZ L'ADULTE : IMPLICATION POSSIBLE D'UNE CRÈME COSMÉTIQUE

Julie Soyer^{1,2}, candidate au Pharm.D., Afshin Hatami³, MD, Denis Lebel¹, B. Pharm., M.Sc., Jean-François Bussières^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;
²Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Département de dermatologie, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : L'histiocytose langerhansienne est une affection caractérisée par une infiltration par des cellules de type Langerhans, d'un ou plusieurs organes. Une hyperplasie réactionnelle des cellules de type Langerhans peut également être retrouvée au niveau cutané après stimulation du système immunitaire. Nous présentons le cas d'une HL cutanée ou d'une hyperplasie chez une patiente après l'utilisation de crème cosmétique agissant sur les cellules de type Langerhans.

Description du cas : La patiente de 53 ans consulte en dermatologie pour des lésions papuleuses inflammatoires quatre mois après le début d'utilisation de la crème cosmétique Ultimune^{MD} du laboratoire Shiseido. Après biopsie cutanée, un infiltrat dermique superficiel diffus et intradermique de cellules histiocytaires langerhansiennes est mis en évidence. Un traitement par dermocorticoïdes fort est débuté. La crème cosmétique est arrêtée sept mois après le diagnostic. Les lésions cutanées disparaissent quatre mois après l'arrêt de la crème.

Discussion : Un résultat de 5 est obtenu avec l'algorithme, signifiant une imputabilité probable de la crème cosmétique. Après recherches, le beta-glucan, composant de la crème, est un polysaccharide qui stimule les cellules de type Langerhans en imitant la structure de certains pathogènes. Au vu de la chronologie et de l'action immunostimulante d'un ingrédient, notre hypothèse est que la crème a pu favoriser l'apparition de l'histiocytose langerhansienne ou de l'hyperplasie. Une recherche de l'oncogène p53 sera effectuée pour différencier les deux pathologies.

Conclusion : Nous avons présenté le cas d'une histiocytose langerhansienne cutanée chez l'adulte ou d'une hyperplasie des cellules de type Langerhans après utilisation d'une crème cosmétique. Des données d'innocuité sur le beta-glucan mériteraient d'être mieux étudiées.

MESURE DE LA CHARGE DE TRAVAIL DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ AU QUÉBEC : ANALYSE DESCRIPTIVE ET COMPARATIVE

Justine Burguière^{1,2}, candidate au Pharm.D., Sophie Dubois³ D.Pharm., Maryse St-Onge⁴, M.Ps., Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Département de pharmacie, Centre hospitalier de Saint-Nazaire, Saint-Nazaire, France; ⁴Direction des services multidisciplinaires et de la réadaptation, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Deux projets sur la mesure de la charge de travail ont été lancés en pharmacie hospitalière, en collaboration avec la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux et l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Pour soutenir cette réflexion, nous nous sommes intéressés à la mesure de la charge de travail chez les autres professionnels de santé au Québec.

Objectif : Présenter un profil des différents systèmes de la mesure de la charge de travail chez les professionnels de la santé au Québec.

Méthodologie : Étude descriptive transversale menée dans un centre hospitalier universitaire. Revue documentaire sur la mesure de la charge de travail en santé et entretiens semi-dirigés avec les chefs professionnels du service social, physiothérapie, ergothérapie, psychologie, inhalothérapie, imagerie médicale, biologie médicale, médecine et soins infirmiers et spécialistes en procédés administratifs. Comparaison de la mesure de la charge de travail des professionnels de santé selon douze variables définies.

Résultats : Vingt-cinq articles d'intérêt ont été sélectionnés. Les exigences réglementaires, les outils de saisie, les indicateurs et l'utilisation des données en interne varient d'une profession à une autre. Le ministère de la Santé et des Services sociaux a défini des unités de mesures réglementaires pour huit professions (seule la médecine n'en dispose pas) et des interventions devant être saisies avec des valeurs unitaires cibles (c.-à-d. temps moyen nécessaire à la réalisation de l'intervention) pour trois professions (imagerie médicale, biologie médicale et médecine). Six outils de saisie différents ont été identifiés et pour cinq professions seulement, la saisie des activités est exhaustive.

Conclusion : La mesure de la charge de travail est rendue possible grâce à divers outils et s'avère très différente au sein des différents groupes.

PERCEPTION D'ASSISTANTS TECHNIQUES EN PHARMACIE QUÉBÉCOIS À LA PRÉSENTATION D'UNE VIDÉO DE PRATIQUE PROFESSIONNELLE EN FRANCE

Christel Roland¹, D.Pharm., Aurélie Guérin², D.Pharm., André Rieutord³, D.Pharm., Ph.D., HDR, Jean-François Bussièrès^{1,5}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Département de pharmacie, CHU de Lille, Lille, France; ²Département de pharmacie, A.P.H.P., Hôpital Necker Enfants Maladies, Paris, France; ³Département de pharmacie, A.P.H.P., Hôpital Antoine Bécère, Clamart, France; ⁴Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ⁵Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Les assistants techniques en pharmacie sont peu exposés aux pratiques de leurs collègues dans d'autres pays.

