

PMU | Polyclinique Médicale Universitaire, Lausanne

# Etude observationnelle des prescriptions de médicaments allongeant l'intervalle QT à la Pharmacie de la PMU

Travail de maîtrise en sciences pharmaceutiques

**Version 2 modifiée du 11.03.2014**

QTstudy-2014

## 1 Informations générales

### 1.1 Date de l'envoi du protocole à la commission d'éthique :

14.03.2014

### 1.2 Date prévue pour le début de l'étude :

Dès réception de l'aval de la commission d'éthique

### 1.3 Lieu d'étude :

Policlinique Médicale Universitaire, Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne

### 1.4 Coordonnées du promoteur et des investigateurs

#### Promoteur et investigateur responsable :

Prof. Bugnon Olivier, PhD, PD<sup>1</sup>  
Pharmacien chef

Pharmacie de la Policlinique Médicale Universitaire  
Rue du Bugnon 44 - 1011 Lausanne

Signature :

#### Investigateur principal :

Schneider Marie P., PhD<sup>1</sup>  
Pharmacienne cheffe adjointe

Pharmacie de la Policlinique Médicale Universitaire  
Rue du Bugnon 44 - 1011 Lausanne

Signature :

#### Responsables des services dont relèvent les patients prévus dans l'étude:

Staeger Philippe, médecin associé  
Responsable médical

Consultation Générale  
Policlinique Médicale Universitaire  
Rue du Bugnon 44 - 1011 Lausanne

Signature :

Cavassini Matthias, médecin adjoint  
Responsable médical

Service des Maladies Infectieuses (MIN1) du CHUV  
Rue du Bugnon 46 - 1011 Lausanne

Signature :

Prof. Bugnon Olivier, PhD, PD  
Pharmacien chef

Pharmacie de la Policlinique Médicale Universitaire  
Rue du Bugnon 44 - 1011 Lausanne

#### Co-investigateurs :

Niquille Anne, PhD, pharmacienne<sup>2</sup>  
Roduit Margaux, étudiante MSc de l'EPGL<sup>2</sup>  
Michel Odile, Pharmacienne<sup>2</sup>

Pharmacie de la Policlinique Médicale Universitaire  
Rue du Bugnon 44 - 1011 Lausanne

<sup>1</sup> Certificat Swissmedic niveau II

<sup>2</sup> Certificat Swissmedic niveau I

<b>2</b>	<b>Table des matières</b>	
1	<b>1 Informations générales.....</b>	<b>1</b>
2	1.1 Date de l'envoi du protocole à la commission d'éthique :.....	1
3	1.2 Date prévue pour le début de l'étude :.....	1
4	1.3 Lieu d'étude :.....	1
5	1.4 Coordonnées du promoteur et des investigateurs .....	1
6	<b>2 Table des matières.....</b>	<b>2</b>
7	<b>3 Résumé .....</b>	<b>3</b>
8	<b>4 Mise en perspective de l'étude.....</b>	<b>4</b>
9	4.1 Etat des connaissances .....	4
10	4.2 But général de l'étude .....	4
11	4.3 Question(s) de recherche .....	4
12	4.4 Justification .....	4
13	<b>5 Plan général .....</b>	<b>5</b>
14	5.1 Outcomes.....	5
15	5.2 Population cible.....	5
16	5.3 Type / design d'étude .....	5
17	5.4 Planification de l'étude .....	5
18	<b>6 Sélection des sujets .....</b>	<b>6</b>
19	6.1 Définition de la population cible.....	6
20	6.2 Critères d'inclusion.....	6
21	6.3 Critères d'exclusion .....	6
22	<b>7 Plan statistique .....</b>	<b>6</b>
23	7.1 Méthodes statistiques.....	6
24	7.2 Taille de l'échantillon .....	7
25	7.3 Données récoltées .....	7
26	7.4 Limites de l'étude .....	7
27	7.5 Transmission et stockage des données.....	8
28	<b>8 Evaluation des risques / considérations éthiques.....</b>	<b>8</b>
29	8.1 Généralités.....	8
30	8.2 Mise en évidence des situations à risque .....	8
31	<b>9 Assurance.....</b>	<b>8</b>
32	<b>10 Budget et source de financement : .....</b>	<b>9</b>
33	<b>11 Conflits d'intérêt potentiels .....</b>	<b>9</b>
34	<b>12 Collaborations.....</b>	<b>9</b>
35	<b>13 Références .....</b>	<b>9</b>

