



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

juin / juillet 2015 | vol. 62 | n° 3

Immunothérapie sublinguale et allergie à l'herbe à poux



La goutte et
l'hyperuricémie

L'aripiprazole

4 UFC DE L'OPQ

eCortex.ca

Éditorial

Entorse lombaire

À vos soins

Immunothérapie
sublinguale
et allergie à
l'herbe à poux



Les pages bleues

Goutte et
hyperuricémie

Avez-vous entendu parler de...

Aripiprazole

QUESTIONS DE



Répondez sur

eCortex

Que pensez-vous
de la version tablette
de *Québec Pharmacie*?

**Exprimez
votre opinion**



Texte rédigé par **Madeleine Genest**, étudiante en 3^e année de pharmacie, Université Laval.

Révisé par Charbel El Hachem, B. Pharm., M.Sc., Pharmacie Mario Alarie, Outremont.

L'auteure et le réviseur scientifique ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 24 octobre 2014.

Texte final remis le 26 avril 2015.

Cette chronique présente un cas clinique selon une note SOAP, suivi d'une liste de conseils et d'actes pharmaceutiques s'appuyant sur les différentes étapes de prestation de soins pharmaceutiques.

Responsables de cette chronique :

 **Christophe Augé, pharmacien, M. Sc., Ph. D.**

 **Sophie Grondin, B. Pharm., M. Sc.**

L'immunothérapie sublinguale dans le traitement de l'allergie à l'herbe à poux

Objectifs d'apprentissage

1. Connaître la place du Ragwitek^{MD} dans le traitement de la rhinite allergique à l'herbe à poux;
2. Être en mesure de décrire les effets indésirables, les contre-indications et les précautions liés au Ragwitek.

Discussion

Au Québec, le pollen de l'herbe à poux (*Ambrosia spp*) est la principale cause de la rhinite allergique saisonnière communément appelée « rhume des foins »¹. Trois espèces existent dans notre province, la petite herbe à poux (*Ambrosia artemisiifolia* L.) étant la plus importante. La période de pollinisation a lieu de la fin juillet jusqu'au mois d'octobre et elle affecte près de 14 % de la population du Québec¹. L'allergie à l'herbe à poux a engendré des coûts de 156 à 230 millions \$ pour la société québécoise en 2008².

M. RW, 25 ans, souffre depuis plusieurs années de rhinite allergique saisonnière. Ces dernières années, la réponse à une pharmacothérapie comprenant de la cétirizine 20 mg, le lavage des voies nasales, l'utilisation de vaporisateurs nasaux de fluticasone et de gouttes ophtalmiques d'olopatadine, ainsi qu'une maximisation des mesures de contrôle environnemental n'ont pas assuré une maîtrise adéquate de la symptomatologie. Le montélukast a été ajouté à la pharmacothérapie mais sans succès.

À la suite d'une consultation chez un allergologue, un test de dépistage cutané a révélé la présence d'IgE spécifiques à la petite herbe à poux. M. RW a commencé un traitement d'immunothérapie par injection sous-cutanée à la dose de départ de 0,015 µg d'antigène E, pour une quantité totale de 85 µg durant la phase d'accumulation, puis à une dose de maintien de 15 µg toutes les quatre semaines.

Après la première dose, le patient a manifesté, au site d'injection, une réaction de type rougeur, du prurit et un œdème local plus large que la paume de sa main mais sans réaction systémique. Après la deuxième injection sur l'autre bras et malgré une réduction de la dose de moitié, une autre réaction locale s'est manifestée, comparable à la première.

L'allergie à l'herbe à poux est une réaction d'hypersensibilité de type 1, ou immédiate. Elle inclut la production d'anticorps IgE à la suite du contact avec un allergène, dans le cas présent, le pollen de l'herbe à poux. Ces IgE déclenchent le phénomène de dégranulation, ce qui correspond à la libération brutale d'histamine et d'autres médiateurs vasoactifs contenus dans les mastocytes. Ces produits irritent et enflamment les membranes humides tapissant le nez et produisent les symptômes de la rhinite allergique¹¹.

Ces symptômes se manifestent par un écoulement nasal clair, des éternuements, une démangeaison qui affecte le nez, le palais, la gorge ou les yeux, et une congestion nasale. D'autres symptômes peuvent aussi apparaître, comme un larmoiement, une toux, des maux de gorge, une respiration sifflante et des maux de tête. La rhinite allergique saisonnière peut provoquer une rougeur des yeux, ainsi qu'une légère sensation de blocage dans les oreilles.

La prévention consiste en un contrôle environnemental et un traitement à base d'antihistaminiques oraux avec ou sans décongestionnant, dans l'utilisation de vaporisateurs nasaux à base de lévocabastine, de corticostéroïdes ou d'anticholinergiques, et de gouttes ophtalmiques antiallergiques à base de

cromoglycate de sodium ou autre. Un antileucotriène peut être ajouté au besoin. En cas d'échec à ce type de traitement, l'immunothérapie peut être envisagée. Ce recours dépend de la gravité des symptômes, de la durée de la saison des allergies, de la réponse et tolérance aux médicaments disponibles, ainsi que du coût³.

L'immunothérapie allergénique, appelée « désensibilisation », correspond à l'administration répétée de faibles quantités d'un allergène à des doses croissantes. Le but est de créer un état de tolérance immunologique et clinique à l'allergène. Cela réduit la production et/ou l'activité des IgE. Il est prouvé que cette méthode par injection sous-cutanée est efficace, mais elle nécessite de multiples visites chez le médecin sur une période de trois à cinq ans et comporte le risque de provoquer des réactions allergiques locales ou systémiques sévères⁴.

Santé Canada ainsi que la FDA ont autorisé, en avril 2014, le Ragwitek, un comprimé sublingual de 12 unités d'Amb a 1 (unité de mesure synonyme d'antigène

S M. RW a eu une réaction locale cutanée importante au site d'injection à la suite d'un traitement de désensibilisation par voie sous-cutanée contre l'allergie saisonnière à l'herbe à poux. Il est très inquiet au sujet de la prochaine injection.

- O**
- Homme de 25 ans
 - Allergie saisonnière depuis plusieurs années
 - Test de dépistage cutané positif pour la présence d'IgE spécifiques à la petite herbe à poux
 - Diagnostic de rhinite allergique à la petite herbe à poux cette année
 - Aucun autre problème de santé
 - Réaction par œdème et rougeur à la suite de deux injections successives dans le cadre d'un traitement de désensibilisation

A Une réaction de type local à un traitement par injection sous-cutanée est considérée comme attendue. Réduire la dose de moitié à la deuxième injection ou prendre 50 mg de diphenhydramine 30 minutes avant l'injection est censé alléger la réaction. Considérant l'inquiétude du patient, on pourrait opter pour une solution de rechange en changeant la voie d'administration pour des comprimés sublinguaux de Ragwitek^{MD}.

- P**
- Suggérer au médecin de changer la thérapie d'immunothérapie sous-cutanée actuelle pour le Ragwitek^{MD} à raison d'un comprimé sublingual quotidien, que le patient pourra facilement prendre à domicile.
 - Assurer le suivi de l'efficacité du traitement durant la saison d'allergie et les effets indésirables locaux de types prurit et irritation dans la cavité buccale.

E) d'extrait d'allergène standardisé de petite herbe à poux (*Ambrosia artemisiifolia*), fabriqué par Merck. Il est indiqué au Canada pour réduire les signes et les symptômes modérés à sévères de la rhinite allergique, présents durant au moins deux saisons polliniques et confirmés par un test cutané ou par dosage des IgE spécifiques à *Ambrosia artemisiifolia*.

L'immunothérapie sublinguale comporte de nombreux avantages, tels qu'une administration facile et rapide à domicile et un risque très faible de réactions allergiques systémiques sévères. D'autres études seront nécessaires pour établir l'efficacité de la voie sublinguale, comparativement à la voie sous-cutanée⁵.

Le Ragwitek peut être administré chez des individus de 18 à 50 ans (65 ans aux États-Unis) qui ne tolèrent ou ne répondent pas aux traitements antiallergiques disponibles⁶.

Le traitement doit être débuté au moins 12 semaines avant le début de la saison des allergies et poursuivi jusqu'à la fin de celle-ci.⁶ La sécurité et l'efficacité ne sont pas établies si le traitement débute durant la saison pollinique. La durée optimale du traitement sublingual reste à déterminer, par contre, la durée recommandée du traitement par immunothérapie sous-cutanée est de trois à cinq ans, en continu toutes les deux à quatre semaines, et les bénéfices semblent durer plusieurs années à la suite de l'arrêt du traitement^{4,7}. Le fait qu'une dose quotidienne du comprimé sublingual donne des bénéfices comparables à une dose mensuelle injectable à des forces équivalentes demeure toutefois inexplicable.

Seule la première dose doit être administrée sous supervision médicale pour une période de 30 minutes. Par la suite, le patient prendra une fois par jour, à domicile, un comprimé sublingual et s'assurera de sa dissolution complète. Il ne doit plus avaler pour une minute ni manger ou boire pendant cinq minutes. Manquer une dose n'est pas souhaité, mais durant les études, une interruption d'une semaine a été tolérée.

Le risque de choc anaphylactique est moindre que pour le traitement par voie sous-cutanée⁴. Cependant, la compagnie Merck recommande que le patient ait en sa possession un autoinjecteur d'épinéphrine et qu'il ne devrait pas être sous bétabloquants afin de ne pas compromettre son efficacité ou celle des pompes bronchodilatatrices en cas de réaction allergique importante⁶.

Le Ragwitek est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'asthme chronique ou saisonnier instable et grave. Par contre, le médicament n'a pas été étudié pour l'asthme modéré à sévère. Il est contre-indiqué chez les patients souffrant de maladies sous-jacentes réduisant leur capacité à survivre à une réaction allergique grave. Il ne devrait pas être administré chez les femmes enceintes. Les effets indésirables les

plus communs sont une enflure ou des démangeaisons au niveau de la bouche, de la langue, du palais, des oreilles, du pharynx et/ou des lèvres. Les réactions locales étaient plus fréquentes le premier jour du traitement. Le comprimé contient de la gélatine de poisson et du mannitol⁶.