Objectif : Évaluer la perception d'assistants techniques en pharmacie québécois suite à la présentation d'une vidéo de pratique professionnelle de préparateurs en pharmacie hospitalière travaillant en France.

Méthodologie : Étude descriptive transversale. Les assistants techniques en pharmacie ont été invités à visionner une vidéo sur la pratique professionnelle en France (11 minutes 43 secondes <https://www.youtube.com/watch?v=EJKRqhMVGc&feature=youtu.be>), puis à répondre à un sondage en ligne. Leur expérience de travail et leur niveau d'accord à 15 énoncés ont été évalués.

Résultats : Au total, 189 répondants (94 % femmes) ont participé et 60 % étaient âgés de 25-39 ans. 16 % avaient déjà parlé à un assistant technique en pharmacie d'un autre pays, le plus souvent (47 %) dans le cadre du travail. 38 % des répondants considéraient la tâche d'un assistant technique en pharmacie et d'un préparateur en pharmacie hospitalière comme étant très similaire, 24 % considéraient les tâches des préparateurs en pharmacie hospitalière plus intéressantes et 57 % considéraient que l'assistant technique en pharmacie travaillait davantage en collaboration avec le pharmacien. 52 % des répondants pensaient que le préparateur en pharmacie hospitalière avait plus de responsabilités que l'assistant technique en pharmacie. 90 % des répondants trouvaient le support sous forme de vidéo très approprié, étaient intéressés à savoir comment se passait le métier d'assistant technique en pharmacie en France (89 %) et 51 % pensaient qu'elle permettait de proposer des suggestions d'amélioration des pratiques.

Conclusion : Cette étude décrit une initiative originale d'exposition d'assistant technique en pharmacie à la pratique professionnelle en France. Les assistants techniques en pharmacie apprécient cette initiative qui contribue à enrichir leur réflexion sur leurs rôles et tâches au Québec.

CONFORMITÉ DU CIRCUIT DU MÉDICAMENT ENTOURANT L'UTILISATION DES STUPÉFIANTS, DROGUES CONTRÔLÉES ET BENZODIAZÉPINES DANS UN CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Manon Videau^{1,2}, candidate au Pharm.D., Suzanne Atkinson², B.Pharm., M.Sc., Denis Lebel², B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Maxime Thibault², B.Pharm., M.Sc., Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada, ²Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Le pharmacien est responsable du circuit des substances désignées (stupéfiants, drogues contrôlées, benzodiazépines).

Objectif : Établir la conformité du circuit du médicament en ce qui concerne les substances désignées à partir d'un référentiel externe.

Méthodologie : Étude descriptive. À partir du référentiel visant à réduire la diversion de substances désignées de l'Association des hôpitaux de Californie (n = 11 domaines, 24 actions, 113 critères spécifiques), nous avons évalué par consensus, l'état de conformité au CHU Sainte-Justine. Pour chaque critère, nous avons indiqué l'état (c.-à-d. conforme, partiellement conforme, non conforme) et les actions correctrices par critère (c.-à-d. inapplicable, applicable à court terme ou long terme). Seules des statistiques descriptives ont été effectuées.

Résultats : Des 113 critères proposés, le circuit des substances désignées est conforme pour 50 % des critères, partiellement conforme pour 19 % des critères et non conforme pour 31 % des critères. Cette évaluation de pratique a mis en évidence 23 actions correctrices dont 48 % à court terme et 52 % à long terme. L'évaluation a mené à la création d'un sous-comité de surveillance des substances désignées sous l'égide du comité de pharmacologie. Parmi les autres actions correctrices, notons la mise à jour des politiques et procédures, le développement d'audits et l'élargissement de la formation.

Conclusion : Les pharmaciens d'établissement de santé assurent la responsabilité du circuit des substances désignées. Dans le contexte de la crise des opioïdes, il apparaît opportun de réaliser un audit de pratique à partir d'un référentiel externe.

RÉFLEXION ENTOURANT LES CHOIX DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

Claire Lambert de Cursay¹, candidate au Pharm.D., Anne-Marie Savard², LL.D., Denis Lebel², B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada, ²Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Faculté de droit, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Introduction : Au quotidien, il faut prendre des décisions et le domaine de la santé n'y fait pas exception.

Objectif : L'objectif principal est d'identifier les caractéristiques reliées au concept de choix dans le domaine de la santé. L'objectif secondaire est de décrire le concept de « responsabilité associée au caractère raisonnable » d'un choix initialement nommé *Accountability for reasonableness* (A4R).

Méthodologie : Revue documentaire. Identification des caractéristiques applicables au concept de choix à partir d'une séance de remue-méninges. Recherche documentaire d'ouvrages sur le concept de choix à partir de la banque de données getAbstract^{MD}. Recherche d'articles relatifs au concept A4R sur Pubmed. Seule une analyse qualitative commentée est présentée.

