

Score agrégé du risque d'effets indésirables en établissement de santé : une preuve de concept et une étude pilote en pédiatrie

Eve Courbon, Isabelle Thériault-Dubé, Marylin Comelli, Denis Lebel et Jean-François Bussièrès

INTRODUCTION

On reconnaît l'importance de monitorer, de prévenir, d'identifier, de déclarer et d'analyser les effets indésirables médicamenteux (EIM)¹. En établissement de santé, on reconnaît aussi depuis plusieurs années un problème de sous-déclaration de la part des professionnels de la santé. Cette sous-déclaration occasionne une méconnaissance de l'incidence réelle des EIM². Même si la collecte d'information sur l'incidence des EIM en pédiatrie est difficile³, il est permis de penser que cette incidence s'apparente à celle des adultes.

Aagaard et coll.⁴ ont comparé différentes bases de données et diverses publications et concluent à une incidence élevée d'EIM en pédiatrie parmi les patients hospitalisés. Impicciatore et coll.⁵ ont calculé une incidence de 9,53 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % 6,81 % à 12,26 %) d'EIM parmi les enfants hospitalisés dans le cadre de 17 études prospectives. Sur la base de l'étude de Impicciatore, Rashed et coll.⁶ ont mesuré l'incidence d'EIM en pédiatrie dans une cohorte de 1278 patients provenant de cinq pays (Royaume-Uni, Australie, Malaisie, Allemagne et Chine) pour une incidence globale de 16,5 % (IC à 95 % 14,5–18,7). Dans une étude complémentaire, Rashed et coll.⁷ ont calculé un rapport de cote permettant de prédire les risques de survenue d'EIM; les auteurs notent un rapport de cote de 4,7 (IC à 95 % 2,4–9,3) pour les patients recevant au moins cinq médicaments comportant un faible risque d'EIM et un rapport de cote de 6,5 (IC à 95 % 2,7–16,0) pour les patients recevant au moins trois médicaments comportant un risque élevé d'EIM.

Dans la perspective de réduire les risques de survenue d'EIM en établissement de santé, de hiérarchisation des soins pharmaceutiques et d'évaluation prospective du risque, nous nous sommes intéressés au développement d'un outil capable de mesurer le risque de survenue d'EIM en pédiatrie.

MÉTHODE

Il s'agit d'une étude pilote descriptive et observationnelle pour fins de preuve de concept. L'objectif principal est de développer un outil capable de mesurer le risque d'EIM qu'encourent les patients hospitalisés en pédiatrie. L'objectif secondaire est de valider cet outil à partir d'une sélection de dossiers patients hospitalisés.

Lieu, population et temps

L'étude a été réalisée dans un centre hospitalier universitaire mère-enfant de 500 lits en avril et mai 2007. La liste locale des médicaments de l'établissement compte environ 1500 dénominations communes internationales. L'établissement comporte un département de pharmacie qui offre une distribution unitaire quotidienne avec plus de 3,4 millions de doses dispensées par année.

Définition d'un signe

Dans le cadre de cette étude, un signe désigne tous les symptômes cliniques ressentis et mentionnés dans les notes du personnel soignant et tous les tests de laboratoire d'un patient recueillis dans le dossier patient. Un signe peut être causé par une maladie préexistante, la raison de l'hospitalisation, le traitement médical ou chirurgical ou la pharmacothérapie.

Définition d'un effet indésirable médicamenteux

Dans le cadre de cette étude, l'EIM est défini comme toute réaction ou réponse néfaste et non souhaitée survenant chez un patient après la prise d'un médicament à la dose recommandée dans un but prophylactique, diagnostique ou thérapeutique. Les EIM découlant de la monographie d'un médicament sont

désignés comme potentiels. Il n'existe pas forcément de relation causale explicite et absolue entre un EIM et un paramètre clinique anormal.

Définition de la cote AGRUME

Notre équipe de recherche a développé un outil capable de mesurer le risque d'EIM qu'encourent les patients hospitalisés en pédiatrie, nommé AGRUME, soit *Appréciation de la GRavité à Utiliser un MÉdicament*. Cette gravité liée à l'utilisation d'un médicament découle du risque de survenue d'un EIM.