### 1 **3 Résumé**

2 De nombreux médicaments remis en officine prolongent l'intervalle QT de l'onde cardiaque. Bien que la liste  
3 des médicaments concernés est bien établie, nous ne bénéficions que de peu de données épidémiologiques  
4 concernant les modalités de prescriptions de ces molécules en ambulatoire.

5 Les deux objectifs principaux de ce travail de maîtrise sont:

- 6 a) réalisation d'une analyse descriptive détaillée des données de délivrance de médicaments pouvant  
7 allonger l'intervalle QT remis à la Pharmacie de la PMU en 2013, y c. l'âge et le sexe de la population  
8 de patients concernée ;  
9
- 10 b) analyse de 30 à 60 dossiers pharmaceutiques et médicaux sélectionnés aléatoirement suite à la 1ère  
11 analyse afin de décrire l'ensemble des facteurs de risque d'allongement du QT ainsi que l'attitude des  
12 pharmaciens et prescripteurs lors de la remise et de la prescription de ces molécules.

13 Ce travail devrait aboutir à la rédaction de recommandations de bonnes pratiques de remise en officine de  
14 médicaments pouvant allonger l'intervalle QT.

## 1 4 Mise en perspective de l'étude

### 2 4.1 Etat des connaissances

3 De nombreux médicaments prolongent l'intervalle QT de l'onde cardiaque [1]. Ils peuvent par  
4 conséquent précipiter une torsade de pointe et mettre la vie du patient en danger tout  
5 particulièrement lorsque ce dernier présente un QT long congénital non-diagnostiqué. Les facteurs  
6 augmentant le risque sont l'utilisation de fortes doses des médicaments concernés et la  
7 prescription simultanée de plusieurs médicaments allongeant l'onde QT [2-4]. D'autres facteurs de  
8 risque individuels ont également été identifiés [5].

9 La liste des médicaments concernés est bien établie [6]. Cependant, nous ne bénéficions que de  
10 peu de données épidémiologiques concernant les modalités de prescriptions de ces molécules en  
11 ambulatoire: fréquence de prescription, attitude du pharmacien, évaluation du risque individuel par  
12 le prescripteur, présence d'un ECG.

### 13 4.2 But général de l'étude

14 Le but de cette étude observationnelle transversale est à la fois de caractériser les prescriptions  
15 de principaux médicaments prolongeant l'intervalle QT remis par la Pharmacie de la Polyclinique  
16 Médicale Universitaire (PMU) de Lausanne, et de décrire via l'étude d'une série de cas, l'attitude  
17 des pharmaciens qui valident les ordonnances contenant des traitements pouvant induire  
18 l'allongement de l'intervalle QT et celle des prescripteurs auteurs de ces mêmes traitements. Les  
19 données utilisées seront celles des dossiers pharmaceutiques de la Pharmacie de la PMU et les  
20 dossiers médicaux correspondants de la Consultation Générale de la PMU et du Service  
21 d'Infectiologie du CHUV.

### 22 4.3 Question(s) de recherche

23 a) Objectif primaire

24 Quelle est la prévalence des prescriptions comprenant un médicament prolongeant l'intervalle QT  
25 à la Pharmacie de la PMU et quelles sont les caractéristiques générales et les facteurs de risque  
26 d'allongement de l'intervalle QT de la population concernée par ces prescriptions ?

