Pharmactuel

Octobre 1986

Volume 19 numéro 5

Sommaire:

Éditorial:

La pharmacie à l'heure de la qualité 58

Information et développement:

Pharmacocinétique de la théophylline en pédiatrie (suite et fin) 59

Règle d'utilisation des médicaments 63

Le secrétariat vous informe:

Calendrier des activités 67

Parutions récentes 67

Babillard 68

La revue de la pratique pharmaceutique en établissement au Québec

La pharmacie à l'heure de la qualité.

par: Lise Lamothe

L'année 1986 pourrait être surnommée l'année de la qualité. Tout prend une couleur et une saveur de qualité dans un processus de recherche de l'excellence.

Depuis le mois de janvier 1986, le Conseil Canadien de l'Agrément rend obligatoire l'application d'un programme d'appréciation de la qualité dans les centres hospitaliers. Les départements de pharmacie se doivent de participer à cette démarche, mais comment faire? À quoi doit-on s'attaquer en premier? Lors de son dernier congrès, notre association participait à la réflexion en faisant de la qualité son thème principal. De plus, le conseil d'administration formait cette année un nouveau comité dont les membres sont chargés de rechercher des mécanismes d'appréciation de la qualité susceptibles d'aider les pharmaciens dans leur démarche.

OBJECTIF: EFFICIENCE

Sur une base historique, la seule motivation pour mesurer la qualité était la recherche d'un idéal. Aussi la qualité était-elle considérée comme un facteur de coût parce qu'elle était mesurée en fonction de normes optimales. Les motifs qui nous animent présentement sont d'ordre imminemment plus pratiques. Les contraintes budgétaires des dernières années nous forcent à davantage nous préoccuper de l'efficience de nos services. Ceux-ci sont-ils utiles, appropriés et rendus de la meilleure façon possible?

REDÉFINIR LA QUALITÉ

Ce nouveau cadre d'analyse complique la mesure de la qualité parce qu'elle est plus difficile à définir. Une chose a, en fait, de la qualité si elle répond aux objectifs qu'on lui a fixés ou aux attentes qu'on en espère.

La première tâche, donc, qui doit mobiliser les pharmaciens, est de faire le point sur l'ensemble des activités du département; tant juger de leur pertinence que de la façon dont on les exécute. De là, les pharmaciens d'un même département peuvent s'entendre sur les objectifs à court et à moyen terme auxquels peut tendre, de façon réaliste, le département. Il faut cependant se méfier car la multiplication des objectifs rend leur atteinte plus difficile. Des objectifs multiples peuvent même entrer en conflit entre eux; il importe donc de les hiérarchiser, d'étudier leurs interrelations et de les bien faire connaître de tous.

MESURER LA QUALITÉ

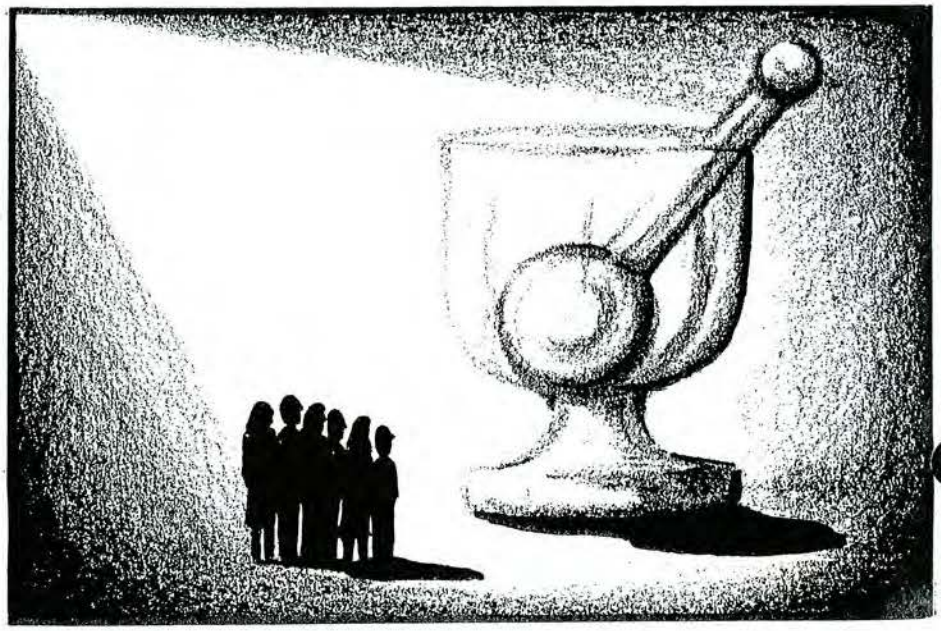
Quels mécanismes d'évaluation devrait-on adopter? Les pharmaciens doivent se mettre d'accord sur la nécessaire quantification des objectifs à mesurer. Sinon, comment pourrons-nous comparer nos divers stades d'évolution? Les objectifs fixés doivent être associés à des indicateurs de performance ou de réalisation. Un indicateur peut être défini comme un ensemble d'éléments concrets pouvant donner une idée de l'atteinte d'un objectif. Pour chaque caractéristique, il faut forcément plusieurs indicateurs afin de bien cerner la complexité d'un objectif, tel que la transmission d'information.

OUTILS DE MESURE

Les pharmaciens disposent déjà d'outils de mesure. Nous pouvons contrôler la qualité des produits, stériles et non-stériles, que nous préparons; nous pouvons évaluer le taux et les causes des erreurs de médication qui peuvent se glisser; nous pouvons aussi évaluer certains aspects de notre travail en terme de productivité. D'autres aspects cependant, demeurent difficiles à évaluer. Santé et Bien-Être Canada a publié récemment une première partie d'un document qui se veut un système de mesure du travail en pharmacie et qui s'intéresse à ces aspects difficilement quantifiables de notre pratique soient les conseils aux patients et l'histoire médicamenteuse. Nous pouvons certainement nous en inspirer.