L'outil AGRUME permet de calculer différentes cotes AGRUME à partir du nombre et de la fréquence des EIM potentiels associés à la prise d'un médicament. Cependant, la gravité des EIM n'est pas prise en compte dans le calcul des cotes AGRUME.

Définition de la fréquence de la survenue des EIM selon la monographie

Une liste de tous les EIM potentiels par médicament a été établie à partir de la monographie publiée dans l'ouvrage *United States Pharmacopeia Dispensing Information* qui répertorie les EIM en trois classes, soit rares (*rare*), peu fréquents (*less common*) et plus fréquents (*more common*)⁸. À partir de ces données, une cote EIM a été attribuée aux EIM en fonction de leur fréquence, soit 10 % aux EIM plus fréquents (cote de 0,1), 3 % aux EIM peu fréquents (0,03) et 0,1 % aux EIM rares (0,001). Le choix de ces valeurs est basé sur un consensus entre les auteurs par rapport aux incidences relevées dans les monographies.

Calcul de la cote AGRUME par médicament

Afin de calculer la cote AGRUME par médicament, nous avons recensé dans l'ouvrage de référence⁸ tous les EIM potentiels évoqués par médicament. À chaque EIM rapporté avec sa fréquence, nous avons attribué une cote de 0,001, de 0,03 ou de 0,1 selon la catégorie de fréquence rapportée. Les cotes attribuées à chaque EIM attribué à un médicament ont été additionnées afin d'établir la cote AGRUME par médicament.

Calcul de la cote AGRUME par patient

Afin de calculer la cote AGRUME par patient, nous avons recensé toutes les ordonnances actives de médicaments de chaque patient pour une journée précise. Les données ont été extraites à partir du dossier pharmacologique informatisé (GesPhaRx, CGSI@SOLUTIONS- TI, Québec [Québec]). La cote AGRUME par patient correspond à la somme de toutes les cotes AGRUME par médicament actif pris par le patient.

Calcul de la cote AGRUME totale par jour

Afin de calculer la cote AGRUME totale par jour, nous avons recensé toutes les ordonnances actives de médicaments de l'ensemble des patients hospitalisés pour une journée donnée. La cote AGRUME totale par jour correspond à la somme de toutes les cotes AGRUME par patient de tous les patients hospitalisés. Cette cote AGRUME totale par jour a été calculée sur deux journées d'hospitalisation distinctes afin de valider la reproductibilité du calcul de cette cote.

Recensement des signes observés

Afin de valider l'outil AGRUME, nous avons procédé à la validation de la cote AGRUME par patient. Pour cela, nous avons établi un échantillon de convenance et aléatoire de 36 dossiers patients hospitalisés pendant une des deux journées d'hospitalisation où la cote AGRUME totale par jour a été calculée. Pour chaque patient, une liste d'EIM potentiels a été établie à partir des médicaments à son profil. À partir de cette liste, un assistant de recherche a consulté les dossiers afin de recenser les signes correspondants à la journée d'observation. Les notes d'évolution médicale, les notes de l'infirmière et les résultats de laboratoire pertinents ont été analysés. Si un signe était présent plus d'une fois, il n'était recensé qu'une seule fois. La standardisation du recensement a été réalisée grâce à une évaluation par deux assistants de recherche des dix premiers dossiers patients.

Analyses statistiques

Afin de calculer la relation qui peut exister entre la cote AGRUME par patient et le nombre de signes observés par patient pour le même échantillon aléatoire de 36 patients, nous avons calculé le taux de corrélation et produit une courbe de tendance linéaire sur graphique pour calculer un coefficient de détermination (R^2), reflétant la présence ou non de corrélation entre les deux variables étudiées.

RÉSULTATS

Calcul de la cote AGRUME par médicament

La cote AGRUME par médicament a été calculée pour tous les médicaments servis ($n = 472$) durant deux journées d'hospitalisation (J1, J2). La médiane (intervalle interquartile [IIQ]) des cotes AGRUME par médicament calculée est de 0,451 (IIQ 0,124–1,490) pour le J1 et de 0,510 (IIQ 0,102–1,788) pour le J2. Le tableau 1 présente un exemple de calcul de la cote AGRUME de l'acide ursodéoxycholique au jour 1 de l'analyse. Les données supplémentaires (annexe 1 publiée au www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/issue/view/96/showToc) présentent la cote AGRUME par médicament de tous les médicaments utilisés durant les deux journées d'hospitalisation.