27 b) Objectif secondaire

28 En se basant sur l'étude des dossiers médicaux et pharmaceutiques d'un échantillon représentatif  
29 de patients fréquentant la Pharmacie de la PMU et sous traitement médicamenteux susceptibles  
30 d'allonger l'intervalle QT, quelle est l'attitude des médecins prescripteurs et des pharmaciens au  
31 moment de la prescription et de la remise initiales de ces traitements ?

### 32 4.4 Justification

33 Le risque théorique lié aux médicaments allongeant l'intervalle QT est bien établi, les mesures de  
34 précaution à prendre autour de ces prescriptions également [7]. En pratique, il est très difficile pour les  
35 pharmaciens de savoir comment valider la prescription de ces molécules, du fait qu'ils n'ont pas  
36 les moyens d'évaluer l'ensemble des facteurs de risque intrinsèques aux patients et qu'ils n'ont  
37 pas connaissance des précautions effectivement prises par les médecins prescripteurs. Un état  
38 des lieux des pratiques actuelles semble donc indispensable à toute élaboration de  
39 recommandations pratiques visant la sécurité des patients. De part l'emplacement de la  
40 Pharmacie de la PMU et de sa consultation d'adhésion, beaucoup d'ordonnances prises en charge  
41 sont issues de la Consultation Générale de la PMU et du Service des Maladies Infectieuses ; ainsi  
42 l'étude de cas se concentrera sur des patients de l'un ou l'autre de ces services. Il est à noter que  
43 l'ensemble des données sera analysé de façon anonyme et la personne chargée de collecter les  
44 données et de les analyser est soumise au secret professionnel.

45

## 5 Plan général

### 5.1 Outcomes

- a) Etude transversale : prévalence de la prescription de médicaments allongeant l'intervalle QT et évaluation des facteurs de risque selon les données des dossiers pharmaceutiques de la PMU
- b) Etude d'une série de cas : état des lieux de l'attitude du pharmacien et du prescripteur lors de l'introduction d'un nouveau médicament pouvant allonger l'intervalle QT

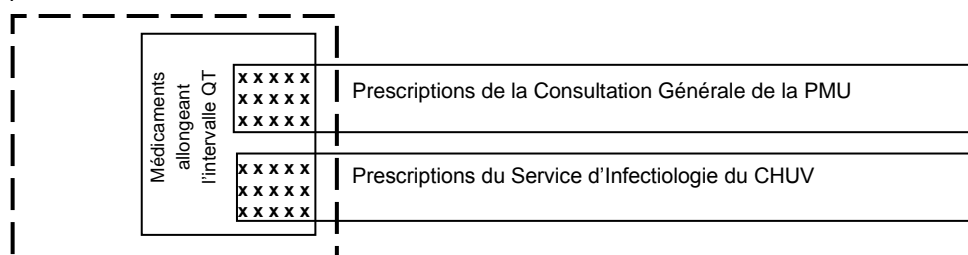
### 5.2 Population cible

- a) Etude transversale : patients pour qui au moins un médicament a été remis à la Pharmacie de la PMU en 2013
- b) Etude d'une série de cas : patients sélectionnés aléatoirement en fonction de leurs risques d'allongement de l'intervalle QT identifiés (patients de la Pharmacie de la PMU et de la Consultation Générale de la PMU ou du Service de Maladies Infectieuses du CHUV)

### 5.3 Type / design d'étude

Etude observationnelle transversale descriptive - - - et analyse de cas sélectionnés x

Prescriptions 2013 délivrées par la Pharmacie de la PMU

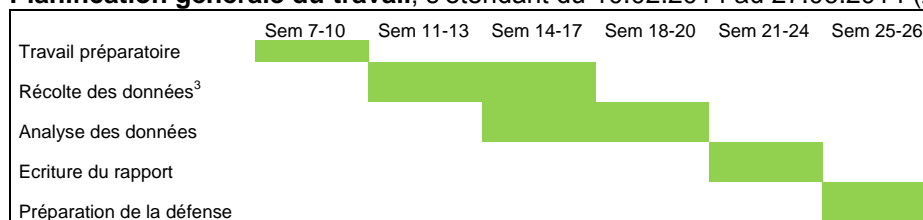


### 5.4 Planification de l'étude

Le travail de l'étudiante en 1ère année de maîtrise universitaire en pharmacie sera organisé comme suit :