CONSTANCE ET RIGUEUR

Ainsi, nous voyons que dans une approche rationnelle du contrôle de la qualité, les pharmaciens disposent déjà de plusieurs outils bien que d'autres soient encore à développer. Il ne faut cependant jamais oublier que l'essentiel sera toujours de les utiliser avec constance, et rigueur.



Pharmacocinétique de la théophylline en pédiatrie

par: Diane Larocque, pharmacienne
Sylvie Legault, pharmacienne
Hôpital Sainte-Justine

Dans le numéro précédent de Pharmactuel, nous vous avions présenté la première partie de cet article, traitant du monitoring de la théophyline en pédiatrie. Voici donc la dernière partie concluant ce sujet.

SELS DE THÉOPHYLLINE

Tableau 4

Sels	% de théophylline
Théophylline base, N.F.	100
Aminophylline	80
Oxtriphylline	64
Théophylline sodium glycinate	50
Théophylline calcium salicylate	48

MODÈLE PHARMACOCINÉTIQUE

La théophylline suit une pharmacocinétique bicompartimentale. Puisque sa phase de distribution (α) est rapide (environ 7 minutes) et qu'elle est suivie d'une phase d'élimination (β), nous pouvons nous servir d'un modèle unicompartimental pour les calculs pharmacocinétiques. De plus, les modèles développés dans ce texte sont adaptés à une cinétique linéaire.

2 VOIES D'ADMINISTRATION ET DOSES

Toutes les vitesses de perfusion et les doses mentionnées dans cette partie représentent des doses initiales. Les posologies doivent être ajustées selon l'état clinique du patient et les résultats pharmacocinétiques.

Dans l'asthme

1. Infusion continue

a) Dose d'attaque

- Si aucune dose de théophylline reçue dans les derniers 6 heures (courte action) ou 10-12 heures (longue action). → Donner en infusion de 20 min., 5 mg/kg de théophylline ou 6 mg/kg d'aminophylline
- Si a reçu dose de théophylline au préalable: Donner en infusion de 20 minutes; 2,5 mg/kg de théophylline ou 3 mg/kg d'aminophylline

b) Vitesse de perfusion

Tableau 5

Population	Âge	mg/kg/hre (en théophylline)	mg/kg/hre (en aminophylline)
Bébés	6-52 sem.	0,008 (âge en sem.) + 0,21	théoph./0,8
Enfants	1-9 ans	0,8	1,0
	9-12 ans	0,7	0,875
Adolescents			
fumeurs	12-16 ans	0,7	0,875
non-fumeurs	12-16 ans	0,5	0,625
Adultes			
fumeurs	16-50 ans	0,7	0,875
non-fumeurs	16 ans et +	0,4	0,5
Insuffisants cardiaques, hépatiques ou cor-pulmonales	16 ans et +	0,2	0,25

2. Infusion intra-veineuse intermittente

On administre la dose suivante:
5 mg/kg/dose de théophylline sur une période de 20 minutes
6 mg/kg en aminophylline aux 6 heures

3. Voie orale

Voici les doses orales chroniques habituellement recommandées (*en théophylline*):

Tableau 6

Population	Âge	Dose initiale (mg/kg/jour)	Dose de maintien (mg/kg/jour)
Nourrissons	6-52 sem.	0,2 (âge en sem.) + 5,0	0,3 (âge en sem.) + 8
Enfants	1-9 ans	16	20-24
	9-12 ans	16	18-20
Adolescents	12-16 ans	16 ou 400 mg/jour (le + petit des deux)	18
Adultes	16 ans et +	10 ou 400 mg/jour (le + petit des deux)	13 mg/kg/jour qs un max. de 900 mg/jour

Dans l'apnée — bradycardie

Ces doses visent une concentration plasmatique d'environ 10 mg/l.

Tableau 7

	Théophylline (mg/kg/dose)	Aminophylline (mg/kg/dose)
Dose d'attaque	5.0	6.25
Dose de maintien	0.88-1.6	1.1-2.0

*Doses de maintien sont administrées aux 8 heures.

3 PHARMACOCINÉTIQUE DE LA THÉOPHYLLINE ADMINISTRÉE PAR INFUSION INTERMITTENTE

L'infusion intermittente de la théophylline est fréquemment utilisée en pédiatrie surtout chez les patients dont la crise d'asthme est peu sévère. Ces patients nécessitent rarement des dosages car on obtient un contrôle rapide de la crise. Par contre si une étude pharmacocinétique est demandée, la méthode suivante permet d'intervenir rapidement. La pharmacocinétique peut aussi jouer un rôle important dans cette méthode d'administration.

Le modèle choisi permet de prédire les concentrations à l'état d'équilibre avant d'atteindre celui-ci. C'est l'avantage de cette méthode car celle-ci nous permet d'intervenir rapidement.

Les prélèvements seront effectués immédiatement après l'administration de la première dose soient:

t_1: 1 heure après le début de l'infusion de 20 minutes
t_2: soit 6 heures juste avant la dose suivante

1° $$Kel = \frac{-(\ln Cp_2 - \ln Cp_1)}{t_2 - t_1}$$

2° $$t^1/_2 = \frac{0{,}693}{Kel}$$

3° Cp max vraie et Cp min vraie

$$Cp_x = Cp_y\, e^{-Kel\,(t_x - t_y)}$$

P.S. Formule générale, non applicable telle quelle, doit être adaptée selon le cas (voir lexique)

4° Volume de distribution

$$Vd = \frac{dose\,(1 - e^{-kel\ t'})}{kel\,(t')\,C_1\,max}$$

5° Calcul du C_{ss} max et C_{ss} min à prévoir

$$C_{ss}\,max = \frac{dose\,(1 - e^{-kel\ t'})}{kel\,(t')\,(Vd)\,(1 - e^{-kel\ T})}$$

$$C_{ss}\,min = \frac{dose\,(e^{kel\ t'} - 1)}{kel\,(Vd)\,(t')\,(e^{kel\ T} - 1)}$$