Résultats : Identification de 17 dimensions applicables aux choix (un choix peut par exemple être équitable ou non, être fait par une ou plusieurs personnes, être éclairé ou non). Toutes les dimensions ne sont pas applicables à l'ensemble des choix. Plusieurs biais nous empêchent de faire de bons choix. L'A4R correspond au fait de pouvoir justifier du caractère raisonnable des décisions. Il repose sur quatre principes: transparence (c.-à-d. le processus est accessible au public), pertinence (c.-à-d. les décisions reposent sur des preuves, raisons et principes de toutes les parties censées peuvent accepter), révisabilité (c.-à-d. possibilité de réviser les décisions), mise en application (c.-à-d. existence d'une réglementation pour s'assurer que les trois premières conditions sont remplies).

Conclusion : Nous avons identifié 17 dimensions applicables aux choix. Les choix doivent être faits en tenant compte des quatre conditions de l'A4R : transparence, pertinence, révisabilité, mise en application.

UTILISATION DU TERME RAISONNABLE DANS LES TEXTES JURIDIQUES ET NORMATIFS APPLICABLES À L'EXERCICE DE LA PHARMACIE

Claire Lambert de Cursay^{1,2}, candidate au Pharm.D., Anne-Marie Savard³, LL.D., Annie Roy⁴, LL.B., Denis Lebel¹, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada, ²Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Faculté de droit, Université Laval, Québec (Québec) Canada; ⁴Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Le législateur et différentes autorités en santé ont balisé le caractère raisonnable des choix faits par les professionnels de santé.

Objectif : L'objectif principal est d'identifier et de commenter la prévalence du terme « raisonnable » et de termes apparentés dans les textes juridiques et normatifs au Canada et au Québec.

Méthodologie : Étude descriptive. Dans un premier temps, nous avons recensé l'utilisation du terme « raisonnable » et de termes apparentés (« déraisonnable », « raisonnablement ») dans les textes juridiques canadiens (à partir du site web de l'Institut canadien d'information juridique CanLII (dans l'onglet « Décisions » pour les jugements rendus du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2017; dans l'onglet « Législation » pour les lois et règlements en vigueur au 31 décembre 2017). Dans un deuxième temps, nous avons cherché les mentions du terme « raisonnable » dans l'ouvrage Législation et systèmes de soins.

Résultats : Nous avons identifié 137 970 occurrences pour le terme raisonnable et des termes apparentés dans l'onglet « Décisions » contre 4136 occurrences dans l'onglet « Législation ». À partir de l'ouvrage de législation, nous avons identifié 64 fois la mention du terme raisonnable et de termes apparentés dans 36 extraits.

Conclusion : Cette étude met en évidence l'importance du terme raisonnable dans les textes juridiques et normatifs applicables à l'exercice de la pharmacie. Nous pensons qu'il est nécessaire que les pharmaciens se familiarisent avec le concept de raisonnable puisque les gestes qu'ils posent et les décisions qu'ils prennent doivent s'inscrire dans les limites de ce caractère raisonnable.

ANALYSE DE LA CONFORMITÉ DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE CHIRURGICALE EN PÉDIATRIE

Claire Lambert de Cursay^{1,2}, candidate au Pharm.D., Hélène Roy², B.Pharm., M.Sc., Philippe Ovetchkine³, MD, FRCPC, Émilie Vallières⁴, MD, FRCPC, Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Département de pédiatrie, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ⁴Département de microbiologie, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : L'antibioprophylaxie réduit les risques d'infections post-opératoires.

Objectif : Décrire l'utilisation des antibiotiques utilisés en prophylaxie d'une intervention chirurgicale.

Méthodologie : Revue d'utilisation rétrospective dans un centre hospitalier universitaire. Sélection aléatoire de 100 patients pédiatrique ayant subi une chirurgie cardiaque, orthopédique, plastique, gastro-intestinale ou neurochirurgie entre le 1^{er} janvier et le 31 mars 2017. Critères de conformité : médicament, doses (mg/kg) et horaires d'administration, durée de l'antibioprophylaxie.

Résultats : 98 dossiers ont été étudiés et 2 exclus pour non-respect des critères d'inclusion. Pour les 18 patients ne nécessitant pas d'antibioprophylaxie, aucune antibioprophylaxie n'a été faite (conformité 100 %). Une antibioprophylaxie était requise pour 80 patients; 71 en ont reçu une dont 70 avec le bon médicament. L'ensemble des doses utilisées (mg/kg) était conforme pour 46 % des patients (33/71). L'horaire de la première dose était conforme pour 45 % (32/71), non conforme pour 52 % (37/71). Une administration per-opératoire a été faite pour 16 patients sur les 21 en nécessitant et pour six sur les 50 n'en nécessitant pas. 53 patients ont reçu des administrations post-opératoires (requis pour 13, non requis pour 28, administrations tolérées pendant les 24 heures post-opératoires en chirurgie cardiaque pour 11). La conformité à tous les critères est de 23 % (23/98).