Tableau 1. Exemple de calcul de la cote AGRUME par médicament : cas de l'acide ursodéoxycholique pour un jour donné

| Effets indésirables médicamenteux (EIM) | Fréquence de survenue des EIM* | | | Nombre total de patients | Cote EIM† | Cote EIM au J1‡ |
|--|--------------------------------|-----|-------|--------------------------|-----------|-----------------|
| | 10 % | 3 % | 0,1 % | | | |
| Allergie | 1 | 0 | 0 | 13 | 0,100 | 1,300 |
| Cholécystite | 1 | 0 | 0 | 13 | 0,100 | 1,300 |
| Infection des voies urinaires | 1 | 0 | 0 | 13 | 0,100 | 1,300 |
| Leucopénie | 0 | 1 | 0 | 13 | 0,030 | 0,390 |
| Dyspepsie | 0 | 1 | 0 | 13 | 0,030 | 0,390 |
| Alopécie | 1 | 0 | 0 | 13 | 0,100 | 1,300 |
| Arthrite | 1 | 0 | 0 | 13 | 0,100 | 1,300 |
| Douleur musculo-squelettique | 1 | 0 | 0 | 13 | 0,100 | 1,300 |
| Infections des voies respiratoires supérieures | 1 | 0 | 0 | 13 | 0,100 | 1,300 |
| Constipation | 1 | 0 | 0 | 13 | 0,100 | 1,300 |
| Toux | 1 | 0 | 0 | 13 | 0,100 | 1,300 |
| Diarrhée | 1 | 0 | 0 | 13 | 0,100 | 1,300 |
| Étourdissements | 1 | 0 | 0 | 13 | 0,100 | 1,300 |
| Céphalées | 1 | 0 | 0 | 13 | 0,100 | 1,300 |
| Symptômes grippaux | 1 | 0 | 0 | 13 | 0,100 | 1,300 |
| Nausée | 1 | 0 | 0 | 13 | 0,100 | 1,300 |
| Vomissements | 1 | 0 | 0 | 13 | 0,100 | 1,300 |
| Rash cutané | 0 | 0 | 1 | 13 | 0,001 | 0,013 |

Cote AGRUME par médicament§ = 1,561

Cote AGRUME par médicament au J1¶ = 20,293

AGRUME = Appréciation de la GRavité à Utiliser un MÉdicament.

*1 = oui, 0 = non.

†Cote d'un EIM = EIM × sa fréquence.

‡Cote d'un EIM au J1 = cote EIM pour un jour donné d'hospitalisation (EIM × sa fréquence × nombre de patients ayant pris le médicament).

§Cote AGRUME par médicament = somme des cotes d'un EIM.

¶Cote AGRUME par médicament au J1 = cote AGRUME par médicament pour un jour donné d'hospitalisation (somme des cotes d'un EIM au J1).

Calcul de la cote AGRUME par patient

La cote AGRUME par patient a été calculée pour une cohorte de 36 patients. Les cotes de tous les patients s'échelonnent entre 0,038 et 6,858, et la médiane des cotes AGRUME calculées est de 3,053 (IIQ 2,044–4,587). Les résultats détaillés des patients étudiés sont présentés au tableau 2.

Calcul de la cote AGRUME totale par jour

La cote AGRUME totale par jour calculée pour les deux journées d'hospitalisation tient compte de toutes les ordonnances de médicaments en vigueur. La cote AGRUME totale du J1 est de 73,495 pour un total de 227 médicaments dispensés et de 569 EIM potentiels. La cote AGRUME totale du J2 est de 77,905 pour un total de 245 médicaments dispensés et de 713 EIM potentiels.

Recensement des signes observés

Au total, 133 signes ont été recensés dans les 36 dossiers patients. Au sein de la cohorte étudiée, la médiane des signes observés par patient est de 3 (IIQ 2–5). Les résultats sont présentés de façon plus détaillée au tableau 2.

Analyses statistiques

Le coefficient de corrélation est de 0,3729 entre le risque de survenue d'un EIM estimé par la cote AGRUME et le nombre de signes observés. La figure 1 illustre cette corrélation.