6° Calcul de la dose et de l'intervalle posologique idéal

$$T = \frac{-1}{kel} \ln \left[\frac{C_{ss}\,min}{C_{ss}\,max} \right] + t'$$

$$dose = \frac{C_{ss}\,max\,(kel)\,(t')\,(Vd)\,(1 - e^{-kel\ T})}{(1 - e^{-kel\ t'})}$$

7° Avec la dose et l'intervalle posologique choisi, on calcule le C_{ss} max et le C_{ss} min à prévoir

$$C_{ss}\,max = \frac{dose\,(1 - e^{-kel\ t'})}{kel\,(t')\,(Vd)\,(1 - e^{-kel\ T})}$$

$$C_{ss}\,min = \frac{dose\,(e^{kel\ t'} - 1)}{kel\,(Vd)\,(t')\,(e^{kel\ T} - 1)}$$

NOTE 1: Les prélèvements peuvent s'effectuer après n'importe quelle dose à l'état de non-équilibre. La formule générale est:

$$Vd = \frac{dose\,(1 - e^{-kel\ t'})}{(kel)\,(t')\,(C^n\,max)} \left[\frac{1 - e^{-n\,kel\ T}}{1 - e^{-kel\ T}} \right]$$

NOTE 2: Si les prélèvements sont effectués à l'état d'équilibre, la formule pour calculer le Vd est:

$$Vd = \frac{dose\,(1 - e^{-kel\ t'})}{kel\,(t')\,(C_{ss}\,max - C_{ss}\,min\,e^{-kel\ t'})}$$

4 PHARMACOCINÉTIQUE DE LA THÉOPHYLLINE ADMINISTRÉE PAR INFUSION CONTINUE

La perfusion continue de théophylline intraveineuse débute immédiatement après l'administration d'une dose de charge. Cette méthode d'administration permet de maintenir des concentrations sériques plus soutenues.

La méthode pharmacocinétique utilisée sera celle développée par Vozeh et al. et par Chiou et al. Cette méthode permet à partir de 2 prélèvements de calculer la clairance et ainsi de prédire le C_{ss} assez tôt dans le temps pour permettre une intervention rapide s'il y a lieu. Un bon degré de corrélation a été obtenu entre les valeurs prédites et les valeurs réelles. Si l'on veut un bon degré de prédiction, les deux facteurs suivants doivent être respectés:

1. Vitesse de perfusion constante depuis le début ou pour une période d'environ 8 heures.
2. $\Delta\,t\,(t_2 - t_1) = 0{,}5$ à $1\ t^1/_2$

Les prélèvements s'effectuent aux heures suivantes:

a) *si un bolus a été administré*
t_1 = 1 heure après début de la perfusion
t_2 = 6 heures après début de la perfusion (enfants, adultes fumeurs)
8 heures après début de la perfusion (adultes non-fumeurs)

b) *si aucun bolus administré*
t_1 = 2-3 heures après début de la perfusion
t_2 = 10-12 heures après début de la perfusion

Équations utilisées

1° $$Cl = \frac{2\,ko}{Cp_1 + Cp_2} + \frac{2\,Vd\,(Cp_1 - Cp_2)}{(Cp_1 + Cp_2)\,(t_2 - t_1)}$$

2° $$C_{ss}\ \text{prévue} = \frac{ko}{Cl}$$

3° $$kel = \frac{Cl}{Vd}$$

4° Ajustement de la vitesse de perfusion pour avoir un C_{ss} désirée
$ko = C_{ss}$ désirée $\times$ Cl

5° Si on veut connaître la concentration à un temps « t_3 »

$$C_3 = \frac{ko - (ko - kel\,Vd\,Cp_2)\,e^{-kel\,(t_3 - t_2)}}{kel\,Vd}$$

6° Temps d'arrêt de la perfusion lorsque le patient est en zone toxique (C_3)

$$t = \frac{\ln Cp_3 - \ln Cp \text{ désirée}}{kel}$$

7° Si le patient a un C_{ss} qui est sous-thérapeutique, on calcule un nouveau ko (voir point 4°) et on administre un nouveau bolus

$$D \text{ charge} = (Cp \text{ désirée} - Cp_3) \times Vd$$

Avec cette méthode, on doit assumer:

— *un modèle unicompartimental*
— *une cinétique linéaire*
— *un volume de distribution (= 0,5 l/kg)*

5 PHARMACOCINÉTIQUE DE LA THÉOPHYLLINE ADMINISTRÉE PAR VOIE ORALE

Plusieurs formulations pharmaceutiques sont disponibles sur le marché. L'aspect chronique de l'asthme demande que la formulation choisie puisse s'adapter le mieux possible aux besoins du patient afin d'obtenir le meilleur contrôle possible tout en évitant les effets toxiques.

Préparations à courte action

1. Généralités

Il y a une absorption rapide et complète de la théophylline à partir des formes liquides et des comprimés non-enrobés à courte action sur une période d'environ 30 minutes à 2 heures. Il n'y a pas de différence clinique importante entre les vitesses d'absorption des préparations à courte action. Elles sont donc interchangeables. Il est préférable d'éviter les préparations contenant un taux élevé d'alcool.

Avec les préparations à libération rapide, on obtient de grandes variations des concentrations sériques. On observe donc des variations dans les réponses cliniques surtout à la fin de l'intervalle posologique où l'on obtient un Cp min trop faible. Il y a donc trois possibilités:

1. *Augmenter la dose (impossible dans certains cas car on obtiendrait un Cp max trop élevé).*
2. *Diminuer l'intervalle posologique (à éviter car il y aurait diminution de la compliance).*
3. *Changer pour une préparation de théophylline à longue action (de choix).*

Un autre problème rencontré avec les préparations à courte action, c'est l'administration Q.I.D. chez les jeunes enfants plutôt qu'aux 6 heures par les parents. Ce qui produit alors une augmentation du nombre de crises durant la nuit. L'idéal dans ces cas est de passer à la théophylline à longue action.