Deux grandes études de phase II et III ont montré qu'une dose de 12 Amb a 1-U d'*Ambrosia artemisiifolia* (approximativement 12 µg d'antigène E) était efficace et bien tolérée, sans effet indésirable systémique rapporté. Les deux études montrent une amélioration de 27 % ($p < 0,05$) et 24 % ($p = 0,002$), respectivement au score total combiné (STC), comparativement au placebo. Le STC combine les symptômes ressentis et la nécessité d'utiliser des médicaments (antihistaminiques et corticoïdes) en pleine saison pollinique d'herbe à poux^{8,9}.

En février 2015, l'INESSS a recommandé au ministre de ne pas inscrire le Ragwitek^{MD} sur la liste des médicaments remboursés par la Régie de l'assurance maladie du Québec, estimant que d'autres études étaient nécessaires pour évaluer sa valeur thérapeutique. Une quantité de 30 comprimés de Ragwitek coûte approximativement 155 \$¹⁰.

Acte pharmaceutique facturable

Innocuité : remplacer un médicament prescrit par un autre (code WV). ■

Opinion pharmaceutique

Docteur,

M. RW souffre d'allergie saisonnière à la petite herbe à poux. Il a subi deux réactions cutanées sévères successives à la suite des injections de désensibilisation d'antigène E. Je vous suggère de changer la thérapie pour des comprimés sublinguaux de Ragwitek. Ces comprimés sont mieux tolérés et leur efficacité est prouvée. De plus, sauf pour la première dose, le patient pourra s'autoadministrer le médicament à domicile.

Cordialement,

La pharmacienne

Références

Les références en gras indiquent au lecteur les références principales de l'article, telles que choisies par les auteures.

1. La rhinite allergique au Québec. [En ligne.] Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2011 [Cité le 13-10-2014.] Disponible : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documenta-tion/2011/11-202-04W.pdf>.
2. Tardif I, Masson E. Prévalence et coûts de santé de l'allergie au pollen de l'herbe à poux. [En ligne.] INSPQ. Bulletin d'information en santé environnementale 2008. [Cité le 04-10-2014.] Disponible : <http://www.inspq.qc.ca/bise/post/2008/08/01/Preva-lence-et-couts-de-sante-de-le28099allergie-au-pollen-de-le28099herbe-a-poux.aspx>.
3. Allergy shots (Immunotherapy). [En ligne.] American Academy of Allergy Asthma & Immunology 2014 [Cité le 04-10-2014.] Disponible : [http://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/treatments/allergy-shots-\(immunotherapy\).aspx](http://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/treatments/allergy-shots-(immunotherapy).aspx).
4. Norman PS, Creticos PC, Feldweg AM. Subcutaneous immunotherapy for allergic disease: Indications and efficacy. Dans: Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA [Cité le 21-10-2014.]
5. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcu-taneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and indirect comparison. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131: 1361-6.
6. Monographie du produit. Ragwitek™. Merck Canada Inc. Date de préparation : 10 avril 2014. [Cité le 05-10-2014.]
7. **Creticos PS, Corren J, Feldweg AM. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Dans : Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA [Cité le 12-10-2014.]**
8. **Nolte H, Hébert J, Berman G, Gawchik S, White M, Kaur A, et coll. Rando-mized controlled trial of ragweed allergy immunotherapy and safety in North American adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013; 110(6): 450-6.**
9. **Creticos PS, Maloney J, Bernstein D, Casale T, Kaur A, Fisher R, et coll. Rando-mized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131: 1342-9.**
10. Évaluation des médicaments. Ragwitek. [En ligne.] INESSS 2015 [Cité le 12-03-2015.] Disponible : <http://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medica-ments/evaluation-des-medicaments/extrait-davis-au-ministre/ragwitek.html>.
11. Hannon RA, Pooler C, Porth C. Pathophysiology: Concept of altered health states. 1^{re} éd. canadienne. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. Chapitre 19, Disorders of the Immune Response; p. 395-397.

Répondez à cette question en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 7 juillet 2016. Donne 4 UFC.

1. Lequel de ces patients pourrait le plus probablement bénéficier d'un traitement par Ragwitek^{MD} ?

- A** Un patient de 40 ans qui a souffert l'année dernière, pour la première fois, d'une rhinite allergique sévère confirmée à la petite herbe à poux, pour laquelle aucun traitement non immunologique n'a été efficace.
- B** Un patient de 56 ans souffrant depuis quelques années de rhinite allergique modérée confirmée à la petite herbe à poux pour laquelle aucun traitement non immunologique n'a été efficace.
- C** Un patient de 30 ans souffrant d'asthme contrôlé par un inhalateur bêta-agoniste à courte durée d'action et de rhinite allergique modérée depuis trois ans, confirmée à la petite herbe à poux, et pour laquelle aucun traitement non immunologique n'a été efficace.
- D** Un patient de 18 ans souffrant de rhinite allergique sévère confirmée à la petite herbe à poux depuis quelques années, pour laquelle aucun traitement non immunologique n'a été efficace, et qui désire entamer tout de suite le traitement par Ragwitek, juste avant la rentrée scolaire, pour bénéficier d'un effet immédiat.
- E** Un patient de 22 ans présentant une rhinite allergique modérée à l'herbe à poux depuis quelques années, pour laquelle le test de dépistage cutané n'a pas été concluant sur le type d'herbe à poux.

Texte rédigé par **Nicolas Dugré**, Pharm. D, M. Sc., pharmacien à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Révisé par Maxime Doré, B. Pharm., M. Sc., pharmacien à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

L'auteur et le réviseur scientifique ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 14 mai 2015

Texte final remis le 25 mai 2015.

Bien connue comme le « cœur » de *Québec Pharmacie*, cette chronique offre l'occasion de faire une mise à jour des connaissances en physiopathologie, en pharmacologie et en pharmacothérapie sur une grande variété de pathologies et de traitements

Responsables de cette chronique :



Sarah Girard, Pharm. D.



Caroline Morin, B. Pharm., M. Sc.

La goutte et l'hyperuricémie

Objectifs d'apprentissage

1. Décrire la pathophysiologie de la goutte;
2. Déterminer les choix thérapeutiques optimaux dans la prise en charge de l'arthrite goutteuse et de l'hyperuricémie chronique;
3. Assurer un suivi approprié chez un patient atteint de goutte.

Résumé

L'hyperuricémie et ses complications, comme l'arthrite goutteuse, représentent une problématique fréquente au sein de la population occidentale. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la colchicine et les corticostéroïdes oraux, ou intra-articulaires, sont les principaux choix de traitement de l'arthrite goutteuse. Un traitement chronique de l'hyperuricémie est généralement indiqué chez les patients présentant des crises d'arthrite goutteuse fréquentes, des atteintes polyarticulaires, de l'insuffisance rénale, des tophi ou des lithiases urinaires de cristaux d'urate monosodique. Dans de tels cas, l'instauration d'allopurinol à faible dose est l'option favorisée chez la majorité des patients. Ce traitement devrait être accompagné d'un traitement anti-inflammatoire prophylactique concomitant pour un minimum de six mois, ou jusqu'à trois à six mois après l'atteinte des cibles thérapeutiques.



Cas clinique Monsieur K.

Monsieur K, 57 ans, est bien connu de votre pharmacie en raison de traitements pour une hypertension et une dyslipidémie. Il utilise les médicaments suivants : ramipril 5 mg PO die, hydrochlorothiazide 25 mg PO Die et atorvastatine 20 mg PO Die. Il se présente ce jour avec une ordonnance de colchicine 1,2 mg PO STAT, puis 0,6 mg dans une heure et BID par la suite jusqu'à la résolution des symptômes. Il souffre d'une crise de goutte.

En parlant avec le patient, vous apprenez que c'est la troisième crise de goutte dont il souffre dans la dernière année et il est bien découragé. Il a pourtant suivi les conseils qui lui ont été donnés : il a cessé de boire de la bière et des boissons gazeuses et il ne mange presque plus de viande rouge ni de fruits de mer. Il vous demande ce qu'il pourrait faire de plus pour ne pas avoir de nouvelles crises.

Généralités

Autrefois appelée « maladie des rois », car elle était associée aux gens nantis, la goutte est une maladie décrite depuis fort longtemps¹. Le terme « goutte » est utilisé de façon générale pour décrire différents phénomènes liés à une hyperuricémie. En effet, on parle souvent de « goutte » pour décrire la crise d'arthrite goutteuse, le développement des néphrolithiases de cristaux d'urate ou de néphropathies goutteuses, ainsi que la présence de tophi, dépôts sous-cutanés d'acide urique¹. Dans le présent article, le terme « goutte » sera utilisé pour décrire une hyperuricémie associée à des complications. Nous traiterons toutefois plus en détail de la prise en charge de l'arthrite goutteuse aiguë et du traitement chronique de l'hyperuricémie.

La goutte est une maladie commune dans les pays développés comme le Canada¹. Elle affecterait environ 4 % de la population américaine, et ce chiffre pourrait être appelé à augmenter dans le futur, compte tenu du vieillissement de la population et de l'important taux d'obésité qui touche cette population, sans compter la forte prévalence de facteurs de risque d'hyperuricémie, comme l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale chronique et le diabète de type 2^{1,2,3}. Enfin, notons que la goutte touche plus les hommes que les femmes et son incidence augmente avec l'âge^{1,4}. Les femmes seraient moins affectées jusqu'à la ménopause en raison de l'effet uricosurique de l'oestrogène⁵.

Pathophysiologie

L'hyperuricémie est à la base de cette pathologie complexe. En effet, plus le niveau d'acide urique est élevé, plus le risque de développer la goutte est lui aussi élevé¹. On parle généralement d'hyperuricémie lorsque la concentration d'acide urique excède

sa solubilité^{1,6}. La solubilité maximale de l'acide urique dans du sérum humain à un pH de 7,40 et à une température de 37 °C serait de 404 µmol /L⁶. Au-delà de ce niveau, l'acide urique précipite et apparaissent alors des cristaux d'urate monosodique¹. Cette valeur diminue rapidement avec une diminution de la température, passant à 268 µmol/L à 30 °C⁶. Cela expliquerait pourquoi les articulations touchées par la goutte sont généralement des articulations périphériques basses où la température est plus faible, comme celles des orteils^{1,5,6}. Lorsque des cristaux d'urate monosodique se forment, ils sont d'abord phagocytés par des synoviocytes qui, ensuite, relâchent des prostaglandines, des enzymes liposomales et différentes cytokines ou autres molécules proinflammatoires, dont l'interleukine-1 (IL-1)^{5,7,8}. Ces médiateurs chimiques attirent les leucocytes qui se déplacent vers l'articulation touchée et amplifient la réaction inflammatoire, à l'origine des symptômes liés à la crise de goutte⁸.