- 1) Recherche bibliographique et familiarisation avec les instruments de travail
- 2) Récolte et analyse des données :
  - Extraction des données 2013
  - Création d'une base de données codée
  - Analyse descriptive des données
  - Sélection aléatoire de 30 à 60 cas (*selon la taille de la population de base*) et analyse approfondie
- 3) Elaboration de recommandations et rédaction d'un rapport
- 4) Préparation et soutenance du travail de maîtrise

**Planification générale du travail, s'étendant du 10.02.2014 au 27.06.2014 (20 sem.)**



<sup>3</sup> Sous réserve de l'avis de la commission d'éthique

## 1 6 Sélection des sujets

### 2 6.1 Définition de la population cible

#### 3 a) Etude transversale

4 Patients pour qui au moins un médicament sur ordonnance a été remis par la Pharmacie de la  
5 PMU en 2013 ; les données provenant du système d'exploitation de la Pharmacie de la PMU sur  
6 l'année 2013 seront rendues anonymes avant les analyses du collectif.

#### 7 b) Etude d'une série de cas

8 Patients pour qui au moins un médicament allongeant l'intervalle QT a été délivré par la  
9 Pharmacie de la PMU en 2013 et dont l'ordonnance a été rédigée par un médecin de la  
10 Consultation Générale de la PMU ou du Service d'Infectiologie du CHUV ; cette analyse  
11 descriptive des dossiers pharmaceutiques et médicaux sera réalisée pour 30 à 60 patients  
12 représentatifs de la population étudiée dans l'étude transversale pour qui au moins une molécule  
13 allongeant l'intervalle QT a été délivrée en 2013.

### 15 6.2 Critères d'inclusion

#### 16 a) Etude transversale

17 Analyse de tous les dossiers pharmaceutiques des patients pour qui au moins un médicament sur  
18 ordonnance a été délivré par la Pharmacie de la PMU en 2013

#### 19 b) Etude de série de cas

20 Analyse des dossiers pharmaceutiques et médicaux de patients pour qui au moins un nouveau  
21 médicament allongeant l'intervalle QT a été délivré par la Pharmacie de la PMU en 2013 et dont  
22 l'ordonnance a été rédigée par un médecin de la Consultation Générale de la PMU ou du Service  
23 d'Infectiologie du CHUV

### 24 6.3 Critères d'exclusion

25 Toute donnée patient dont le refus de participer à une étude retrospective est mentionné dans ses  
26 dossiers administratifs, pharmaceutiques ou médicaux.

## 27 7 Plan statistique

### 28 7.1 Méthodes statistiques

29 Toutes les statistiques réalisées seront d'ordre descriptif. Elles seront réalisées à l'aide du logiciel  
30 Stata® et le plan d'analyse rédigé par l'étudiante sera validé par un statisticien.

#### 31 a) Etude transversale descriptive

32 Les données seront présentées sous forme de pourcentage, de moyenne  $\pm$  écart-type ou médiane  
33  $\pm$  IQR selon leur distribution.

#### 34 b) Etude de série de cas

35 La prévalence des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, l'attitude du pharmacien  
36 (contact avec le prescripteur, évaluation des facteurs de risque, etc.) et du prescripteur (ECG  
37 antérieur à la prescription disponible, notification d'un QT long préexistant, évaluation des  
38 antécédents, etc.) seront décrites en pourcentage, de moyenne  $\pm$  écart-type ou médiane  $\pm$  IQR  
39 selon leur distribution.

## 7.2 Taille de l'échantillon

### a) Etude transversale descriptive

Ensemble des données 2013 de remise de médicaments à la Pharmacie de la PMU. Les analyses détaillées des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT ne seront réalisées que sur les données de patients pour qui au moins un médicament pouvant allonger l'intervalle QT a été remis.