Les préparations de théophylline à courte action sont moins utilisées en pédiatrie depuis l'apparition sur le marché de certaines préparations à longue action disponibles sous forme de capsules contenant des granules à action prolongée (Somophylline-12®). On peut administrer ces préparations à de jeunes enfants incapables d'avaler des comprimés. On peut ouvrir les capsules et mélanger le contenu avec un peu de purée de fruits. Les granules conservent leur propriété d'action prolongée à la condition qu'elles ne soient pas croquées ou écrasées comme avec toutes autres préparations à longue action.

Par contre, les préparations à courte action demeurent utiles si:

1. *Non-utilisation chronique (ex. première crise).*
2. *Si le patient est très jeune et nécessite de petites doses (emploi de la solution orale).*
3. *Crises espacées et brèves.*

2. Équations pour p.o. courte action

Les prélèvements sanguins doivent être effectués, en général à l'état d'équilibre soit environ 48 heures après la première dose (24 à 72 heures selon la $t^1/_2$).

Les prélèvements doivent être faits 2 heures post-dose (pic) et juste avant la dose suivante (nadir). Il ne faut pas oublier que puisqu'on assume une absorption instantanée (Ka > Kel), il y aura une surestimation du Cp max et une sous-estimation du Cp min.

Les équations pharmacocinétiques suivantes sont utilisées lorsque les prélèvements sont faits à l'état d'équilibre:

1° $$Kel = \frac{-(\ln Cp_2 - \ln Cp_1)}{t_2 - t_1}$$

2° $$t^1/_2 = \frac{0{,}693}{Kel}$$

3° En assumant que le Cp_1 à 2 heures post-dose équivaut au C_{ss} max:

$$Vd = \frac{F\ Dm}{C_{ss} \max (1 - e^{-Kel\ T})}$$

4° C_{ss} min = Cp_2 (prélèvement pré-dose)

5° $Cl = Kel \times Vd$

6° Pour un C_{ss} max désiré:

$$F\ Dm = C_{ss} \max \times Vd \times (1 - e^{-Kel\ T})$$

7° $C_{ss} \min = C_{ss} \max \times e^{-Kel\ T}$

8e Pour un $\bar{C}_{ss}$ désirée:

$$F\ Dm = \bar{C}_{ss} \times Cl$$

N.B. Si les prélèvements ne sont pas effectués à l'état d'équilibre, nous pouvons appliquer les équations utilisées pour l'infusion intermittente en assumant que Ka > 10 Kel, comme mentionné un peu plus haut.

Préparations à longue action

Les préparations à libération lente sont de plus en plus nombreuses sur le marché. Elles permettent de plus petites variations entre le Cp max et le Cp min et un intervalle posologique plus long. Ces caractéristiques peuvent être réalisées si la vitesse d'absorption est suffisamment lente (Ka < Kel). Idéalement, l'absorption devrait être constante puisque la formulation est préparée pour suivre un modèle d'absorption d'ordre zéro imitant une perfusion intraveineuse continue. Cependant, la vitesse et le taux d'absorption varient entre les différentes formulations à libération lente.

Plusieurs facteurs affectent les concentrations maximums et minimums soient: la vitesse d'absorption, la vitesse d'élimination et l'intervalle posologique. Les différences de vitesse d'absorption de ces préparations affecteront peu les réponses cliniques des patients éliminant lentement. Par contre, chez ceux qui éliminent rapidement, l'intervalle posologique peut influencer les variations sériques. Lorsque le patient élimine rapidement, il y a une plus grande variation entre les Cp max et les Cp min. Ainsi si l'intervalle posologique est de 12 heures, ces patients seront pendant une certaine période de temps sous-thérapeutique. L'intervalle posologique doit-être de 8 heures en gardant la même dose quotidienne chez ces patients.

Les nouvelles formulations de préparations de théophylline à action prolongée permettent d'effectuer des ajustements efficaces de la posologie chez les enfants.

En résumé, la théophylline à action prolongée peut-être utilisée si:

1. ***Utilisation chronique.***
2. ***Patient symptomatique à la fin de l'intervalle posologique avec préparation à courte action.***
3. ***Problème de compliance.***
4. ***Élimination rapide.***

On doit attendre 72 heures après le début de la thérapie avant d'effectuer les prélèvements qui sont faits 4 à 6 heures post-dose ($\bar{C}_{ss}$) et juste avant la prise de la dose suivante (nadir). On peut se servir des équations pharmacocinétiques pour les ajustements. L'estimation des valeurs pharmacocinétiques peut guider les ajustements. Il faut cependant être prudent car les concentrations sériques ne peuvent être prédites avec un bon degré de corrélation. Voici l'équation dont on peut se servir.

$$\bar{C}_{ss} = \frac{F\ Dm}{T\ Cl}$$

N.B. Kel ne peut pas être déterminé à partir de 2 prélèvements suite à l'administration d'une préparation à action prolongée. Par contre, on peut se servir de la constance d'élimination d'un patient déterminé suite à une pharmacocinétique I.V. ou P.O. à courte action, pour avoir une approximation de la clairance de ce même patient.

6 PASSAGE DE LA VOIE I.V. À P.O.

Le passage de la voie intraveineuse à la voie orale s'effectue sans problème si la phase aigue de la crise est bien contrôlée par voie I.V. La même dose quotidienne en théophylline est administrée par voie orale aux intervalles posologiques adéquats.

Après cessation d'un traitement I.V., on débute un traitement de maintien avec la théophylline orale afin de garder des taux sériques se situant dans l'index thérapeutique. Voici différentes façons de débuter les traitements de maintien:

1. Avec les préparations à longue action

• Immédiatement après la cessation de l'infusion continue ou intermittente (de choix).