Étiologie

Les facteurs de risque de l'hyperuricémie sont nombreux et variés. Les facteurs de risque et les médicaments pouvant être en cause sont présentés respectivement aux tableaux I et II.

De façon générale, un niveau d'acide urique supérieur à la normale peut résulter de deux phénomènes : une surproduction d'acide urique ou une faible capacité d'excrétion^{1,2,5}.

I Facteurs de risque d'hyperuricémie

- | | |
|---|--|
| ■ Acromégalie | ■ Médicaments |
| ■ Alcoolisme | ■ Ménopause |
| ■ Anémie hémolytique chronique
ou anémie pernicieuse | ■ Obésité |
| ■ Diabète | ■ Psoriasis |
| ■ Diète | ■ Sarcoïdose |
| ■ Dyslipidémie | ■ Sexe masculin |
| ■ Hypertension | ■ Syndrome de Down |
| ■ Hypothyroïdie | ■ Syndromes myélo ou lymphoprolifératifs |
| ■ Insuffisance cardiaque | ■ Transplantation d'organe |
| ■ Intoxication au plomb ou au beryllium | ■ Trouble génétique ou acquis
de surproduction d'acide urique |
| ■ Jeûne | ■ Troubles des parathyroïdes |
| ■ Maladie rénale | |

Source : Tableau adapté de la capsule pharmacologique sur la goutte de l'APES, avec la permission de l'APES.

Surproduction d'acide urique

Une surproduction d'acide urique est une cause plutôt rare d'hyperuricémie^{3,5}. L'acide urique est produit dans le corps humain à partir des purines¹. Ces purines proviennent de l'alimentation, de la conversion d'acides nucléiques, ou sont synthétisées de *novo*¹. Elles sont ensuite soit réassemblées en acides nucléiques ou métabolisées en acide urique¹. Chez l'individu sain, l'excrétion d'acide urique contre-balance sa production et empêche ainsi son accumulation dans l'organisme¹. Toutefois, dans certains cas, la production d'acide urique est augmentée soit par un apport augmenté en purines, soit par un métabolisme important d'acides nucléiques, comme ce peut être le cas avec les syndromes myélo ou lymphoprolifératifs, certains types d'anémie, la *polycythemia vera*, le psoriasis ou l'utilisation de certaines substances cytotoxiques¹. Un désordre métabolique impliquant les enzymes métabolisant les purines en acide urique peut aussi être la cause d'une production inadéquate d'acide urique¹.

Faible excrétion d'acide urique

Environ 90 % des patients présentant une hyperuricémie auraient des problèmes d'élimination rénale d'acide urique^{1,5}. Chez les personnes non atteintes de goutte, environ les deux tiers de la production quotidienne d'acide urique sont éliminés par les reins via l'urine, le reste étant éliminé via le tractus gastro-intestinal^{1,5}. Diverses méthodes peuvent être utilisées pour détecter une excrétion déficiente d'acide urique^{1,5}.

II Liste non exhaustive de médicaments pouvant augmenter l'uricémie

- Diurétiques thiazidiques
 - Hydrochlorotiazide
 - Chlorthalidone
 - Indapamide
 - Métolazone
- Diurétiques de l'anse
 - Furosémide
 - Acide éthacrynique
- Éthambutol
- Pyrazinamide
- Niacine
- Acide acétylsalicylique à faible dose
- Inhibiteurs de la calcineurine
 - Cyclosporine
 - Tacrolimus
- Tériparatide
- Lévodopa
- Ribavirine et interférons
- Certains agents cytotoxiques

Source : Tableau adapté de la capsule pharmacologique sur la goutte de l'APES, avec la permission de l'APES.

Une mesure de l'acide urique urinaire sur 24 heures peut permettre de distinguer les patients qui produisent trop d'acide urique de ceux qui ont une élimination déficiente¹. En effet, une excrétion urinaire de plus de 1000 mg d'acide urique en 24 heures permet de suspecter un problème de surproduction¹.

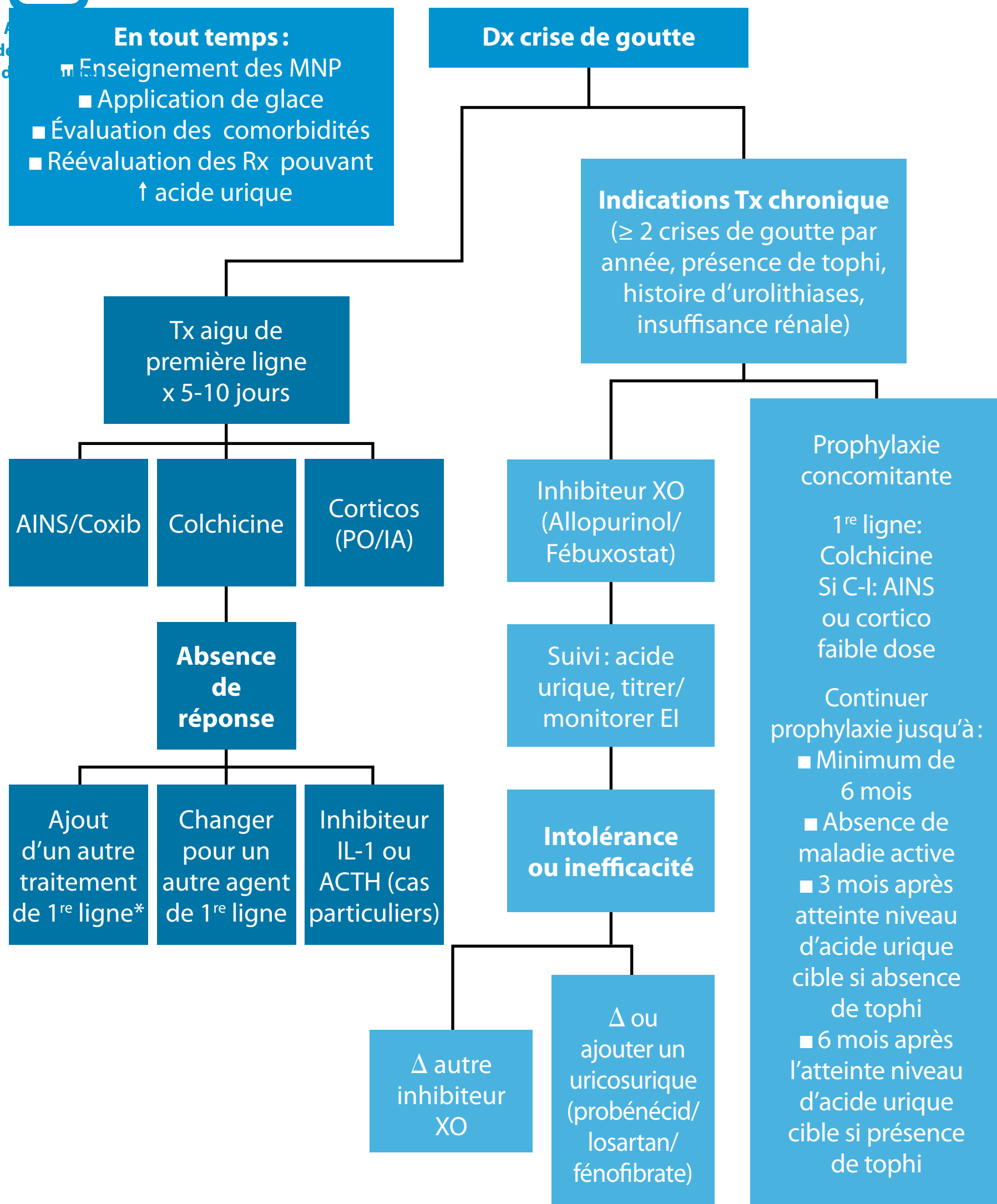
Présentation

La majorité des patients atteints d'hyperuricémie sont asymptomatiques^{1,7}. En effet, environ 85 % de ces derniers n'auront jamais de crise de goutte⁴. Une étude de cohorte a identifié le développement d'une crise de goutte chez seulement 22 % des gens ayant un niveau d'acide urique supérieur à 535 $\mu\text{mol/L}$ ⁹. Toutefois, l'hyperuricémie pouvant être associée à de nombreuses complications, les signes et symptômes de la goutte peuvent être variés².

L'arthrite goutteuse aiguë est, dans la plupart des cas, la première complication à se présenter⁴. Dans la moitié des crises initiales, c'est la première articulation métatarso-phalangienne qui est touchée^{1,3}. C'est ce qu'on appelle aussi « podagre », terme qui provient du mot grec *podagra* qui signifie « pris par les pieds »^{1,10}. D'autres articulations peuvent toutefois être atteintes, comme les tarses, les chevilles, les genoux, les doigts, les poignets et les coudes^{2,4}. L'articulation affectée est généralement très douloureuse, érythémateuse, chaude et enflée^{1,4}. La douleur atteint habituellement son paroxysme après 6 à 12 heures et elle est intense, au point de rendre très douloureux tout contact avec l'articulation atteinte^{1,3}. Bien que plus rare, l'atteinte peut aussi être polyarticulaire^{4,11}. Les symptômes arrivent souvent la nuit, le patient se réveillant à cause de la douleur^{1,3}. Cette chronologie est possiblement liée à la réabsorption de l'eau des espaces intra-articulaires qui s'est accumulée durant la journée^{1,3,5}. Le retrait de cette eau peut engendrer une augmentation rapide de la concentration d'acide urique dans ces mêmes espaces intra-articulaires et créer une crise de goutte^{1,5}.

À la suite d'une première arthrite goutteuse, plus de la moitié des patients souffriront d'une seconde crise au cours de l'année suivante^{4,7}. Pour d'autres, de nombreuses années peuvent s'écouler sans récurrence⁴. Par la suite, en l'absence d'une prise en charge adéquate, diverses complications peuvent apparaître au fil du temps : néphrolithiases, néphropathie goutteuse, arthrite chronique et le développement de tophi^{1,7}. Les tophi sont des dépôts d'acide urique sous-cutanés qu'on peut retrouver dans la peau, les tendons, les ligaments ou autres tissus mous. Toutes ces complications sont secondaires à l'accumulation de cristaux d'urate. Leur prise en charge, outre le traitement chronique de l'hyperuricémie, ne sera pas abordée dans le présent article.