Conclusion : L'étude met en évidence un bas taux de conformité en raison de durées de prophylaxie trop longues et de doses non optimales. L'étude confirme la nécessité de revoir la pratique, une nouvelle feuille d'ordonnance pré-rédigée d'antibioprophylaxie chirurgicale sera implantée en 2018.

ÉVALUATION DU NIVEAU D'AISE DE PHARMACIENS GESTIONNAIRES EXPOSÉS À UNE SIMULATION PORTANT SUR LA VALIDATION D'ORDONNANCES

Claire Lambert de Cursay^{1,2}, candidate au Pharm.D., Denis Lebel², B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Exercer une profession dans le domaine de la santé s'accompagne de la nécessité de faire des choix. Les pharmaciens sont quotidiennement confrontés à des choix, mais nous disposons de peu d'information sur leur aise à les faire, notamment quand il existe peu d'éléments d'information ou que ces éléments ne sont pas raisonnables.

Objectif : Évaluer les variations d'aise d'une cohorte de pharmaciens gestionnaires vis-à-vis l'analyse d'ordonnances et la dispensation de médicaments.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude descriptive transversale. Un scénario de 11 étapes sur la validation d'ordonnances et la dispensation de médicaments a été créé. Pour chaque étape, de nouveaux éléments d'informations en ce qui concerne le coût du médicament, son efficacité et/ou son innocuité étaient proposés. Pour chaque étape, le répondant devait évaluer son niveau d'aise pour quatre dimensions (c.-à-d. efficacité du médicament, innocuité du médicament, coût du médicament, aise globale). Des statistiques descriptives ont été effectuées.

Résultats : 81 % des répondants (34/42) ont fourni des réponses exploitables. Les éléments d'information proposés dans la simulation ont permis de faire varier les niveaux d'aise pour les quatre dimensions (c.-à-d. efficacité : 3-100 % de répondants très à l'aise, innocuité : 6-94 %, coût : 0-100 %, aise globale : 3-94 %).

Conclusion : Les données recueillies mettent en évidence la capacité de faire varier le niveau d'aise des répondants à poser différentes actions liées à l'analyse d'ordonnances et la dispensation de médicaments. Cette étude permet de sensibiliser les pharmaciens gestionnaires au caractère raisonnable de leurs décisions.

CONNAISSANCES ET PERCEPTION DES RÉSIDENTS EN PHARMACIE ET PHARMACIENS HOSPITALIERS SUR LES INDICATEURS DE NOTORIÉTÉ

Éléonore Ferrand^{1,2}, candidate au Pharm.D., Denis Lebel², B.Pharm. M.Sc., FCSHP, Pascal Odou, Ph.D.³, Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

^{1,2}Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Faculté de pharmacie de Lille, Lille, France

Introduction : Il existe peu de données sur l'utilisation des indicateurs de notoriété en pharmacie.

Objectif : Évaluer les connaissances et les perceptions des pharmaciens hospitaliers sur les indicateurs de notoriété.

Méthodologie : Étude descriptive transversale. Un questionnaire de 16 questions a été élaboré sur SurveyMonkey. Les variables colligées incluent les caractéristiques des répondants, leur niveau de connaissances, leurs perceptions et leur intérêt à recevoir une formation. Les pharmaciens de la région du Nord de la France et du Québec et ont été invités par courriel.

Résultats : Un total de 401 répondants (100 en France -taux 30 %; 301 au Québec -taux de 41,6 %) ont participé. Une majorité n'a pas été impliquée dans un projet de recherche (60 %), a publié au moins un article (62 %) ou une affiche (79 %). Au total, 11 % n'avaient aucune connaissance sur les indicateurs et n'ont pas souhaité terminer l'enquête, contre 63 % qui n'avaient pas de connaissance, mais ont poursuivi et 26 % qui avaient déclaré certaines connaissances. Une minorité de répondants avait déjà utilisé un indicateur de notoriété incluant Impact Factor (29,0 %), nombre de citations (17,0 %), SIGAPS (5,9 %), H-Index (4,2 %), ResearchGate (4,2 %). Une minorité de répondants (19 à 27 %) peuvent identifier au moins une revue pharmaceutique comportant un Impact Factor. Seuls deux répondants ont installé Altmetric It. Une majorité (77 %) de répondants n'était pas en mesure de répondre aux dix énoncés sur les indicateurs.

Conclusion : Les pharmaciens hospitaliers ne connaissent pas les indicateurs de notoriété. Une formation sur les indicateurs de notoriété devrait être offerte à ces professionnels.