• Si l'infusion intermittente ou continue a été cessée depuis quelques heures, on peut donner une théophylline à courte action puis débuter une préparation à longue action. La dose de la préparation à courte action doit être ajustée selon le nombre d'heure écoulées depuis la cessation de l'infusion continue ou intermittente.

2. Avec les préparations à courte action

• Attendre 3 à 4 heures après la cessation de l'infusion continue ou intermittente avant de débuter le traitement oral avec les préparations à action rapide.

De toute façon, après un changement de voie d'administration ou de dose, il est recommandé d'effectuer des prélèvements sanguins de contrôle. Certains facteurs peuvent modifier les concentrations sériques prévues:

- Mauvaise absorption des préparations à longue action. Exemple: Somophylline-12®.
- Intolérance aux préparations. Exemple: Cholédyl® liquide.

Il est important de respecter les conditions concernant les prélèvements à effectuer lors d'un traitement oral à courte ou longue action:

- État d'équilibre atteint.
- Pas de doses omises dans les 72 heures précédentes.
- Pas de doses supplémentaires.
- Intervalles posologiques réguliers.

On peut se référer au tableau 6 des doses orales chroniques pour comparer la dose choisie.

7 INTERPRÉTATIONS ET INTERVENTIONS AVEC LES RÉSULTATS DES CALCULS PHARMACOCINÉTIQUES

Plusieurs facteurs pathologiques et physiologiques affectent la pharmacocinétique de la théophylline. De plus, on assume certains principes avec les modèles pharmacocinétiques employés: modèle unicompartimental, pharmacocinétique linéaire, Vd (quelquefois), C_{ss} max à 2 heures post-dose (voie orale à courte action), etc.

Il faut donc être conscient que les valeurs obtenues peuvent être faussées par divers facteurs. Ainsi lorsque par la méthode de Chiou, on calcule une dose pour un Cp désiré qui se situe entre les deux concentrations plasmatiques mesurées, il n'y a pas de problème. Mais si la concentration plasmatique désirée se situe à l'extérieur de l'intervalle des deux concentrations plasmatiques mesurées, à ce moment un ajustement délicat de la dose est suggéré. Dans les interventions cliniques, on doit également tenir compte de la tolérance du patient vis-à-vis la médication. Comme exemple, on peut citer les enfants fortement agités suite à une concentration plasmatique trop élevée de théophylline. On doit viser des taux sériques efficaces pour contrôler l'asthme mais sans affecter si possible le comportement des enfants. Par conséquent, il est toujours préférable d'utiliser la prudence et son jugement dans les interventions cliniques.

Les valeurs ci-dessous peuvent nous servir de point de repère dans les ajustements. Si le pic se situe:

entre 10-20 mg/l:
— maintenir la dose si bien tolérée
— faire les contrôles appropriés

entre 20-25 mg/l:
— diminuer la dose de 10%

entre 25-30 mg/l:
— omettre la prochaine dose
— diminuer les doses subséquentes de 25%

supérieur à 30 mg/l:
— omettre les deux prochaines doses
— diminuer les doses subséquentes de 50%

entre 7,5 et 10 mg/l:
— augmenter la dose de 25% si tolérée et si cliniquement indiquée

inférieur à 7,5 mg/l:
— augmenter la dose de 50%

Il est très important de refaire des théophyllinémies après tout changement de dose.

CONCLUSION

L'implication d'un pharmacien dans un programme de pharmacocinétique de la théophylline en milieu hospitalier est devenue essentielle afin d'améliorer le traitement des patients. Le pharmacien peut intervenir au niveau des doses à administrer, aux prélèvements à effectuer et à l'interprétation de ceux-ci ainsi qu'au niveau de la thérapie globale du patient.

Pour qu'un service de pharmacocinétique soit efficace, il est important de bien connaître la cinétique de la théophylline et les facteurs affectant ou limitant son utilisation. Il faut bien sûr savoir analyser les résultats et utiliser son jugement afin de bien guider les ajustements posologiques en fonction de l'état clinique du patient.

Un service de pharmacocinétique en milieu hospitalier peut apporter des avantages car il permet un « monitoring » plus rigoureux des médicaments ayant un faible index thérapeutique comme la théophylline.

*

* LEXIQUE

Signification des symboles compris dans les équations pharmacocinétiques.

t_1, t_2:	temps des prélèvements (heures)
Kel:	constante d'élimination (heures^{-1})
Cp_1, Cp_2:	concentration plasmatiques au temps t_1 et t_2 (mg/l)
$t^1/_2$:	temps de demi-vie (heures)
Vd:	volume de distribution (litres)
dose:	dose (mg)
t':	durée de l'infusion (heures)
T:	intervalle posologique (heures)
C_{ss} min et C_{ss} max:	concentration plasmatique minimale et maximale à l'état d'équilibre
Cl:	clairance (litr/heure)
F:	facteur de biodisponibilité
$\bar{C}_{ss}$:	concentration plasmatique moyenne à l'équilibre
Cp_x:	Cp max vrai ou Cp min vrai
Cp_y:	Cp_1 au Cp_2
t_x-t_y:	temps d'extrapolation correspondant au Cp max vrai au Cp min vrai

APES

Pharmactuel:

La revue de la pratique pharmaceutique en établissement au Québec

Dépôt légal
Bibliothèque Nationale du Québec

Rédaction:

Rédacteur en chef:
Richard Vallières

Rédacteurs associés:
Lise Allaire
Carole Desmarais
Pierre Ducharme
Lise Lamothe

Secrétariat:
Manon Leduc

Conception graphique:
Hélène Gagnon

Composition:
Photocomposition Dubord Inc.

Imprimerie:
Gibraltar Inc.

Cette revue est l'organe officiel de l'APES, 50, boul. Crémazie ouest, bureau 505, Montréal, Qué., H2P 2T2

Toute correspondance doit parvenir à cette adresse à l'attention du comité des communications.