Algorithme de traitement de la goutte



Source : Figure adaptée de la capsule pharmacologique sur la goutte de l'APES, avec la permission de l'APES.

Diagnostic

Lors d'un épisode d'arthrite goutteuse aiguë, le diagnostic peut généralement être posé à partir d'une évaluation clinique, mais un diagnostic définitif de goutte nécessite l'observation de cristaux d'urate monosodique dans un échantillon de liquide synovial^{1,4,7}. Dans le cadre d'une arthrite goutteuse aiguë, une leucocytose est souvent présente et le patient peut parfois présenter une légère fièvre^{1,4}. Il est important de noter que la mesure d'un niveau d'acide urique durant une crise de goutte ne permet pas de confirmer ou d'infirmer le diagnostic, puisque le résultat sera souvent normal^{3,4,7}. Le niveau d'acide urique sera surtout utile dans la prise en charge chronique de la goutte¹. Une radiographie des articulations atteintes peut montrer des dommages articulaires chez un patient souffrant de la goutte de longue date, mais elle devrait être normale lors d'un premier épisode d'arthrite goutteuse aiguë¹.

Les diagnostics différentiels de la monoarthrite goutteuse aiguë incluent, entre autres, les autres arthrites microcristallines, soit celles associées à des dépôts de phosphate de calcium basique ou à des dépôts de pyrophosphate de calcium (pseudo-goutte)^{1,7,12}. Les autres diagnostics différentiels à prendre en considération incluent principalement l'arthrite septique, la cellulite, un traumatisme et l'hémarthrose^{1,7}.

Traitement de l'arthrite goutteuse aiguë (voir figure III)

Mesures non pharmacologiques

Une arthrite goutteuse aiguë non traitée se résorbera généralement d'elle-même 3 à 14 jours après son apparition¹. Autrement, les seules mesures non pharmacologiques recommandées dans la prise en charge d'une crise de goutte sont le repos de l'articulation atteinte et l'application de glace^{1,7}. En effet, une étude randomisée, contrôlée, menée auprès de 19 patients présentant une crise de goutte a démontré une plus grande diminution de la douleur lorsque l'application locale de glace est ajoutée au traitement pharmacologique¹³.

Mesures pharmacologiques

Trois options s'offrent généralement en première ligne de traitement pour les patients atteints d'une crise de goutte : les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la colchicine et les corticostéroïdes^{1,7,11}. Peu d'études ont comparé les différents choix de traitement entre eux⁷. Une étude randomisée a comparé l'efficacité de la prednisolone à celle du naproxène chez 120 patients souffrant de goutte aiguë et les deux traitements se sont montrés équivalents¹⁴. Une autre étude a comparé la prednisolone à l'indométhacine chez 90 patients et est arrivée à la même conclusion¹⁵. Le choix de traitement devra donc tenir compte des caractéristiques du patient, comme ses comorbidités, ses

allergies, ou encore de la présence d'interactions médicamenteuses, en plus de la gravité de la crise de goutte^{3,7,11}.

Indépendamment du choix de traitement, il faut d'abord mentionner l'importance d'instaurer le traitement pharmacologique le plus rapidement possible, idéalement durant les premières 24 heures suivant l'apparition des symptômes^{1,3,11}. À cette fin, la prescription d'un traitement pharmacologique à utiliser au besoin peut s'avérer pertinente^{7,11}.

Dans le cas où un traitement de première ligne s'avère inefficace, il est recommandé de changer le traitement pour un autre agent de première ligne ou d'ajouter un agent de première ligne distinct du premier¹. D'autres traitements peuvent aussi être utilisés dans la prise en charge de cas réfractaires. Ils seront abordés plus loin dans le présent article.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS représentent un excellent choix de traitement de première ligne en arthrite goutteuse pour bon nombre de patients¹. Ils agissent principalement en inhibant la synthèse des prostaglandines⁸. Ils diminueraient aussi la phagocytose des cristaux d'urate par les phagocytes⁸. Plusieurs AINS ont démontré leur efficacité dans des études cliniques, soit l'indométhacine, le sulindac et le naproxène¹. Ce sont d'ailleurs les AINS qui ont reçu l'indication officielle de traitement de l'arthrite goutteuse auprès de Santé Canada¹⁶. D'autres AINS pourraient probablement être utilisés si besoin¹¹. En effet, les données disponibles ne semblent pas indiquer la supériorité d'un AINS par rapport à un autre dans le traitement des crises de goutte^{1,7,11}. Tel que mentionné précédemment, le traitement devrait être instauré le plus rapidement possible et poursuivi jusqu'à la résolution complète des symptômes, ce qui prend généralement de 5 à 10 jours^{1,7}. Dès lors, le traitement pourrait être cessé directement ou diminué graduellement¹¹. Les lignes directrices américaines de l'*American College of Rheumatology* recommandent de continuer la pleine dose jusqu'à la résolution des symptômes, à moins qu'une diminution de la dose ne soit souhaitée le plus rapidement possible compte tenu des caractéristiques du patient¹¹. Les AINS devraient toutefois être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcères peptiques ou de saignements digestifs¹. Chez les patients connus pour souffrir d'effets indésirables gastro-intestinaux liés aux AINS non sélectifs, l'utilisation du célécoxib, inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), pourrait s'avérer un choix judicieux¹⁷. Une revue systématique Cochrane, publiée en 2014, conclut à une efficacité équivalente entre les AINS non sélectifs et les inhibiteurs de la COX-2 dans le traitement de la crise de goutte¹⁸. Les AINS devraient aussi être utilisés avec prudence

chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique ou d'hypertension, ainsi que chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire¹. Enfin, les patients ayant des antécédents d'allergie à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS non sélectifs pourraient bénéficier d'un choix de traitement différent, bien que l'utilisation du célécoxib puisse être sécuritaire chez ces derniers^{1,19}. Pour plus d'informations concernant le choix d'un AINS en fonction des caractéristiques d'un patient, le lecteur est invité à consulter les guides publiés par l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) sur le sujet²⁰. Enfin, notons que les AINS topiques ne sont pas recommandés dans la prise en charge d'une crise de goutte¹¹.

Colchicine

Longtemps considérée comme le traitement de choix pour le traitement de la goutte, la colchicine est un autre choix de traitement de première ligne pour l'arthrite goutteuse^{8,11}. Isolée du colchique d'automne, la colchicine agit en inhibant la synthèse de microtubules et en diminuant la migration des leucocytes, limitant par le fait même la phagocytose des cristaux d'urate^{1,8,21}. C'est un médicament très efficace, qui procure généralement un soulagement très rapide¹. Rappelons encore une fois cependant l'importance d'instaurer le traitement le plus tôt possible¹¹. En effet, dans le cas de la colchicine, l'efficacité diminuerait en fonction du délai de traitement¹. Les lignes directrices américaines ne recommandent d'ailleurs pas son utilisation si les symptômes sont présents depuis plus de 36 heures¹¹. À noter que la posologie traditionnellement utilisée par le passé, soit 0,6 mg toutes les une ou deux heures jusqu'à l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux intolérables, n'est plus recommandée^{1,11}. En effet, une étude clinique randomisée-contrôlée a démontré l'efficacité de la colchicine à la dose de 1,2 mg le plus rapidement possible, suivie d'une dose de 0,6 mg une heure plus tard. Ce régime a été comparé à une dose de 4,8 mg de colchicine étalée sur six heures chez 184 patients, et les deux régimes posologiques se sont révélés aussi efficaces dans le soulagement de la douleur (diminution de ≥ 50 % de la douleur) à 24 heures. Une proportion de 77 % des patients a cependant souffert de diarrhées dans le groupe 4,8 mg, comparativement à seulement 23 % dans le groupe 1,8 mg²². La colchicine peut ensuite être poursuivie au besoin à la dose de 0,6 mg une ou deux fois par jour jusqu'à la résolution des symptômes^{3,11}. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec cette molécule sont la nausée, les vomissements et la diarrhée^{1,8}. La colchicine peut aussi causer des myopathies, particulièrement chez les patients qui prennent des statines ou chez ceux qui sont atteints d'insuffisance rénale¹. Sa dose doit d'ailleurs être ajustée chez les patients insuffisants rénaux^{3,11}. Enfin, bien que cela soit moins fréquent, la colchicine est aussi

connue pour causer des neutropénies, des neuropathies, des nécroses hépatiques, des insuffisances rénales aiguës, des convulsions et des coagulations intravasculaires disséminées^{1,8}.

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes systémiques et intra-articulaires peuvent être utilisés dans le traitement de l'arthrite goutteuse^{1,11}. Les corticostéroïdes diminuent la réponse immunitaire et inhibent l'accumulation des macrophages aux sites inflammatoires¹⁶. L'utilisation des corticostéroïdes intra-articulaires est habituellement réservée aux atteintes mono ou biarticulaires, alors que les corticostéroïdes systémiques peuvent être employés indépendamment de l'atteinte^{1,11}. Plusieurs posologies de corticostéroïdes ont été utilisées dans le traitement de l'arthrite goutteuse. Les lignes directrices américaines suggèrent l'administration de prednisone à raison de 0,5 mg par kilogramme (kg) une fois par jour pendant 5 à 10 jours ou pendant 2 à 5 jours, suivie d'une diminution graduelle de la dose¹¹. En pratique toutefois, une dose de 20 à 30 mg est généralement suffisante et favorisée pour limiter les effets indésirables. Il faut cependant être prudent chez les patients diabétiques, hypertendus, à risque de saignements gastro-intestinaux, ou chez les patients avec des antécédents de psychose¹. À noter que les effets indésirables des corticostéroïdes sont habituellement dose et durée-dépendants¹. Dans le cas des corticostéroïdes intra-articulaires, les effets indésirables sont généralement moins importants. Ils peuvent causer une réaction au site d'injection, une décoloration de la peau, une atrophie sous-cutanée ou une légère augmentation des glycémies²³. Enfin, dans le cas de patients *nil per os*, chez qui l'utilisation de corticostéroïdes serait favorisée, il serait possible d'administrer de la méthylprednisolone injectable par voie intramusculaire ou intraveineuse¹¹.