DISCUSSION

Cette étude descriptive démontre la faisabilité de développer un outil de mesure (c.-à-d. cote AGRUME) capable de mesurer le risque de survenue d'EIM parmi les patients hospitalisés en pédiatrie. Aucune autre cote similaire n'a été publiée à la connaissance des auteurs.

Concernant l'objectif primaire de notre étude, il faut reconnaître plusieurs problèmes relatifs aux données issues des monographies de médicaments. Parmi ces problèmes, notons l'absence de vocabulaire standardisé pour la description des EIM (p. ex. douleur abdominale, crampes, malaise intestinal), les pourcentages évoqués dans les monographies datant le plus souvent du dépôt de présentation de nouveaux médicaments pour l'obtention de l'avis de conformité et ne reflétant pas forcément l'incidence réelle, la difficulté d'interprétation des pourcentages d'EIM par médicament (certaines fréquences

Tableau 2. Cote AGRUME par patient et recensement des signes observés pendant une journée d'hospitalisation (n = 36 patients)

| Patient | Cote AGRUME par patient | Nombre de signes observés par patient |
|---------|-------------------------|---------------------------------------|
| 1 | 0,038 | 0 |
| 2 | 1,104 | 1 |
| 3 | 0,278 | 1 |
| 4 | 3,433 | 1 |
| 5 | 2,226 | 2 |
| 6 | 3,181 | 9 |
| 7 | 2,855 | 3 |
| 8 | 3,707 | 4 |
| 9 | 2,776 | 6 |
| 10 | 3,944 | 3 |
| 11 | 2,163 | 6 |
| 12 | 5,355 | 5 |
| 13 | 6,483 | 7 |
| 14 | 6,858 | 7 |
| 15 | 4,842 | 10 |
| 16 | 0,997 | 1 |
| 17 | 2,924 | 2 |
| 18 | 2,924 | 1 |
| 19 | 3,656 | 4 |
| 20 | 4,615 | 3 |
| 21 | 1,289 | 5 |
| 22 | 0,332 | 0 |
| 23 | 2,923 | 2 |
| 24 | 5,067 | 7 |
| 25 | 0,295 | 1 |
| 26 | 3,755 | 5 |
| 27 | 1,604 | 5 |
| 28 | 4,578 | 7 |
| 29 | 6,043 | 4 |
| 30 | 3,233 | 1 |
| 31 | 3,221 | 2 |
| 32 | 2,560 | 3 |
| 33 | 4,618 | 2 |
| 34 | 2,916 | 4 |
| 35 | 5,313 | 7 |
| 36 | 1,688 | 2 |
| Médiane | 3,053 | 3 |
| (IIQ) | (2,044–4,587) | (2–5) |

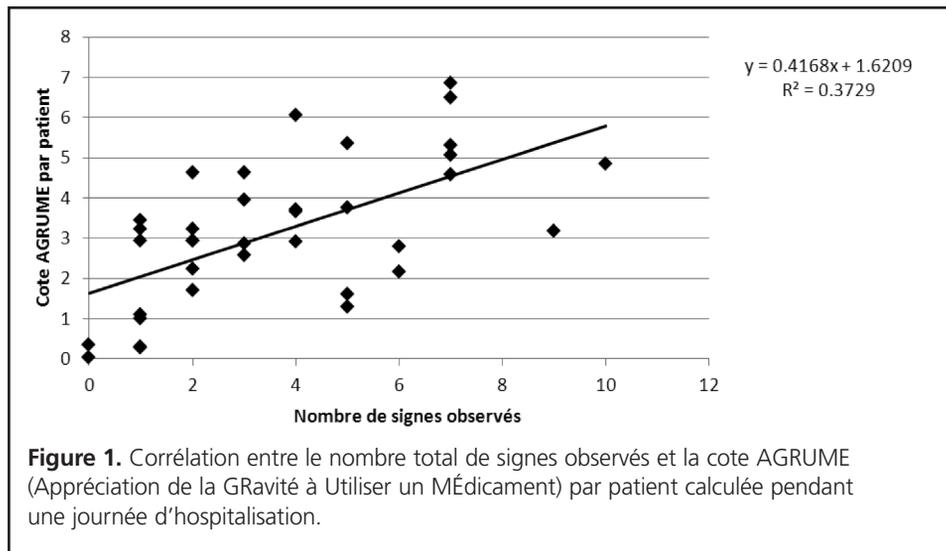
AGRUME = Appréciation de la GRavité à Utiliser un MÉdicament, IIQ = intervalle interquatile.