EXPOSITION ET PERCEPTION DES ÉTUDIANTS EN PHARMACIE ET PHARMACIENS À LA LÉGISLATION PHARMACEUTIQUE

Jordan Pelletier-Sarrazin^{1,2}, candidat au Pharm.D.,
Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

^{1,2}Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada,
²Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine,
Montréal (Québec) Canada

Introduction : Les étudiants en pharmacie et pharmaciens sont peu exposés aux décisions juridiques impliquant des pharmaciens. En 2014, l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique a lancé le blogue Législation et systèmes de soins – Pharmacie afin de les sensibiliser.

Objectif : Évaluer l'exposition et la perception des étudiants en pharmacie et pharmaciens à la législation pharmaceutique.

Méthodologie : Étude descriptive transversale. Un sondage en ligne a été envoyé aux étudiants en pharmacie (Pharm.D. et résidents de l'Université de Montréal) et pharmaciens par un envoi électronique de l'Ordre des pharmaciens du Québec en mars 2018. Nous avons colligé des variables concernant l'exposition aux sites juridiques canadiens et leur perception.

Résultats : Au total, 254 participants ont répondu (184 étudiants/22 résidents/46 pharmaciens). Le pourcentage de participants familiers aux sites variait de 7,9 % (20/253) pour la Société d'information juridique à 76,7 % (194/253) pour le volet Conseil de discipline et du rôle d'audience de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Au total 74,8 % (190/254) connaissaient le blogue Législation, 88,9 % (169/190) se considéraient mieux informés et plus intéressés par les décisions juridiques pharmaceutiques depuis sa parution et 85,2 % (161/189) étaient en accord qu'il favorisait la réflexion et contribuait à l'amélioration de leur pratique.

Conclusion : Après trois ans d'activité, le blogue Législation est un site juridique connu des étudiants en pharmacie et pharmaciens québécois. La grande majorité des utilisateurs se considéraient mieux informée sur les décisions juridiques entourant l'exercice de la pharmacie et affirmait qu'il suscitait la réflexion et a contribué à l'amélioration de leur pratique.

TARIFICATION À L'ACTIVITÉ : MISE AU POINT SUR LE SYSTÈME FRANÇAIS

Justine Burguière^{1,2}, candidate au Pharm.D, Pascal Paubel^{3,4}, Ph.D.,
Jean-François Bussièrès^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, FOPQ

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;
²Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine,
Montréal (Québec) Canada; ³Agence générale des équipements et produits
de santé, Assistance publique – Hôpitaux de Paris; ⁴Faculté de pharmacie de
Paris, Institut Droit et Santé, Inserm UMR S 1145, Université Paris Descartes,
Sorbonne Paris Cité, France

Introduction : La tarification à l'activité (aussi appelée T2A en France et financement axé sur les patients au Québec) représente le mode de financement majoritaire des hôpitaux publics français. Au Québec, l'implantation du financement axé sur les patients est en cours.

Objectif : Décrire les modalités d'application du financement axé sur les patients en France.

Méthodologie : Étude descriptive rétrospective. Recueil de données à partir d'une revue documentaire (2009-2018), d'une analyse de l'actualité et des enseignements donnés aux internes en pharmacie français sur le financement axé sur les patients.

Résultats : Dix-sept documents pertinents ont été sélectionnés. Le financement axé sur les patients marque la fin du financement par dotation globale. Les hôpitaux sont rémunérés majoritairement en fonction de leurs activités pour les secteurs de médecine, chirurgie et obstétrique (75 % du budget hospitalier en 2017). Le financement axé sur les patients inclut des tarifs par séjour et par prestation, des paiements en sus pour les molécules onéreuses/dispositifs médicaux implantables, un financement par dotation et des forfaits annuels. Après 14 ans de mise en place, le financement axé sur les patients est controversé et comporte plusieurs effets indésirables potentiels incluant l'augmentation d'activités ciblées, la sélection de patients, la segmentation des séjours, l'externalisation des soins et la diminution de la qualité des soins.

Conclusion : Après 14 années de recul, le financement axé sur les patients est remis en question en France. Dans le contexte actuel de restriction budgétaire, elle est contestée par les professionnels de santé. En 2018, le premier ministre français a annoncé une réforme globale du système de santé incluant la mise en place de nouveaux modèles de financement des hôpitaux. Il nous apparaît utile de s'intéresser à l'expérience française.

IMPLICATION DU PHARMACIEN CLINICIEN EN CENTRE D'HÉBERGEMENT ET DE SOINS DE LONGUE DURÉE (CHSLD)

Nouzha El Ouazzani¹, B.Pharm., M.Sc.,
Mathias Guénette-Gauthier², Pharm.D.

¹CHSLD Vigi Dollard-des-Ormeaux, Dollard-des-Ormeaux (Québec) Canada;
²CHSLD Vigi Mont-Royal, Ville Mont-Royal (Québec) Canada

Introduction : L'organisation des soins aux aînés suscite un intérêt au Québec. En 2016, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec a publié un mémoire sur les meilleures pratiques en centres d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD) proposant au ministère de la Santé et des Services sociaux des solutions liées à l'implication des pharmaciens en établissement dans l'optimisation de la pharmacothérapie des aînés.