Hormone adrénocorticotropine

L'hormone adrénocorticotropine (ACTH) est une hormone produite par l'adénohypophyse qui stimule la production de cortisol et de corticostérone^{1,24}. L'administration d'ACTH exogène permettrait d'augmenter la réponse anti-inflammatoire, d'où son intérêt lors d'une crise de goutte²⁴. Son utilisation pour la goutte est peu fréquente, mais elle est suggérée dans les lignes directrices américaines chez les patients présentant des contre-indications aux traitements de première ligne ou ne pouvant recevoir des traitements oraux¹¹. Au Canada, les produits disponibles sont le Cortrosyn^{MD} (250 mcg équivaldraient à 25 unités d'ACTH) et le Synacthen Dépot^{MD} (1 mg équivaldrait à 25 unités d'ACTH)¹⁶. Les lignes directrices américaines recommandent une dose de 25 à 40 unités administrées par voie sous-cutanée, qui

peut être répétée selon l'évolution clinique¹¹. Plusieurs doses et voies d'administration ont cependant été documentées par le passé et il est difficile de favoriser une posologie précise²⁴. Bref, les données disponibles concernant l'utilisation de l'ACTH pour la goutte sont limitées et son utilisation devrait être réservée à des cas très particuliers^{1,24}.

Inhibiteurs de l'interleukine-1

Des données récentes suggèrent l'utilisation d'inhibiteurs de l'IL-1 dans le traitement de l'arthrite goutteuse réfractaire^{1,11,25}. L'efficacité de ces inhibiteurs serait due au fait que le processus inflammatoire secondaire aux cristaux d'urate monosodique engendrerait une production accrue d'IL-1¹. Trois inhibiteurs de l'IL-1 ont été utilisés avec succès en arthrite goutteuse, soit l'anakinra, le rilonacept et le canakinumab^{11,25}. Ce sont des médicaments très dispendieux et les données disponibles pour le moment concernant leur efficacité sont limitées, mais prometteuses²⁵. Ces traitements ne constituent donc évidemment pas des choix de première ligne, mais peuvent être pris en considération dans de rares cas où toutes les autres options ne sont pas appropriées²⁵. Pour le moment, seul l'anakinra (Kineret^{MD}), et le canakinumab (Ilaris^{MD}) sont disponibles au Canada.

Associations de traitements

L'utilisation de deux agents pharmacologiques pourrait être envisagée dans le traitement d'une crise de goutte lorsque celle-ci est sévère, surtout si elle implique de multiples ou de grosses articulations (chevilles, genoux, poignets, coudes, hanches, épaules)¹¹. Si une combinaison de traitements est utilisée, il serait préférable d'associer la colchicine à un corticostéroïde ou à un AINS, ou encore de combiner un corticostéroïde intra-articulaire à un traitement systémique¹¹.

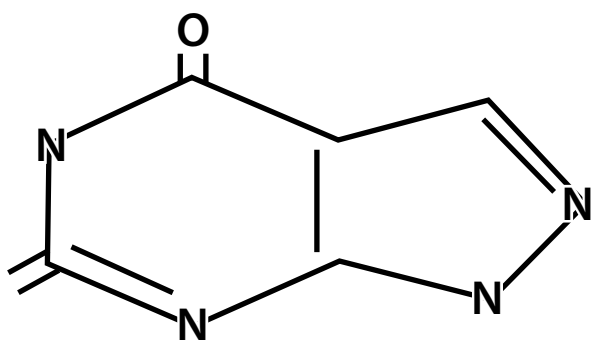
Traitement chronique de l'hyperuricémie

Mesures non pharmacologiques

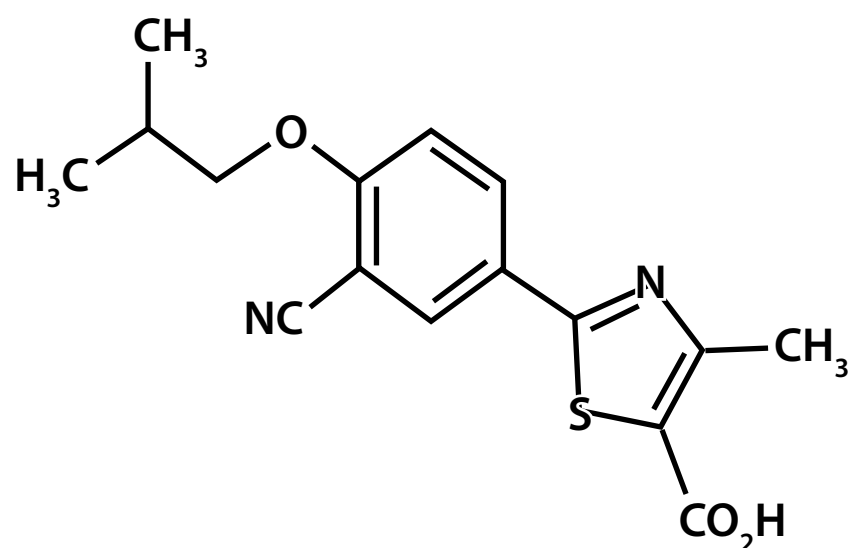
Les données sur les mesures non pharmacologiques dans la prise en charge chronique de la goutte proviennent principalement d'études observationnelles²⁶. Plusieurs mesures non pharmacologiques peuvent toutefois être suggérées aux patients atteints de goutte afin de les aider à contrôler leur niveau d'acide urique. D'abord, l'obésité étant associée à l'hyperuricémie, le maintien ou l'atteinte d'un poids santé devrait être favorisé^{1,4}. Ensuite, les habitudes alimentaires des patients devraient être révisées⁴. L'apport alimentaire en purines doit être limité. Les aliments à haute teneur en purine incluent les anchois, le hareng, les fruits de mer, la viande de gibiers, le foie, les rognons, les levures, les bouillons et les consommés^{4,27,28}. La consommation de viandes rouges

et de fruits de mer devrait, par conséquent, être réduite²⁹. Les patients atteints d'hyperuricémie devraient plutôt tenter d'augmenter leur apport de légumes et de produits laitiers faibles en gras^{1,2}. Il est à noter que la consommation de noix ou de légumes riches en purines (asperges, lentilles, épinards, etc.), ne semble pas augmenter le risque de goutte²⁹. Certaines données montrent d'ailleurs que les personnes qui consomment davantage de protéines végétales ont un risque plus faible de souffrir de goutte que celles qui en consomment moins²⁹. La consommation de café et de vitamine C pourrait aussi avoir un effet bénéfique sur les niveaux d'acide urique et le risque de présenter une crise de goutte²⁹. En effet, diverses études ont démontré un lien direct entre la quantité de vitamine C ingérée et les niveaux d'acide urique^{30,31}. La même relation a été observée avec la consommation de café, avec ou sans caféine³². L'ampleur de l'effet associé à la consommation de ces produits semble cependant limitée. Par exemple, dans un essai randomisé, contrôlé, à double aveugle, contre placebo, réalisé chez 184 sujets, l'utilisation de 500 mg de vitamine C par jour pendant deux mois a permis une diminution des niveaux d'acide urique d'environ 30 µmol/L³³. Les produits riches en sirop de maïs à haute teneur en fructose, comme les boissons gazeuses ou autres breuvages, devraient être évités, car ils sont directement associés à une augmentation des niveaux d'acide urique^{1,2,4,29}. D'autres aliments pouvant contenir de hauts niveaux de sirop de maïs à haute teneur en fructose incluent, entre autres, les biscuits, les gâteaux, les sucreries, plusieurs sauces et condiments, comme le ketchup, la mayonnaise, des sauces à salade et certaines confitures²⁸. Cette association entre le fructose et l'hyperuricémie serait même décrite avec certains fruits sucrés, mais compte tenu de leurs autres bienfaits sur la santé, il n'est pas recommandé d'en éviter la consommation²⁹. La consommation d'alcool devrait être limitée^{1,4,29}. En effet, une

IV Structure moléculaire de l'allopurinol et du fébuxostat⁴



Allopurinol



Fébuxostat

consommation chronique d'alcool augmenterait la production de purines. Cela s'expliquerait par la synthèse des purines dans le processus métabolique de l'alcool¹. La bière et les spiritueux seraient plus particulièrement à éviter, alors que la consommation de vin semble moins problématique^{4,29}. Une forte consommation d'alcool diminuerait quant à elle la capacité d'excrétion rénale d'urate¹. Les patients souffrant d'une arthrite goutteuse aiguë devraient d'ailleurs s'abstenir de consommer de l'alcool². La modification des habitudes de vie, qui permettrait une diminution de l'acide urique de 10 % à 18 %, ne sera toutefois pas suffisante pour la majorité des patients atteints de goutte².

Lors d'un diagnostic d'hyperuricémie, une revue de la médication des patients devrait être réalisée. En effet, plusieurs médicaments peuvent augmenter les niveaux d'acide urique. C'est le cas, notamment, des diurétiques thiazidiques et des diurétiques de l'anse (hydrochlorothiazide, indapamide, furosémide, etc.) et des inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, sirolimus, etc.)^{1,7}. Le **tableau II** présente la plupart des médicaments pouvant contribuer à l'hyperuricémie. Dans le cas d'un diagnostic de goutte, ceux-ci devraient être réévalués². Il est cependant important de noter qu'il n'est pas toujours possible de cesser ces médicaments compte tenu de leur importance dans la prise en charge de diverses pathologies². C'est souvent le cas avec les diurétiques dans la prise en charge de l'hypertension ou avec l'acide acétylsalicylique à faible dose en prévention cardiovasculaire².

Enfin, tous les patients souffrant de goutte devraient bien s'hydrater et tenter de produire un volume urinaire quotidien de deux à trois litres afin de limiter le risque de développer des lithiases urinaires¹. Ceci est particulièrement important chez les patients présentant une surproduction d'acide urique¹. Cette recommandation ne s'applique évidemment pas aux patients devant respecter une restriction liquidienne.

Mesures pharmacologiques

Le traitement pharmacologique représente la pierre angulaire de la prise en charge de l'hyperuricémie. Celui-ci n'est toutefois pas indiqué d'emblée chez tous les patients souffrant d'une crise de goutte. En effet, l'utilisation d'un traitement chronique devrait être envisagée en présence d'hyperuricémie dans les situations suivantes : deux crises ou plus par année, atteinte polyarticulaire, dommages articulaires ou présence de tophi, antécédents de lithiases rénales ou insuffisance rénale de stade II ou plus (ClCr < 90 ml/min)^{2,4}. Un traitement pharmacologique n'est généralement pas recommandé pour la prise en charge d'une hyperuricémie complètement asymptomatique²⁶. Un traitement pourrait toutefois être envisagé chez les patients avec uricosurie > 1 gramme par 24 heures ou chez certains patients chez lesquels des traitements cytotoxiques seront utilisés⁴. L'instauration ou non d'un traitement

hypo-uricémiant devrait toujours tenir compte de ses risques et bénéfices, ainsi que des préférences du patient.