d'EIM évoquées incluent d'autres EIM rapportés dans la monographie – p. ex. réactions cutanées 7% incluant probablement un syndrome de Stevens Johnson – 0,03 %) et finalement l'extrapolation des données d'EIM obtenues lors des études cliniques de phase II ou III et ne reflétant pas forcément l'utilisation du médicament à large échelle. En outre, la plupart des monographies n'indiquent pas la période de collecte de référence utilisée pour observer la survenue des EIM déclarés. Dans ce contexte, nous avons contacté sept fabricants de médicaments inclus dans notre étude pilote, ce qui a permis de constater une grande variabilité dans les modalités et durées de collecte et le vocabulaire utilisé, malgré le peu de détails

communiqués. Une autre limite concerne le raccourci intellectuel qui transforme l'incidence en prévalence. En effet, les cotes AGRUME totale par jour, par médicament et par patient visent à représenter la prévalence de survenue d'un effet indésirable dans un contexte donné. Toutefois, ces cotes sont basées sur des données d'incidence établies sur des périodes de temps variables dans le contexte d'études cliniques, et non pas à partir des données de prévalence des EIM. De plus, il importe de préciser que les incidences d'EIM potentiels décrits dans les monographies concernent essentiellement des données adultes. Devant le manque de données en pédiatrie, ces données adultes semblent être de bonnes valeurs de substitution pour le calcul des cotes AGRUME en pédiatrie. Par ailleurs, des écarts de cote AGRUME par médicament entre des médicaments de structure similaires, tels le citalopram (cote AGRUME de 0,271) et le escitalopram (cote AGRUME de 0,001), sont observables et pourraient s'expliquer par le fait que l'escitalopram a été commercialisé récemment et que les données issues de sa monographie sont plus restreintes. Ainsi, cet écart est révélateur de la variation des informations disponibles dans les monographies.

Concernant l'objectif secondaire, nous avons comparé la cote AGRUME par patient au recensement des signes observés chez 36 patients choisis au hasard grâce au coefficient de corrélation. Ainsi, 37,3 % des signes ressentis par le patient peuvent être expliqués par la cote AGRUME des médicaments qu'il prend. Un grand nombre des signes présentés par un patient sont probablement liés à sa condition clinique (p. ex. motifs d'hospitalisation, évolution clinique de la maladie) plutôt qu'à sa médication. En effectuant l'analyse des cotes AGRUME par patient et du nombre de signes recensés, nous pouvons décrire certaines situations spécifiques. Le nombre de signes observés parmi les patients présentant une pathologie grave est beaucoup plus élevé que le risque estimé par la cote. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la condition sous-jacente du patient augmente le nombre de signes ressentis et diminue la proportion de ceux liés aux EIM. Par contre, il est aussi possible que parmi les patients recevant plusieurs médicaments susceptibles de produire un nombre important d'EIM, les nombreuses répétitions de signes puissent fausser la cote AGRUME par patient. Par exemple, il est concevable que deux médicaments qui affectent la fonction plaquettaire puissent causer plus de saignements s'ils sont utilisés en association. Toutefois, les médicaments qui causent une céphalée, ne causeront pas deux céphalées chez un même individu. Une autre limite concerne le recensement des signes dans les dossiers patients. Même s'il existait une standardisation entre les assistants de recherche, on ne peut pas exclure des biais de recueil d'information entre ces personnes. De plus, un biais réel existe associé à l'enregistrement dans les dossiers patients.

Ces travaux exploratoires nous semblent utiles à la poursuite d'autres travaux. Les cotes AGRUME pourraient être



intégrées aux différents outils d'analyse informatique et utilisées en pharmacie ou dans le système de santé. Par exemple, lors de l'impression d'une liste de patients, la cote AGRUME par patient pourrait guider le pharmacien vers les patients exposés à un risque supérieur d'EIM. Lors de la rédaction de protocoles de traitement standardisé, face à deux options thérapeutiques, le clinicien pourrait utiliser la cote AGRUME par médicament pour se laisser guider vers l'option comportant le moins de risque.