Règles d'utilisation des MÉDICAMENTS

Résumé de la conférence présentée dans le cadre du congrès de l'APES, avril 1986; par: Patricia Lefebvre, B. Sc. Pharm, DPH

L'appréciation de la qualité est sans doute le sujet d'actualité de la pharmacie hospitalière. Ce concept d'appréciation de la qualité est vaste et englobe les différents programmes offerts par le département de pharmacie c'est-à-dire, gestion, distribution, services cliniques. Lors de cet exposé, une place *PRIORITAIRE* sera accordée aux services pharmaceutiques orientés vers le patient ou services cliniques.

De plus en plus, la pharmacie clinique vise l'amélioration de la qualité des soins aux patients. Devant l'implication grandissante du pharmacien au sein des équipes médicales, il s'avère primordial de définir son rôle et de maximiser son impact dans ses fonctions cliniques de pharmacovigilance.

Au centre hospitalier Général de Montréal, un pharmacien visite, sur une base hebdomadaire, cinq (5) unités de soins — 1 unité de soins intensifs médicaux, 3 unités de médecine interne et 1 unité de chirurgie. De plus, il coordonne le programme de réactions adverses aux médicaments.

IMPLICATION DU PHARMACIEN SUR L'UNITÉ DE SOINS

Le service de revue thérapeutique a pour but d'identifier, de prévenir et de résoudre les problèmes reliés à la thérapie médicamenteuse, ainsi que de favoriser une utilisation rationnelle des médicaments.

Les tâches principales du pharmacien consistent à:

- *Créer un dossier pharmacologique*
- *Consulter le dossier médical*
- *Critiquer la thérapie médicamenteuse*
- *Communiquer ses recommandations à l'équipe médicale.*

- **Créer le dossier pharmacologique.** (Tableau 1)

Identification du patient.

Consultation du *Kardex*: médicaments administrés au patient sur une base régulière au besoin ou stat.
date du début et fin de traitement.

- **Consulter le dossier médical.**

Notes d'évolution: raison de l'admission, plan de traitement, consultation(s), opinions des différents intervenants, effets secondaires à la thérapie, réaction adverse médicamenteuse.

Analyses et examens pertinents au monitoring de la thérapie.

- **Critiquer la thérapie médicamenteuse.**

Analyse du profil pharmacologique.

- Évaluation du choix du médicament > pathologie, contre-indication(s)
- Évaluation de la dose, la voie d'administration, horaire d'administration et durée de traitement.
- Détection de duplication thérapeutique inappropriée
- Détection d'intéractions médicamenteuses cliniquement significatives
- Détection d'allergies ou risque potentiel de RAM
- Détection d'effets secondaires
- Détection de problèmes particuliers reliés à l'administration parentérale du médicament (préparation, stabilité, incompatibilité, vitesse d'administration)
- Évaluation de l'utilisation appropriée des dosages sanguins.

Identification des patients nécessitant une surveillance particulière en cours de traitement. (> suivi quotidien)

- Situation clinique nécessitant un ajustement de traitement médicamenteux (insuffisance cardiaque, hépatique, ou rénale)
- Patient recevant un médicament à faible index thérapeutique
- Intéraction médicamenteuse potentiellement dangereuse
- Réponse thérapeutique inadéquate
- Patient sur protocole > Médicament d'investigation
- Apparition d'une RAM en cours de traitement

- **Communiquer les recommandations**

Le pharmacien participe à la rencontre hebdomadaire de l'équipe multidisciplinaire qui se compose de: résident en charge de l'unité, infirmièr(e)-chef, physiothérapeute, diététiste et travailleur social. La présence des différents intervenants permet de connaître chaque patient avec ses limitations et de recommander un traitement médicamenteux adapté aux besoins de chaque individu.

Lors de cette réunion, le pharmacien revise et évalue la thérapie médicamenteuse de chaque patient. Il émet ses suggestions et s'informe également du suivi des recommandations de la semaine précédente.

De plus, la présence du pharmacien favorise les contacts avec le personnel médical et infirmier et conséquemment encourage la demande d'autres services cliniques. Ainsi, on fera appel à ses connaissances pour:

- Conseiller le personnel médical et infirmier ainsi que les patients en ce qui concerne les différents aspects du médicament.
- Participer à l'enseignement médical et infirmier.
- Documenter l'histoire médicamenteuse de certains patients.
- Documenter les réactions adverses médicamenteuses (Tableau 2)

et tout autre tâche exigeant une expertise sur les médicaments.

CONCLUSION.

Le rôle du pharmacien 'clinicien' est limité uniquement par son intérêt scientifique et son désir d'implication.
De par son expertise, il apporte une contribution unique au sein de l'équipe multidisciplinaire et participe activement à l'amélioration de la qualité des soins aux patients.

Références disponibles sur demande.

LECTURES SUGGÉRÉES:

- SMITH WE, *Clinical pharmacy in the 1980s*. Am J Hosp Pharm. 1983; 40: 223-9.
- Anon. ASHP *guidelines for implementing and obtaining compensation for clinical services by pharmacists*. Am J HOSP PHARM 1985; 42:1581-82.
- Comer JB. *Documenting pharmacist's interventions*. AM J HOSP PHARM. 1985; 42:625-6.
- Mahata MC. *The role of the clinical pharmacist: need and priority*. DICP 1983; 17:751-52.