Il existe deux types de médicaments actuellement utilisés au Canada dans les traitements chroniques et destinés à diminuer les niveaux d'acide urique: les inhibiteurs de la xanthine oxydase et les agents uricosuriques.

Inhibiteurs de la xanthine oxydase

L'allopurinol et le fébuxostat (**figure IV**) sont les deux représentants de cette classe pharmacologique^{1,2,4}. L'allopurinol est utilisé depuis longtemps, alors que le fébuxostat a fait son entrée sur le marché il y a quelques années. Les deux médicaments agissent en inhibant la xanthine oxydase, une enzyme qui convertit l'hypoxanthine en xanthine puis en acide urique^{1,8}. La quantité d'acide urique produite est donc diminuée et les quantités de xanthine et d'hypoxanthine, métabolites plus solubles, sont augmentées⁸. Ces médicaments présentent d'importantes interactions médicamenteuses avec l'azathioprine et la mercaptopurine, des thiopurines^{8,16,34}. En effet, ces molécules étant métabolisées principalement par la xanthine oxydase, l'utilisation concomitante de ces médicaments avec des inhibiteurs de la xanthine oxydase diminue de façon importante leur métabolisme et devrait être évitée^{16,34}. Cette association est cependant très occasionnellement utilisée volontairement afin de favoriser certaines voies métaboliques pour optimiser l'efficacité des thiopurines, tout en réduisant les doses de thiopurines utilisées et en limitant la dose d'allopurinol à 100 mg. Les données sont très limitées quant à l'utilisation du fébuxostat dans un tel contexte³⁵. Si nécessaire ou désirée, la gestion de cette interaction médicamenteuse devrait avoir lieu dans un contexte de soins spécialisés.

Allopurinol

L'allopurinol est utilisé depuis une quarantaine d'années et est actuellement l'agent le plus utilisé dans le traitement chronique de l'hyperuricémie. Il devrait généralement être instauré à la dose de 100 mg, puis augmenté toutes les deux à cinq semaines afin d'atteindre un niveau cible d'acide urique, soit généralement un niveau inférieur à 360 µmol/L^{2,4,8}. La dose maximale recommandée d'allopurinol est de 800 mg par jour^{7,8}. Une dose égale ou inférieure à 300 mg ne permet pas d'atteindre les niveaux d'acide urique adéquats chez une proportion importante de patients². Le principe d'instauration à faible dose avec titration graduelle permettrait de diminuer le risque de syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol et de minimiser le risque de crises de goutte secondaire à l'allopurinol^{1,2}. Contrairement à ce qui est parfois véhiculé, les dernières lignes directrices publiées par l'*American College of Rheumatology* ne recommandent

pas d'ajuster la dose d'allopurinol selon la fonction rénale des patients². Il est cependant recommandé de débiter à une dose de 50 mg par jour et d'augmenter plus tranquillement chez cette population². L'utilisation de nomogrammes suggérant une dose d'allopurinol en fonction de la clairance à la créatinine ne devrait donc pas être encouragée². Les effets indésirables les plus fréquents avec la prise d'allopurinol sont les céphalées et les troubles gastro-intestinaux^{1,8}. Des leucopénies, de l'urticaire, de l'hépatotoxicité, une myélosuppression et des néphrites interstitielles sont aussi rapportées^{1,8}.

L'effet indésirable le plus redouté associé à l'allopurinol est toutefois le syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol, avec un taux de mortalité estimé à environ 20-25 %^{2,4}. Bien que peu fréquent, ce syndrome est extrêmement grave et les patients devraient être informés des signes et symptômes à surveiller lors de l'instauration du traitement. Les signes et symptômes les plus fréquemment associés au syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol sont de la fièvre, une éruption cutanée érythémateuse, une atteinte rénale, une atteinte hépatique et une hyperéosinophilie^{2,4,36}. Plusieurs facteurs de risque ont été associés au développement d'un syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol, soit l'instauration à haute dose ou l'augmentation rapide de l'allopurinol, l'insuffisance rénale, la prise d'un diurétique thiazidique ainsi que la présence de l'allèle HLA-B*5801^{1,2,36}. Ce dernier facteur génétique augmenterait le risque de développer un syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol de façon importante^{2,36}. Certains groupes d'origine asiatique seraient particulièrement à risque de présenter cet allèle et de souffrir d'un syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol, soit les Coréens atteints d'insuffisance rénale, les Chinois Han et les Thaïlandais^{2,36}. Les lignes directrices américaines recommandent d'ailleurs un dépistage génétique chez ces populations ainsi que l'utilisation d'une solution de rechange à l'allopurinol si le dépistage s'avère positif². Il n'est pas recommandé de procéder à un dépistage génétique chez les populations où la prévalence de l'allèle est plus faible².

Fébuxostat

Le fébuxostat, commercialisé sous le nom de Uloric^{MC}, est généralement réservé aux patients présentant une intolérance, une inefficacité ou une contre-indication à l'allopurinol. C'est d'ailleurs seulement chez les patients avec une contre-indication ou une intolérance sérieuse à l'allopurinol que le Régime général de l'assurance médicament (RGAM) accepte de rembourser le fébuxostat. Il s'agit d'un inhibiteur de la xanthine oxydase non purine, ce qui en fait un choix particulièrement intéressant chez les patients allergiques à l'allopurinol^{4,8}. En effet, certaines données suggèrent la sécurité de fébuxostat chez ces patients³⁷. Chohan a répertorié 13 cas de patients fortement allergiques à l'allopurinol, traités par du fébuxostat; 12 d'entre eux l'auraient

bien toléré. Un patient aurait toutefois développé une vasculite leucocytoclastique cutanée³⁷. La dose initiale est de 40 mg par jour³. Bien qu'une dose de 120 mg soit approuvée en Europe, la dose maximale approuvée par Santé Canada est de 80 mg par jour. De nombreuses études cliniques ont comparé le fébuxostat au placebo ou à l'allopurinol et ont démontré l'efficacité du fébuxostat. Plusieurs d'entre elles ont même démontré la supériorité du fébuxostat par rapport à l'allopurinol pour l'atteinte de niveaux d'acide urique cibles³⁸. Il est cependant important de mentionner que les doses quotidiennes d'allopurinol utilisées dans la majorité de ces essais étaient égales ou inférieures à 300 mg³⁸. Comme il est possible d'utiliser des doses d'allopurinol beaucoup plus élevées pour contrôler les niveaux d'acide urique, il est difficile dans les faits de comparer ces deux molécules. Le fébuxostat a été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée ou d'insuffisance rénale légère à modérée (ClCr > 30 mL/min) et aucun ajustement posologique n'est recommandé^{1,38}. Les effets indésirables principaux du fébuxostat sont la diarrhée, les céphalées, les nausées, ainsi que de l'hépatotoxicité^{8,38}.

Agents uricosuriques

Il y a actuellement au Canada deux agents de cette classe disponibles : le probénécide et le sulfinpyrazone⁴. Les agents uricosuriques peuvent être considérés en deuxième ligne de traitement, lorsque les inhibiteurs de la xanthine oxydase sont inefficaces ou contre-indiqués. Ces agents sont maintenant rarement utilisés. Ils agissent en diminuant la réabsorption d'acide urique par les tubules rénaux proximaux^{1,8}. De par leur mécanisme d'action, les agents uricosuriques augmentent donc l'uricosurie, ce qui peut engendrer la formation de lithiases urinaires^{1,8}. Ces médicaments sont donc contre-indiqués chez les patients avec antécédents de lithiases urinaires ou chez ceux dont l'hyperuricémie est secondaire à une surproduction d'acide urique^{1,2,8}. Ils sont aussi contre-indiqués chez les patients insuffisants rénaux (ClCr < 50 mL/min). De plus, lors de leur instauration, une hydratation adéquate doit être encouragée pour limiter le risque d'urolithiases^{1,2}. À cette fin, une alcalinisation des urines durant les premières semaines de thérapie peut même être envisagée avec certains produits, comme le bicarbonate de sodium ou le citrate de potassium^{1,2}. Dans un tel cas, un pH urinaire supérieur à 6,0 est visé⁸.

Probénécide

Le probénécide est habituellement débuté à la dose de 250 mg deux fois par jour, puis augmenté graduellement toutes les une à deux semaines, jusqu'à une dose maximale de deux grammes par jour^{1,8}. Les effets indésirables les plus fréquemment associés sont le développement d'urolithiases, les désordres gastro-intestinaux, l'apparition

de réactions cutanées érythémateuses et la précipitation de crises de goutte¹. Le développement de syndromes néphrotiques et d'anémie aplasique a aussi été associé à l'utilisation du probénécide⁸. À noter que le probénécide peut interagir avec certains médicaments en inhibant leur sécrétion tubulaire et en diminuant ainsi leur excrétion¹. C'est le cas notamment avec les bêta-lactamines et cette interaction est parfois utilisée volontairement pour allonger la durée d'action de certains antibiotiques, le probénécide ayant été conçu originellement à cette fin⁸. Au moment d'écrire ces lignes, le probénécide n'était pas disponible au Canada, mais il peut être offert par certaines entreprises spécialisées sous forme de préparation magistrale.

Sulfinpyrazone

Le sulfinpyrazone est habituellement instauré à une dose de 200 mg par jour, puis il peut être ajusté jusqu'à une dose maximale de 800 mg, divisée en deux à quatre prises par jour⁸. Il devrait aussi être pris avec de la nourriture pour en limiter les effets indésirables gastro-intestinaux. La diarrhée, les nausées, les vomissements et les inconforts abdominaux sont d'ailleurs les effets indésirables les plus fréquemment associés à ce médicament. Des cas d'anémie aplasique ont aussi été rapportés⁸. Le sulfinpyrazone a des propriétés antiplaquettaires et devrait être utilisé avec prudence chez les patients sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant¹⁶.