Par ailleurs, la cote AGRUME totale par jour pourrait servir d'indice de risque pour un établissement de santé. Cet indice pourrait être utilisé comme facteur prédictif de dépenses en santé, sachant que la survenue d'EIM contribue à l'utilisation d'autres médicaments et à la prolongation de la durée d'hospitalisation. Lors de l'utilisation de cet indice de risque, la gravité de l'EIM devrait être également incorporée dans la cote AGRUME. Par exemple, la cote AGRUME du salmétérol+fluticasone est supérieure à celle du cisplatine, mais les risques d'une hospitalisation coûteuse secondaire à l'utilisation du salmétérol+fluticasone sont moins importants qu'avec l'utilisation du cisplatine. En faisant un calcul de cote AGRUME totale par jour ordinaire et au moment opportun, on pourrait aussi suivre l'évolution de la cote dans le temps. Ainsi, en présence d'une augmentation de la cote AGRUME totale, on pourrait s'attendre à une augmentation du nombre d'EIM et à une hausse des dépenses au sein de l'établissement.

En outre, la cote AGRUME totale par jour pourrait également servir à évaluer le taux de déclaration des EIM dans les hôpitaux. Bien qu'on ne s'attende pas à ce que tous les EIM soient déclarés, le nombre de cas déclarés divisé par cote AGRUME totale annuelle d'un hôpital devrait être sensiblement le même pour des hôpitaux similaires. Si ce ratio est plus faible dans un établissement d'un groupe comparable, des efforts pourraient être faits pour encourager la déclaration et la

notification des EIM au sein de cet établissement. Ce ratio pourrait aussi être utilisé par Agrément Canada pour évaluer les hôpitaux dans le cadre de la nouvelle norme sur les EIM.

Compte tenu des limites de l'étude et de son caractère exploratoire, des travaux additionnels sont requis afin de valider la cote AGRUME par médicament, tels que le recours à d'autres ouvrages de référence, et de corrélérer cette cote en fonction du critère d'évaluation clinique pertinent. Il faudra calculer les cotes AGRUME pour un plus grand nombre de médicaments. En outre, la validation des signes devrait être menée sur un plus grand échantillon de patients et de façon prospective.

CONCLUSIONS

Cette étude pilote descriptive démontre la faisabilité de développer un outil de mesure capable d'estimer le risque d'EIM (cote AGRUME) encouru par les patients hospitalisés en pédiatrie. L'outil permet de montrer que 37,3 % des signes ressentis par le patient sont dus aux médicaments dans une cohorte de 36 enfants hospitalisés. D'autres travaux sont nécessaires afin de valider la pertinence et l'utilité d'un tel outil.

Références

1. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child.* 2009;94(9):724-8.
2. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf.* 2007;30(5):379-407.
3. Napoleone E. Children and ADRs (adverse drug reactions). *Ital J Pediatr.* 2010;36:4.
4. Aagaard L, Christensen A, Hansen EH. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(4):481-91.
5. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(1):77-83.

6. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Hefele B, Tomlin S, Jackman J, et al. Adverse Drug reactions in children — International Surveillance and Evaluation (ADVISE): a multicentre cohort study. *Drug Saf*. 2012; 35(6):481-94.
7. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):801-10.
8. *United States pharmacopeia dispensing information*. 16^e édition. Rockville (MD) : United States Pharmacopeial Convention Inc; 1996.

Eve Courbon, candidate au D. Pharm., est assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec). Elle est aussi interne en pharmacie, Université Paris Sud XI, Paris, France.

Isabelle Thériault-Dubé, B. Pharm., M. Sc., était, au moment de cette étude, assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec).

Marylin Comelli, candidate D. Pharm., était, au moment de cette étude, assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec).

Denis Lebel, B. Pharm., M. Sc., F.C.S.H.P., est adjoint, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec).

Jean-François Bussières, B. Pharm., M. Sc., F.C.S.H.P., est chef, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, et professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec).

Intérêts concurrents : aucun d eclar es.

Adresse de correspondance :

Jean-François Bussières
Département de pharmacie
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine,
3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine
Montréal QC H3T 1C5

courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Remerciements

Nous remercions Karine Touzin, B. Sc., M. Sc., qui était, au moment de cette étude, assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique du CHU Sainte-Justine, pour sa participation à la collecte et à la validation des données ainsi qu'à l'élaboration de la méthode.