Objectifs : Décrire les interventions de deux pharmaciens cliniciens sur des unités de soins en CHSLD à Vigi Santé.

Méthodologie : Étude descriptive des interventions de deux pharmaciens cliniciens, travaillant en moyenne 30 heures par semaine, sur des unités de soins en centres d'hébergement et de soins de longue durée. Étude de 26 semaines, du 1^{er} juillet au 31 décembre 2017 dans deux installations comprenant 433 résidents. Les interventions à l'admission et en cours d'hébergement ont été compilées et catégorisées selon les propositions de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. La compilation a été contre-vérifiée par chaque auteur afin d'assurer une homogénéité de la classification.

Résultats : Au total, 521 interventions ont été faites par les pharmaciens cliniciens. En pré-admission, 47 % étaient en lien avec le respect du formulaire thérapeutique. À l'admission, 30 % concernaient la prévention d'erreur médicamenteuse. En cours d'hébergement, 32 % des interventions étaient en lien avec le choix de la thérapie et l'indication à poursuivre celle-ci, 31,4 % en lien avec le mode d'administration des médicaments et 28,6 % en lien avec les effets indésirables et les interactions médicamenteuses.

Conclusion : Cette étude démontre que les pharmaciens cliniciens peuvent s'impliquer à diverses étapes du processus d'hébergement des résidents afin d'optimiser la thérapie médicamenteuse.

ÉLABORATION D'UN GUIDE D'ACCOMPAGNEMENT POUR LES STAGES EN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ À L'INTENTION DES ÉTUDIANTS DU PHARM.D.

Alexandra Khoury¹, candidate au Pharm.D.,
Ema Ferreira^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D.

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;
²CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Les étudiants et les cliniciens associés rapportent que les étudiants du Pharm.D. sont souvent moins bien préparés pour leurs stages en établissement de santé ce qui est une source de stress importante.

Objectif : Créer un guide pour les étudiants du Pharm.D. afin de mieux les préparer à leurs stages en établissement de santé.

Méthodologie : Un sondage en ligne a été envoyé aux étudiants ayant déjà fait au moins un stage en établissement de santé et aux cliniciens associés en établissement de santé afin de les questionner sur la préparation requise, les difficultés rencontrées, les compétences maîtrisées et les ressources documentaires recommandées.

Résultats : 92 étudiants ont répondu au sondage. Les étudiants investissent plus de 20 heures par stage pour faire des lectures, préparer leurs plans de soins et leurs activités. Leurs difficultés étaient le manque de connaissances et d'organisation. De plus, les attentes des cliniciens associés étaient souvent non clarifiées. Les cliniciens associés (n = 85) indiquent que les étudiants de 2^e année doivent être prêts à travailler pour combler le manque de connaissances et pour développer leurs compétences (proactivité, autonomie, démarche scientifique). Selon les cliniciens associés, les étudiants de 4^e année doivent consolider leurs connaissances et montrer plus de proactivité. Les étudiants et les cliniciens associés rapportent qu'il est important d'avoir de bonnes ressources documentaires.

Conclusion : Ce guide permettra aux étudiants du Pharm.D. de mieux se préparer pour les stages en établissement de santé et de favoriser la communication entre les étudiants et les cliniciens associés. Le guide sera mis à disposition de tous les étudiants sur la plateforme Studium.

PERCEPTIONS DU PROGRAMME DE DOCTORAT DE PREMIER CYCLE EN PHARMACIE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Nathalie Letarte^{1,3}, B.Pharm., M.Sc., DESG, BCOP, Isabelle Lafleur³, M.Sc., Gilles Leclerc², B.Pharm., Ph.D., Ema Ferreira^{3,4}, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D., FCSHP

¹Département de pharmacie – Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ²Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ³Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; ⁴Département de pharmacie – Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Introduction : Environ 190 étudiants terminent le doctorat de premier cycle en pharmacie (Pharm.D.) à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal à chaque année. En 2017, le programme a été évalué par le Conseil canadien de l'agrément des programmes en pharmacie.

Objectif : Décrire les perceptions des divers intervenants impliqués dans le Pharm.D., sur les objectifs et la structure du programme, les méthodes pédagogiques, le processus d'admission, les ressources, les compétences et la transition professionnelle.

Méthodologie : Dans le cadre de l'agrément, cinq sondages ont été envoyés par courriel via SurveyMonkey par le Bureau de la promotion de la qualité de l'Université de Montréal aux étudiants de première année, aux étudiants de 2^e, 3^e et 4^e année, aux enseignants, aux diplômés et aux cliniciens associés.