V Exemples de choix de traitement en prophylaxie concomitante à l'instauration d'un traitement hypo-urécémiant¹¹

Médicament	Posologie	Commentaires
Colchicine	0,6 mg PO Die-BID	Option avec le plus haut niveau de données probantes disponibles. Ajustement chez la personne âgée et en insuffisance rénale.
Naproxène	250 mg PO BID	Mêmes précautions et contre-indications que pour l'utilisation d'AINS en traitement aigu.
Prednisone	≤10mg PO Die	À réserver aux cas où les AINS et la colchicine ne sont pas des options compte tenu des effets indésirables liés à l'utilisation de corticostéroïdes sur une longue période.

Péglicase

Le péglicase est approuvé depuis 2010 aux États-Unis sous le nom de Krystexxa^{MC} dans la prise en charge de la goutte réfractaire⁸. Il est composé d'une uricase recombinante qui convertit l'acide urique en allantoïne, une molécule hydrosoluble excrétée sans risque par les reins^{1,8}. C'est un médicament qui s'administre par voie intraveineuse toutes les deux semaines et qui a démontré son efficacité dans plusieurs essais randomisés, contrôlés, d'envergure. Sundy et coll. ont réalisé deux essais randomisés, contrôlés, à double insu, contre placebo pour démontrer l'efficacité du péglicase dans la prise en charge de la goutte³⁹. Ces deux essais méthodologiquement identiques ont comparé le péglicase au placebo chez 225 patients pendant six mois. Parmi les patients recevant le médicament actif, 38 % ont atteint un niveau d'acide urique inférieur à 360 µmol/L, comparativement à aucun des patients recevant le placebo³⁹. Une étude ouverte a aussi démontré l'efficacité et la sécurité du traitement sur une période de trois ans maximum⁴⁰. Le péglicase n'est pas disponible au Canada pour le moment. Advenant une approbation du péglicase au pays, on peut s'attendre à une utilisation très limitée, considérant sa méthode d'administration ainsi que son coût de plusieurs milliers de dollars par mois¹. Les effets indésirables les plus fréquemment associés sont la réaction au site d'injection et le développement de crises de goutte. L'apparition de néphrolithiases, des arthralgies, des spasmes musculaires, des céphalées, des nausées et de l'anémie ont aussi été rapportés⁸. Le péglicase devrait être évité chez les patients ayant une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), chez qui il existerait un risque plus élevé d'anémie hémolytique secondaire au péglicase. De plus, dans les études cliniques, plusieurs patients ont développé des anticorps contre la molécule, ce qui a diminué de façon considérable son efficacité et augmenté la fréquence de réaction à l'injection^{1,8,40}.

Fénofibrate et Losartan

Deux autres agents pharmacologiques sont aussi reconnus pour leur propriété hypo-uricémiante cliniquement significative : le fénofibrate et le losartan^{1,2,41}.

Le fénofibrate diminuerait les niveaux d'acide urique en augmentant l'excrétion d'hypoxanthine et de xanthine^{1,41}. Une diminution des niveaux d'acide urique pouvant atteindre 30 % a été rapportée¹. Les fibrates ayant maintenant une place plutôt limitée dans le traitement des dyslipidémies, ils représentent rarement une option intéressante en pratique. L'effet hypo-uricémiant du fénofibrate pourrait toutefois justifier son utilisation dans les cas où l'utilisation d'un fibrate serait considérée, qui plus est chez un patient atteint de goutte.

Le losartan a aussi un effet significatif sur les niveaux d'acide urique, que les autres



Cas clinique Résolution

Vous vérifiez les valeurs de laboratoire dans le Dossier Santé Québec et constatez que le niveau d'acide urique a été mesuré le mois dernier; il était de 702 $\mu\text{mol/L}$. Vous communiquez avec le médecin de monsieur K et lui suggérez de remplacer le ramipril par du losartan et son hydrochlorothiazide par de l'amlodipine, tout en assurant un suivi de la tension artérielle ainsi qu'un contrôle de la kaliémie. Ensuite, vous suggérez l'instauration de l'allopurinol à 100 mg PO Die, qui sera ensuite dosé toutes les quatre semaines, afin d'atteindre un niveau d'acide urique inférieur à 360 $\mu\text{mol/L}$. Enfin, vous recommandez au médecin de continuer la colchicine à la dose de 0,6 mg PO Die jusqu'à trois mois après l'atteinte du niveau d'acide urique visé, ou pour un minimum de six mois.

antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II n'auraient pas¹. Son impact sur les niveaux d'acide urique serait dû à un effet uricosurique^{1,41}. Cet effet serait dose-dépendant et pourrait permettre une diminution de l'acide urique allant de 3 % à 30 %⁴¹. Ces propriétés uricosuriques s'avèrent très intéressantes pour les patients hypertendus, surtout parmi ceux, nombreux, qui prennent un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un ARA, et souffrent de la goutte. En effet, un patient utilisant du valsartan pour traiter de l'hypertension et présentant une hyperuricémie pourrait bénéficier d'une substitution par du losartan.

Monitoring

À l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant, les niveaux d'acide urique devraient être mesurés toutes les deux à cinq semaines pour permettre un ajustement du traitement². Il est recommandé d'atteindre un niveau d'acide urique inférieur à 360 $\mu\text{mol/L}$ chez tous les patients. Dans certains cas, si c'est nécessaire pour limiter les crises de goutte ou pour améliorer certaines complications, comme la présence de tophi, un niveau d'acide urique plus bas, inférieur à 300 $\mu\text{mol/L}$ par exemple, peut être visé^{2,26}. Lors de l'atteinte d'un niveau d'acide urique cible, des contrôles sanguins devraient être réalisés tous les six mois afin d'assurer un contrôle de la maladie et de vérifier l'observance au traitement².

Prophylaxie anti-inflammatoire concomitante à l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant

L'instauration d'un traitement hypo-uricémiant, que ce soit un inhibiteur de la xanthine oxydase ou un agent uricosurique, augmente le risque d'arthrite goutteuse en

début de traitement^{1,2}. Cela s'expliquerait par un remodelage des dépôts d'urate monosodique à la suite d'une baisse rapide des niveaux d'acide urique. Par conséquent, l'utilisation d'une prophylaxie anti-inflammatoire concomitante est recommandée¹¹. La colchicine est un premier choix dans une telle situation^{11,26}. Les AINS et les corticostéroïdes systémiques à faible dose pourraient être considérés comme un deuxième ou un troisième choix respectivement, dans le cas où la colchicine ne serait pas une option appropriée. Dans tous les cas, de faibles doses sont privilégiées^{1,11}. Le **tableau v** présente les choix de traitements et les doses suggérées en prophylaxie concomitante. Des données récentes suggèrent aussi l'efficacité des inhibiteurs de l'IL-1 pour prévenir les crises de goutte lors de l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant^{1,25}. Les lignes directrices américaines recommandent l'utilisation d'une prophylaxie concomitante pour un minimum de six mois ou jusqu'à trois mois après l'atteinte d'un niveau d'acide urique. Chez des patients présentant au moins un tophus, la prophylaxie devrait être continuée jusqu'à au moins six mois après l'obtention d'un niveau d'acide urique cible². En plus d'être l'agent ayant le plus de données probantes pour appuyer son utilisation, la colchicine représente souvent aussi le choix le plus sécuritaire. En effet, l'utilisation à long terme d'un AINS ou d'un corticostéroïde implique évidemment des risques².

Quand instaurer un traitement hypo-uricémiant ?

Il a longtemps été recommandé d'attendre environ deux semaines après la résolution d'une crise de goutte avant de commencer un traitement hypo-uricémiant. Or, l'*American College of Rheumatology* soutient dans ses lignes directrices 2012 que la thérapie hypo-uricémiante peut être débutée lors d'une crise aiguë, lorsqu'une prophylaxie anti-inflammatoire est administrée de façon concomitante². Cette recommandation est basée sur des opinions d'experts ainsi que sur une étude clinique. Ainsi, une étude randomisée, contrôlée contre placebo, menée auprès de 51 patients, n'a pas trouvé de différence significative en ce qui a trait à la douleur au cours des 10 premiers jours suivant l'instauration de l'allopurinol en crise aiguë par rapport au groupe placebo⁴². Dans cette étude, la dose initiale d'allopurinol était de 300 mg, ce qui ne correspond pas aux recommandations actuelles, qui suggèrent d'augmenter graduellement la dose. Toutefois, le fait d'utiliser une dose élevée d'allopurinol sans avoir obtenu une différence quant à la douleur est rassurant par rapport à la pratique courante qui consiste à débiter par un traitement d'allopurinol à faible dose. L'avantage de commencer rapidement la thérapie hypo-uricémiante serait d'en améliorer l'adhésion à long terme, bien qu'il n'y ait pas de données probantes à ce sujet pour le moment. Bref, un traitement hypo-uricémiant pourrait être débuté à tout moment à condition qu'une prophylaxie anti-inflammatoire concomitante soit aussi instaurée.

Que faire en cas de crise de goutte, en présence d'un traitement hypo-uricémiant?

Dans le cas où un patient souffre d'une crise de goutte tout en utilisant un traitement hypo-uricémiant, ce dernier devrait être poursuivi et un traitement anti-inflammatoire aigu devrait être instauré⁵. Si le patient utilise aussi une prophylaxie anti-inflammatoire, un traitement différent de cette dernière devrait être envisagé. La dose ou le choix du traitement hypo-uricémiant devrait être ensuite réévalué en fonction des niveaux d'acide urique.

Conclusion

La goutte est une maladie fréquente qui peut avoir de graves conséquences si elle n'est pas bien traitée. Comme la pharmacothérapie constitue la pierre angulaire du traitement, le pharmacien devrait être un acteur incontournable dans la prise en charge du patient goutteux. En effet, en plus de miser sur l'enseignement des mesures non pharmacologiques, il devrait vérifier la présence de médicaments pouvant augmenter les niveaux d'acide urique et réévaluer leur pertinence. Il devrait aussi s'assurer que les médicaments prescrits, que ce soit pour le soulagement d'une crise de goutte ou pour traiter une hyperuricémie chronique, constituent la meilleure option en fonction des particularités de chaque patient. ■

Références

Les références en gras indiquent au lecteur les références principales de l'article, telles que choisies par l'auteur.