TABLEAU 1

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE
C.H. GÉNÉRAL DE MONTRÉAL

DATE:
UNITÉ DE SOINS:
RÉSIDENT:
INFIRMIÈRE-CHEF:

REVUE D'UTILISATION DES MÉDICAMENTS
DOSSIER PHARMACOLOGIQUE

NOM: NUMÉRO DE DOSSIER: NO. CHAMBRE:
ÂGE: SEXE: POIDS: TAILLE: SURF. CORP:
DIAGNOSTIC: PATHOLOGIES CONJOINTES:
ALLERGIES: RÉACTION ADVERSE ANTÉRIEURE:
HABITUDES: (R_X, date:)
Diete:
Alcool:
Cigarette:

MÉDICAMENTS	MONITORING

ANTIBIOTHÉRAPIE

INFECTION CONFIRMÉE: ANTIBIOGRAMME: OUI NON
INFECTION PROBABLE: MICROORGANISME EN CAUSE:
PROPHYLAXIE: ANTIBIOTIQUE DE CHOIX:
THÉRAPIE: ALTERNATIF:
DURÉE DE TRAITEMENT:

INTERVENTIONS: RECOMMANDATION SUIVIE: OUI NON

RÉFÉRENCES SI NÉCESSAIRES: PHARMACIEN: _____

TABLEAU 2

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

.H. GENERAL DE MONTRÉAL

A.H.F.S.: _____

ADR: _____

REPORT OF AN ADVERSE REACTION OR EVENT SUSPECTED
DUE TO DRUGS, VACCINES, COSMETICS OR FOOD PRODUCTS.

DATE OF REPORT: _____ (YY-MM-DD)

1.0 PATIENT PROFILE

Name: _____ MRN: _____ Ward: _____

Age: _____ Sex: M ( ) F ( ) Weight: _____(kg) Height: _____(m)

Pregnant: Yes ( ) No ( ) Ethnic origin: _____

2.0 PATHOLOGICAL CONDITION(S)

2.1 Condition(s) treated with suspected agent: _____

2.2 Associated pathological condition(s): _____

2.3 Was the patient suffering from any:
CARDIAC ( ) LIVER ( ) RENAL ( ) (dysfunction's)

2.4 Previous adverse drug reaction:

Yes ( ) drug: _____ when: _____

2.5 Allergies:

No ( ) Type of reaction: _____

Yes ( ) (specify): _____

No ( ) _____

3.0 SUSPECTED DRUG

Suspected drug trade-generic	Duration of therapy		Drug data		Indication for use of drug
	started	ended	daily dose	rte	

3.0 RECENT CONCOMITANT DRUG THERAPY

Suspected drug trade-generic	Duration of therapy		Drug data		Indication for use of drug
	started	ended	daily dose	rte	

4.0 ADVERSE REACTION

Diagnosis of adverse reaction: _____ Date of onset: _____

Interval between starting treatment and appearance of ADR: _____

Intensity of reactions: Mild ( ) Moderate ( ) Severe ( )

Describe course of adverse reaction and symptoms:

_____

_____

_____

_____

_____

TEST/LABORATORY DATA TO CONFIRM REACTION

ANALYSIS	DATE						CAUSAL/RELATIONSHIP

4.1 ACTIONS TAKEN

Suspected drug was: Discontinued ( ) Unchanged ( )

Dose reduced ( ) Other (specify): _____

Treatment of adverse effect:

No treatment necessary ( ) Specific treatment ( )

Pharmacist follow-up: (identify type of intervention, treatment)

_____

_____

_____

_____

5.0 PATIENT OUTCOME

Rechallenge Yes ( ) No ( ) Outcome: _____

Patient recovered totally ( ) or with residual effects ( )

Fatal ( ) Cause of death: _____ date: _____

Adverse reaction noted: In patient chart Yes ( ) No ( )
In pharmacy profile Yes ( ) No ( )
Patient informed Yes ( ) No ( )

6.0 Litterature review Yes ( ) No ( ) Pertinent references: _____

_____

Naranjo's algorithm Unlikely ( ) Possible ( ) Probable ( ) Definite ( )

7.0 Reported by: _____ License no: _____

Calendrier des activités

28 novembre 1986
journée d'éducation permanente
thème: Pharmacothérapie: perspectives nouvelles
endroit: Québec

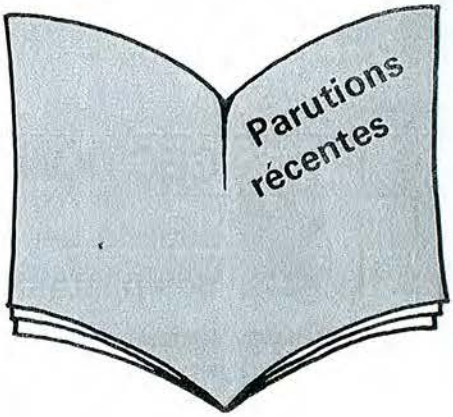
6 février 1987
journée d'éducation permanente
thème: cardiologie
endroit: Montréal

CONGRÈS — A.P.E.S. 1987:

Thème: Les implications du pharmacien en clinique où, quand et pourquoi?
Dates: 23-24 avril 1987
Endroit: Château Frontenac, Québec
N.B.: Il y aura souper dansant le vendredi soir 24 avril.

Chacune des activités sera confirmée par écrit un mois à l'avance.
Pour informations supplémentaires, s'adresser au:

Secrétariat de l'A.P.E.S.
50, Crémazie ouest
Bureau 505
Montréal, QC H2P 2T2
Tél.: (514) 381-7904



Centre Hospitalier Royal Victoria
Vol. 8, nº 1:
— Insomnia
Vol. 8, nº 2:
— Pelvic inflammation disease and its therapeutic management
Vol. 8, nº 3:
— Drug utilization review program on cimetidine
Vol. 8, nº 4:
— Third generations cephalosporins
Vol. 8, nº 5:
— Cyclosporine in bone marrow transplant
Vol. 8, nº 6:
— How should hypokalemia be treated?
Vol. 8, nº 8:
— Drug therapy in inflammatory bowel disease

Communiqué d'information pharmacothérapeutique pour les infirmières:
Vol. 2, nº 1:
— Hazards associated with parenteral therapy
Vol. 2, nº 2:
— Immunization with vaccines and immunoglobulins
Vol. 2, nº 3:
— Beta-Blockers: how do they compare?
Vol. 2, nº 4:
— Oral dosage forms that should not be crushed

Nous invitons tous les pharmaciens à consulter et à étudier le document traitant d'un système de mesure du travail publié par Santé et Bien-Être Canada.