Résultats : Le nombre de répondants aux sondages : étudiants de première année (87,46 %), autres étudiants (260,45 %), enseignants (31,47 %), diplômés (90) et cliniciens associés (216,11 %). Les pistes majeures d'amélioration identifiées par tous les groupes d'intervenants sont variées : charge de travail élevée; moyens d'évaluation non adaptés (incluant les stages); soutien offert aux étudiants en difficulté méconnu et manque de formation sur la gestion de la pratique et des opérations. La préparation aux stages hospitaliers est également un enjeu.

Conclusion : Une réflexion sur le programme est en cours. Des changements sont à prévoir à court, moyen et long terme. Une collaboration avec les divers intervenants permettra une optimisation du programme. Un plan d'action pour évaluer le programme sera déposé par la Faculté de pharmacie en 2018.

ÉVALUATION DES COMPÉTENCES PROFESSIONNELLES À L'AIDE D'UN PORTFOLIO ÉLECTRONIQUE POUR LES PHARMACIENS RÉSIDENTS DU PROGRAMME DE MAÎTRISE EN PHARMACOTHÉRAPIE AVANCÉE

Julie Méthot^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.; Julie Fortier^{1,3}, B.Pharm., M.Sc.; Jean-Pierre Bernier^{1,3}, B.Pharm., M.Sc.

¹Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Département de pharmacie et centre de recherche - Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada; ³Département de pharmacie, CHU de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada

Introduction : À l'automne 2017, la maîtrise en pharmacothérapie avancée a augmenté de 48 à 60 crédits et a été développée en tant que programme professionnel axé sur les compétences à l'Université Laval. Le Pharm.D. a été implanté en 2011 et le modèle d'apprentissage comporte quatre phases. Les deux programmes s'articulent autour du développement de cinq compétences professionnelles.

Objectif : L'objectif est de partager le développement d'un cours dédié à l'évaluation des compétences professionnelles en utilisant un portfolio électronique pour les pharmaciens résidents en résidence hospitalière.

Méthodologie : Un cours a été élaboré dans le cadre du nouveau programme de résidence avec l'aide d'un conseiller pédagogique. À la fin de leur programme, les résidents doivent démontrer qu'ils ont atteint le niveau attendu en termes de compétences en utilisant un portfolio d'apprentissage électronique.

Résultats : Le nouveau programme est organisé par des unités de formation et devient la cinquième phase du modèle d'apprentissage. Des méthodes d'apprentissage diversifiées (apprentissage théorique, pratique, de simulation et professionnelle) sont incluses dans le cours. Les étudiants doivent construire leur portfolio électronique et déposer leurs réalisations durant leur programme. Le portfolio est structuré en fonction des cinq compétences. La démonstration pour atteindre le niveau attendu est faite sous forme de réflexion écrite, où les étudiants se réfèrent à leurs réalisations, appelées preuves. Les qualités professionnelles spécifiques au programme doivent être prises en compte dans leur auto-évaluation.

Conclusion : Le cours permet aux résidents de bâtir leur portfolio d'apprentissage électronique et de démontrer qu'ils ont atteint le niveau attendu pour chaque compétence.

MISE EN PLACE ET ÉVALUATION SOMMAIRE DE L'APPRÉCIATION D'UN PROGRAMME DE FORMATION PAR SIMULATION POUR LES RÉSIDENTS EN PHARMACIE DU CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL (CHUM)

Jeannie Medeiros Charbonneau¹, Pharm.D. M.Sc.; Rachel Therrien¹, B.Pharm. M.Sc., John Nguyen¹, B.Pharm. M.Sc., Alessandra Stortini¹, Pharm.D. M.Sc., Marie-Eve Grenier¹, B.Pharm. M.Sc., Pascaline Bernier¹, B.Pharm. M.Sc., Jean Morin¹, B.Pharm. M.Sc.

¹Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal (Québec) Canada

Introduction : La simulation clinique est une technique d'enseignement permettant de vivre une situation aiguë dans un milieu contrôlé et de recevoir une rétroaction par débriefing. Un programme de simulation en pharmacie au Centre hospitalier universitaire de Montréal a été mis en place.

Objectif : Décrire le processus d'un programme de simulation en pharmacie et évaluer l'expérience des résidents en pharmacie par un questionnaire d'appréciation.

Méthodologie : Les scénarios basés sur un référentiel de compétences établies ont été élaborés par les pharmaciens et/ou étudiants au Pharm.D. Chaque simulation de 15 minutes comportait des participants actifs et observateurs. Un questionnaire créé par l'Académie Centre hospitalier universitaire de Montréal a été rempli par chaque résident.

Résultats : Au total, six pharmaciens, trois infirmières, huit médecins, deux inhalothérapeutes et deux techniciens ont collaboré aux simulations. Dix-huit scénarios sur des sujets variés en soins aigus ont été créés et quinze simulations ont eu lieu de janvier et décembre 2017. Treize résidents ont participé aux simulations et 85 questionnaires ont été recensés. Selon les participants, la participation à une simulation pourrait améliorer la qualité des soins aux patients (85/85; 100 %), leur permettre d'appliquer leurs apprentissages (80/85; 94,1 %), augmenter leur niveau de confiance (82/85; 96,5 %) et leur sentiment de compétence (100 %).