### b) Etude de cas

30 à 60 cas en fonction du temps nécessaire pour l'analyse d'un cas moyen. Les critères de sélection de ces cas seront fixés sur les facteurs de risque observés dans l'étude transversale en tenant compte de leur prévalence afin d'obtenir un échantillon représentatif. Le numéro de client du système d'exploitation de la Pharmacie sera utilisé pour identifier les patients retenus pour l'analyse des cas.

## 7.3 Données récoltées

### a) Etude transversale descriptive sur les données de délivrance 2013 extraites du système d'exploitation de la Pharmacie de la PMU (GoldenGate®)

- sexe
- âge (distinction des plus de 65 ans)
- description des molécules allongeant l'intervalle QT délivrées dans l'année
  - Par principe actif et groupe thérapeutique
  - nombre de molécules différentes
  - dosage des molécules allongeant l'intervalle QT de façon dose-dépendante
  - nombre de prescripteurs différents
  - prescription concomitante de médicaments interagissant avec le métabolisme des molécules allongeant l'intervalle QT

### b) Etude de série de cas

- Description quantitative des ordonnances médicales notamment concernant les médicaments pouvant allonger l'intervalle QT
- Prévalence des autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, y c. mesure du segment QT si ECG disponible.
- Attitude du pharmacien responsable de la validation de la prescription d'une nouvelle molécule présentant un risque d'allongement QT, telle que transcrite dans le dossier pharmaceutique électronique ou papier
- Attitude du prescripteur autour de la prescription de la même molécule telle que transcrite dans le dossier médical électronique ou papier

## 7.4 Limites de l'étude

Les molécules consommées en automédication risquent de ne pas être connues, tout comme d'autres médicaments qui seraient remis dans une autre pharmacie que celle de la PMU.

La fréquence d'apparition d'allongement QT et de torsades de pointe étant très rare, l'évaluation du risque reste théorique. En outre, aucune mesure de l'effet réel des médicaments sur le QT n'est réalisée.

L'analyse de l'attitude des pharmaciens et prescripteurs concernés est limitée par le fait que ce qui a été entrepris, soit effectivement transcrit dans les dossiers patients respectifs.

Les caractéristiques de la population étudiée ne pourront pas être généralisées à une autre population. En effet, du fait des missions spécifiques de la PMU, les patients fréquentant sa Pharmacie sont différents de ceux d'une pharmacie de ville. Cependant, l'attitude des



1 professionnels de santé vis à vis des prescriptions étant probablement très similaire, les  
 2 recommandations pratiques de remise pourront être utiles à tout pharmacien.  
 3 L'étude d'un nombre de cas limités durant le temps imparti pour ce travail de maîtrise risque de ne  
 4 pas permettre la rédaction de recommandations. Si telle est le cas, l'étude de cas supplémentaires  
 5 sera envisagée et soumise à la commission d'éthique sous forme d'amendement.

## 6 **7.5 Transmission et stockage des données**

7 Les données extraites du système d'exploitation de la Pharmacie de la PMU seront stockées au  
 8 format Excel<sup>TM</sup> sur le répertoire commun du Service, dont l'accès est limité au groupe de  
 9 recherche. Les données non anonymes : nom, prénom, date de naissance, adresse, téléphone et  
 10 toute autre donnée personnelle liée au patient ou au prescripteur sera effacée après codage via  
 11 Access<sup>TM</sup>. Une copie de la base de données sera alors sauvegardée sur Excel<sup>TM</sup> et considérée  
 12 comme la base de données brutes. La clé de codage sera stockée dans le coffre de la Pharmacie  
 13 de la PMU sous la responsabilité de la responsable du secteur Officine, Mme Denise Hugentobler,  
 14 qui n'est pas impliquée directement dans ce projet de recherche. Une copie des ordonnances et  
 15 de la fiche de transmission pharmaceutique sera réalisée pour l'analyse des cas. Du fait que les  
 16 données source non anonymes restent dans le dossier des patients, toutes les copies seront  
 17 détruites après analyse. Les dossiers médicaux seront consultés en priorité sur Soarian<sup>TM</sup> et  
 18 Archimed<sup>TM</sup>. Si aucun ECG n'est disponible sur ces deux supports, le dossier papier patient sera  
 19 consulté s'il est existant. La tenue d'un journal de bord répertoriant toutes les actions menées sur  
 20 la base de données est obligatoire.