Tous les chefs de département en ont reçu une copie mais les pharmaciens qui en désireraient une, n'ont qu'à en faire la demande au:

Secrétariat de l'A.P.E.S.
50, Crémazie ouest
Bureau 505
Montréal, Québec
H2P 2T2
Tél.: (514) 381-7904

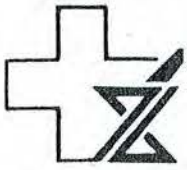
Félicitations et bon courage

M. Yves Courchesne, chef du département de pharmacie de l'Hôtel-Dieu de Montréal est heureux d'annoncer l'entrée de Madame Sylvie Perreault au département de pharmacologie de la faculté de médecine. Cette dernière entreprend cet automne un programme de maîtrise en pharmacologie sous la direction du Dr. Patrick De Souich.

Ses études porteront sur la cinétique du salbutamol après son administration orale et en inhalation. De plus, elle cherchera à déterminer l'effet du tabac et de la maladie sur la cinétique du produit.

Ces études sont maintenant possibles grâce à la mise au point récente d'une technique de radioimmunoloétalonnage qui permet de mesurer 30 Pico gm/ml avec 0.1 ml de plasma.

Madame Perreault bénéficie d'une aide financière de $10,000.00 provenant du fonds de recherche du département de pharmacie de l'Hôtel-Dieu de Montréal.



SECTION DU QUÉBEC

société canadienne
des pharmaciens d'hôpitaux

Soirée de formation continue.

ORGANISATIONS: Section du Québec, Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (S.C.P.H.).
THÈMES: — Mise à jour sur le traitement des infections urinaires.
— Mesure de la charge de travail en pharmacie d'hôpital.
DATE: Mercredi 19 Novembre 1986, 18h15.
ENDROIT: Hôtel Quatre Saisons de Montréal.
INFORMATIONS: Mme Ginette Bernier.
(514) 695-7920
1-800-361-0260

Association des conseils des médecins, dentistes et pharmaciens du Québec.

«Vous êtes cordialement invité(e)s à participer au 40e Congrès de l'Association des conseils des médecins, dentistes et pharmaciens du Québec qui aura lieu au Château Champlain, à Montréal, les 31 octobre et 1er novembre 1986 sous le thème «La remise en question: avons-nous les bonnes solutions?» — Pour toute information additionnelle: (514) 842-5059 — Mme Marcelle Crevier).»

COMMUNICATIONS — POSTERS AUX 8ème JOURNÉES D'ÉTUDES

Responsables:
R. FARINOTTI (C.H.U. Bichat)
M. TALBERT (C.H.G. Saint-Denis)

Les 8ème journées d'Études de l'A.P.H.I.F. se dérouleront les:
16 et 17 Décembre 1986
PARIS-HÔTEL MONTPARNASSE PARK
sur le thème:

LA NUTRITION

PROGRAMME

Mardi 16 décembre 1986

Matinée
Président de Séance: Professeur M. HAMON (Hôpital NECKER - PARIS)

9 h 00 Ouverture des Journées: M. A. DAUPHIN (président APHIF)

9 h 15 Alimentation dans le monde — Évolution des comportements
Professeur A. NENNA (Hôpital R. Poincaré — Garches)

9 h 30 Renutrition de l'enfant atteint de malnutritions graves
Professeur C. RICOUR (Hôpital des Enfants Malades — Paris)

10 h 15 Pause et visite de l'exposition

11 h 00 Évaluation clinique de l'état nutritionnel
Docteur J.F. GILETTE (Centre R. Huguenin — Saint-Cloud)

11 h 20 Évaluation biologique de l'état nutritionnel
Professeur J.G. GOBERT (Hôpital C. Bernard — Paris)

11 h 50 Score d'aide à la décision dans l'assistance nutritionnelle
Docteur J. COSNES (Hôpital Rothschild — Paris)

Débat et discussion

Après-midi
Président de séance: Professeur G. FRANÇOIS
(C.H.U. de la Timone — Marseille)

14 h 15 Apport azoté entéral et parentéral
Professeur G. FRANÇOIS

14 h 35 L'apport énergétique entéral et parantéral
Docteur L. GUYOT (Hôpital A. Mignot — Le Chesnay)

14 h 55 Osmolalité et nutrition
Professeur M. HAMON (Hôpital Necker — Paris)

15 h 25 Pause et visite de l'exposition

16 h 00 Les micronutriments
Professeur J. GHISOLFI (Hôpital Purpan — Toulouse)

16 h 30 Le point sur les produits de nutrition entérale et artificielle
M. P. DAVRINCHE (Hôpital Trousseau — Paris)

17 h 15 Discussion

Mercredi 17 décembre 1986

Matinée

9 h 00 Nouveautés thérapeutiques et innovations technologiques
(présentation courte des nouvelles spécialités de l'année)

10 h 40 Pause et visite de l'exposition

11 h 10 Suite de la présentation des nouveautés thérapeutiques

Après-midi
Président de séance: M. M. MOLLET (Pharmacie Centrale des Hôpitaux — Paris)

14 h 15 Techniques et voies d'abord
Docteur G. NITENBERG (Institut Gustave Roussy — Villejuif)

14 h 35 Le suivi de la nutrition entérale et parentérale
Docteur C. JEHANNO (Centre Hospitalier du Mans — Le Mans)

14 h 55 La nutrition entérale — Préparation artisanale ou industrielle
Mme M.A. LEBARS (Hôpital Trousseau — Paris)

15 h 15 La stabilité des vitamines dans les mélanges d'alimentation entérale
Mme F. BRION (Hôpital Bretonneau — Paris)

15 h 35 La stabilité et les contrôles des mélanges d'alimentation parentérale
M. E. POSTAIRE (Pharmacie Centrale des Hôpitaux — Paris)

15 h 55 Pause et visite de l'exposition

16 h 20 Table ronde nutrition parentérale — Aspects pratiques

CLÔTURE DES JOURNÉES D'ÉTUDES