Conclusion : Un programme de simulation en pharmacie a été implanté avec succès au Centre hospitalier universitaire de Montréal avec une excellente appréciation de la part des participants. Son impact sur la pratique professionnelle ainsi que sur les soins aux patients reste à être validé.

PROJETS D'EXPLORATION POUR LES ÉTUDIANTS EN PHARMACIE DE DERNIÈRE ANNÉE

Julie Méthot^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.; Michel Gagnon³, B.Sc., B.Pharm., DESS; Brigitte Laforest¹, B.Pharm., DESS; Jean Lefebvre¹, B.Pharm., Anne Dionne^{1,3}, B.Pharm., M.Sc.

¹Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Département de pharmacie et centre de recherche - Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada; ³Département de pharmacie, CHU de Québec-Université Laval, Hôpital du Saint-Sacrement, Québec (Québec) Canada

Introduction : En 2011, l'Université Laval a lancé un programme de premier cycle de doctorat en pharmacie (Pharm.D.) construit autour du développement de compétences professionnelles.

Objectif : Permettre aux étudiants de quatrième année de poursuivre leur réflexion sur l'exercice de la profession, selon la direction qu'ils souhaitent donner à leur vie professionnelle. L'expérience des trois premières cohortes sera partagée.

Méthodologie : Un cours a été développé avec l'aide d'un conseiller pédagogique. Les données des trois premières cohortes (2015 à 2017) ont été recueillies (nombre, types de projets et taux de réussite).

Résultats : Les étudiants doivent s'inscrire à deux cours du projet d'exploration (trois crédits chacun) aux sessions d'automne et d'hiver de leur dernière année. En automne, ils déterminent leur projet, trouvent un directeur, effectuent une revue de la littérature et proposent un plan de mise en œuvre du projet. En hiver, ils complètent le projet, rédigent un rapport et un résumé, présentent une affiche à la faculté et corrént leurs résultats avec leurs objectifs établis au début du projet. Depuis la mise en œuvre, les projets d'exploration ont été réalisés seuls ou en équipes de deux à quatre étudiants : 2015 (n = 85), 2016 (n = 65), 2017 (n = 60). Les étudiants ont terminé des projets de terrain (71 %), des essais (27 %) ou des projets de recherche (< 3 %).

Conclusion : Le projet d'exploration permet aux étudiants de développer leurs compétences en réalisant un projet de terrain, un essai ou un projet de recherche. Il contribue à la continuité des évaluations d'apprentissage.

UTILISATION DES SÉDATIFS ET ANTIPSYCHOTIQUES
EN MILIEU HOSPITALIER DANS LE CADRE DE L'APPROCHE ADAPTÉE
À LA PERSONNE ÂGÉE

Louise Papillon-Ferland¹, B.Pharm., M.Sc., Anne-Philippe Nault², candidate au Pharm.D., Chantal Guévremont¹, B.Pharm., M.Sc., Louise Mallet^{1,2}, B.Sc.Pharm., Pharm.D., BCGP, FESCP, FOPQ, André Bonnici¹, B.Pharm., M.Sc.

¹Centre Universitaire de Santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

²Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Introduction : L'approche adaptée à la personne âgée, programme dont l'implantation est exigée en milieu hospitalier, prône une gestion sécuritaire de la médication. Dans ce cadre, un usage judicieux des sédatifs/antipsychotiques est recommandé compte tenu de leurs risques associés.

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

Méthodologie : Une revue prospective des dossiers-patients d'une semaine par unité de soins a été réalisée en 2017-2018 afin d'identifier les ordonnances manuscrites ou pré-rédigées de sédatifs/antipsychotiques chez tous les patients âgés, chez les patients naïfs ainsi que leur indication et les doses initiales. Les patients aux soins palliatifs, intensifs et psychiatriques étaient exclus.

Résultats : Parmi 415 patients évalués, le pourcentage global de prescriptions de sédatifs était de 27,5 % et de 14,7 % pour les patients naïfs. Pour ces derniers, plus du quart des ordonnances étaient pré-rédigées et 53,5 % des doses initiales n'étaient pas adaptées. Le pourcentage global de prescriptions d'antipsychotiques était de 16,6 % et de 9,8 % pour les patients naïfs. L'indication n'était pas documentée dans la majorité des cas.

Conclusion : Cette revue d'utilisation des sédatifs/antipsychotiques au Centre universitaire de santé McGill a permis d'observer une proportion importante de patients âgés avec prescriptions de ces molécules et d'identifier des pistes de solution afin d'optimiser leur usage (telles la révision des ordonnances pré-rédigées et la rétroaction auprès des services médicaux).

Projet en partie réalisé dans le cadre d'un stage STOP (stage de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal) effectué au Centre Universitaire de santé McGill