personnes habilitées à / ou responsables de	M. Roduit co-invest.	A. Niquille co-invest.	O. Michel co-invest.	M. Schneider invest. principal	O. Bugnon invest. resp.	P. Staeger co-invest.	M. Cavassini co-invest.
transmettre les données personnelles liées à la santé					x	x	x
recevoir les données personnelles liées à la santé	x	x	x	x			
assurer la protection des données communiquées		x		x	x		
accéder aux données liées à la santé	x	x	x	x	x	x	x

## 21 **8 Evaluation des risques / considérations éthiques**

### 22 **8.1 Généralités**

23 Cette étude étant rétrospective, aucun acte thérapeutique n'est évidemment réalisé. Le traitement des  
 24 données est anonyme et l'ensemble des opérations liées aux données est couvert par le secret  
 25 professionnel. Une vérification de l'absence de mention de refus de participer à un projet de recherche  
 26 sera préalable à toute étude de cas.

### 27 **8.2 Mise en évidence des situations à risque**

28 **Si, lors de l'analyse de données prévue dans le cadre de ce projet de recherche, les**  
 29 **investigateurs constatent une situation à risque élevé pour le patient, la responsable de la**  
 30 **Pharmacie de la PMU en sera informée et prendra contact avec le ou les prescripteurs identifiés**  
 31 **pour ce patient. La situation sera alors décrite factuellement et, si elle est toujours d'actualité, les**  
 32 **traitements seront réévalués entre professionnels de santé, comme c'est le cas dans ce genre de**  
 33 **situations détectées lors de la validation d'ordonnance en officine.**

## 34 **9 Assurance**

35 Aucune assurance supplémentaire ne sera conclue pour couvrir cette étude.

## 1 **10 Budget et source de financement :**

2 Les frais d'encadrement et de soumission à la commission d'éthique liés à ce travail de maîtrise sont  
3 limités et couverts par le fond de fonctionnement du groupe recherche de la Pharmacie de la PMU.

## 4 **11 Conflits d'intérêt potentiels**

5 Aucun conflit d'intérêts n'est à déclarer par les investigateurs de cette étude, que ce soit au niveau  
6 politique, financier ou intellectuel.

## 7 **12 Collaborations**

8 Les dossiers médicaux pour l'étude de cas seront demandés aux responsables de la consultation  
9 générale de la PMU, le Dr Philippe Staeger, et du service des Maladies Infectieuses, le Dr Matthias  
10 Cavassini. Le rapport d'étude leur sera transmis.

## **13 Références**

- [1] Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J*. 2007;153(6):891-9.
- [2] Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2003 Nov;89(11):1363-72.
- [3] Allen LaPointe NM, Curtis Lh Fau - Chan KA, Chan Ka Fau - Kramer JM, Kramer Jm Fau - Lafata JE, Lafata Je Fau - Gurwitz JH, Gurwitz Jh Fau - Raebel MA, et al. Frequency of high-risk use of QT-prolonging medications. 20060607 DCOM- 20061204(1053-8569 (Print)).
- [4] Rédaction P. Torsades de pointes médicamenteuses en bref. *La Revue Prescrire*. 2013;33(362):2.
- [5] Letsas KP, Efremidis M, Kounas SP, Pappas LK, Gavrielatos G, Alexanian IP, et al. Clinical characteristics of patients with drug-induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2009 Apr;98(4):208-12.
- [6] CredibleMeds. [cited 2014 03.02.2014]; Available from: <http://crediblemeds.org/>
- [7] Pharmacotherapieutique CCBdI. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes d'origine médicamenteuse. *Folia Pharmacotherapeutica*. 86 ed 2012:5.