1. Dipro J, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. 8^e éd. New York: McGraw-Hill; 2011. 2668 p.
2. **Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et coll. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res. 2012; 64 (10): 1431-46.**
3. **Hamburger M, Barat HS, Adamson TC, Basile J, Bass L, Cole B, et coll. European League Against Rheumatism (EULAR). Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. Postgrad Med 2011; 123(6 suppl 1): 3-36.**
4. **Choquette D, Hazeltine M. La goutte: vieille maladie, nouveaux défis. Le Rhumatologue 2012; 11: 1-11.**
5. Richette P, Bardin T. Gout. Lancet 2010; 375: 318-28.
6. McCarthy DJ. Gout without hyperuricemia. JAMA 1994; 271(4): 302-3.
7. Neogi T. Gout. New Engl J Med 2011; 364: 443-52.
8. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. 12^e edition. McGraw-Hill; 2012. 1229 p.

9. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987 Mar; 82(3): 421-6.
10. Wikipédia : l'encyclopédie libre. Goutte. [En ligne. Page consultée le 15 mai 2015.] http://fr.wikipedia.org/wiki/Goutte_%28maladie%29
11. **Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et coll.. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gout arthritis. *Arthritis Care Res* 2012;64(10):1447-61.**
12. Drouin J. Goutte, pseudogoutte et hydroxyapatite: cristallisez vos connaissances. *Le Médecin du Québec.* 2012; 47(11): 65-72.
13. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK et coll. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheum.* 2002; 29(2): 331-4.
14. Janssens HE, Janssen M, Van de Lisdonk EH et coll. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis : a double-blind, randomized equivalence trial. *Lancet.* 2008; 371: 1854-60.
15. Cy M, Cheung IT, Cameron PA, Rainer TH. Comparaison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis : A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2007; 49(5): 670-77.
16. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. [En ligne. Page consultée le 8 mai 2015.] <http://www.e-cps.ca>
17. Schumacher HR, Berger MF, Li-Yu J et coll. Efficacy and tolerability of celecoxib in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2012;39(9):1859-66.
18. Van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R et coll. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014; 9: CD010120.
19. Can individuals with aspirin sensitivity take NSAIDs? *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter* 2010; 26(10): 261011.
20. Conseil du médicament du Québec. Algorithme d'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). 2010. 14p.
21. Roddy E, Mallen CD, Doherty M. Clinical Review: gout. *BMJ* 2013; 347: f5648.
22. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K et coll.. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose comparison study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(4): 1060-8.
23. Bernier M. Les infiltrations de cortisone en un tour de main. *Le Médecin du Québec.* 2013; 48(3): 45-51.
24. Taylor CT, Brooks NC, Kelley KW. Corticotropin for acute management of gout. *Ann pharmacother.* 2001; 35(3): 365-8.
25. Tran TH, Pham JT, Shafeeq H et coll.. Role of interleukin-1 inhibitors in the management of gout. *Pharmacotherapy.* 2013; 33(7):744-53.

- 26.** Sivera F, Andrés M, Carmona L et coll.. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3rd initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 328-35.
- 27.** Mayo Clinic. Gout Diet. [En ligne. Page consultée le 15 mai 2015.] <http://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/nutrition-and-healthy-eating/in-depth/gout-diet/art-20048524>
- 28.** Gout diet sheet. [En ligne. Page consultée le 15 mai 2015.] <http://www.patient.co.uk/health/gout-diet-sheet>
- 29.** Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheum.* 2010; 22: 165-72.
- 30.** Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C Intake and the Risk of Gout in Men – A Prospective Study. *Arch Intern Med.* 2009; 169(5): 502–7.
- 31.** Gao X, Curhan G, Forman JP et coll.. Vitamin C Intake and Serum Uric Acid Concentration in Men. *J Rheumatol.* 2008; 35(9): 1853-8.
- 32.** Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(6): 2049-55.
- 33.** Huang H, Appel LJ, Choi MJ et coll.. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1843-7.
- 34.** Baxter K. Stockley's drug interactions pocket companion. 1^{re} edition. Londres. Pharmaceutical Press. 2010: 495 p.
- 35.** Doré M, Frenette AJ, Mansour AM et coll.. Febuxostat as a Novel Option to Optimize Thiopurines' Metabolism in Patients With Inadequate Metabolite Levels. *Ann Pharmacother.* 2014; 48(5): 648-51.
- 36.** Calogiuri G, Nettis E, Di Leo E et coll. Allopurinol hypersensitivity reactions: desensitization strategies and new therapeutic alternative molecules. *Inflamm Allergy.* 2013; 12(1): 19-28.
- 37.** Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheum* 2011; 38(9): 1957-9
- 38.** Ye P, Yang S, Zhang W et coll. Efficacy and Tolerability of Febuxostat in Hyperuricemic Patients With or Without Gout: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Ther.* 2013; 35:180-9.
- 39.** Sundy JS, Baraf HS, Yood RA et coll.. Efficacy and Tolerability of Pegloticase for the Treatment of Chronic Gout in Patients Refractory to Conventional Treatment. *JAMA.* 2011; 306(7): 711-20.
- 40.** Becker MA, Baraf HS, Yood RA et coll. Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment. *Ann Rheum Dis* 2012; 0:1-6.
- 41.** Bardin T. Fenofibrate and losartan. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 497-8.
- 42.** Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ et coll. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med.* 2012; 125(11): 1126-34.

Répondez à cette question en vous rendant sur eCortex..

Date limite : 7 juillet 2016. Donne 4 UFC.

2. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A** La douleur associée à une crise de goutte atteint généralement son paroxysme de 6 à 12 heures après le début des symptômes.
- B** Un diagnostic définitif d'arthrite goutteuse nécessite l'observation de cristaux d'urate monosodique dans le liquide synovial de l'articulation atteinte.
- C** La majorité des individus présentant une hyperuricémie ne souffriront jamais d'une crise de goutte.
- D** Une surproduction d'acide urique est la cause la plus fréquente d'hyperuricémie.
- E** Dans la population générale, environ les deux tiers de l'acide urique produit quotidiennement sont éliminés par les reins.

3. Parmi les médicaments suivants, lequel n'est pas connu pour augmenter les niveaux d'acide urique ?

- A** Tacrolimus
- B** Acide acétylsalicylique à haute dose
- C** Hydrochlorothiazide
- D** Niacine
- E** Furosémide

4. Parmi les énoncés suivants concernant l'allopurinol, lequel est faux ?

- A** La dose initiale d'allopurinol dans la prise en charge de l'hyperuricémie devrait être de 50 à 100 mg par jour.
- B** La présence d'insuffisance rénale et la prise de diurétiques thiazidiques constituent des facteurs de risque de développer un syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol.
- C** La dose maximale d'allopurinol chez un patient ayant une clairance à la créatinine de 54 ml/min est de 200 mg par jour.
- D** Les effets indésirables les plus fréquents avec la prise d'allopurinol sont les céphalées et les troubles gastro-intestinaux.
- E** Le syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol est associé à un taux de mortalité d'environ 20 %.

Suite des questions à la page suivante

5. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A** Le valsartan et le finofibrate possèdent des propriétés uricosuriques significatives qui peuvent être intéressantes chez les patients atteints de goutte.
- B** La colchicine représente un premier choix de traitement comme prophylaxie anti-inflammatoire chez les patients initiant un traitement hypo-uricémiant.
- C** Le fébuxostat représente une option intéressante chez les patients intolérants à l'allopurinol.
- D** Le sulfinpyrazone devrait être pris avec de la nourriture.
- E** Un traitement hypo-uricémiant peut être débuté durant une crise de goutte active.

6. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A** Un traitement hypo-uricémiant devrait être considéré chez les patients présentant deux crises de goutte ou plus par année ou chez les patients présentant une atteinte polyarticulaire.
- B** La colchicine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticostéroïdes constituent tous des premiers choix de traitement en crise de goutte.
- C** La modification des habitudes de vie peut permettre un contrôle de l'hyperuricémie chez la majorité des patients.
- D** La colchicine pourrait être utilisée en combinaison avec un anti-inflammatoire non stéroïdien ou un corticostéroïde dans le traitement d'une crise de goutte sévère ou réfractaire.
- E** La consommation de vitamine C et de café peut engendrer une baisse des niveaux d'acide urique.

Texte rédigé par **Claudia Pelletier Mayette***, B. Pharm., M.Sc., pharmacienne au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

Révision : Nancy Légaré, B. Pharm., M. Sc., Pharm.D., BCPP, BCPS, pharmacienne à l'Institut Philippe-Pinel de Montréal.

L'auteure et la réviseuse scientifique ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original remis le 15 juin 2012

Texte final remis le 13 janvier 2015

Cette chronique évalue un médicament offert au Canada depuis au moins six mois de post-commercialisation et définit sa place dans la thérapie médicamenteuse d'une pathologie donnée. À la lecture de l'article, le pharmacien comprend la pharmacocinétique du médicament, la place qu'il occupe dans la pharmacothérapie d'une pathologie et à quelles indications il doit être réservé. Cette chronique aborde également les limites des études disponibles et les considérations économiques liées au produit.

Responsable de cette chronique :



Caroline Sirois, B. Pharm., M. Sc., Ph. D.

L'aripiprazole (Abilify^{MD})

Objectifs d'apprentissage

1. Comprendre le mécanisme d'action propre à l'aripiprazole;
2. Comparer l'aripiprazole aux antipsychotiques atypiques quant à leur mécanisme d'action, à leurs propriétés pharmacocinétiques ainsi qu'à leur profil d'innocuité;
3. Définir la place de l'aripiprazole dans la thérapie et identifier les patients pouvant en bénéficier;
4. Être en mesure de conseiller les patients sur l'utilisation de l'aripiprazole et sur son profil d'effets indésirables.

Approximativement 1 % de la population canadienne sera touchée au cours de sa vie par la schizophrénie et un même pourcentage souffrira d'un trouble bipolaire¹. Ces deux affections ont de graves répercussions chez les personnes atteintes, dans toutes les sphères de leur vie. Ces deux maladies peuvent se présenter sous la forme de symptômes variés. Ainsi, les patients atteints de schizophrénie peuvent souffrir d'hallucinations, de perte de motivation et de difficultés cognitives, alors que les patients atteints d'un trouble bipolaire peuvent présenter plus classiquement une estime de soi démesurée,



Un jeune homme, S.G., se présente à la pharmacie à la recherche d'un médicament qui lui redonnerait du désir. Dans le questionnaire, il vous informe que, depuis quelques semaines, sa libido a beaucoup diminué et il mentionne aussi une sensibilité aux mamelons. Son histoire pharmaceutique vous permet de découvrir qu'il prend de la rispéridone 4 mg PO HS depuis environ deux mois. À cette période, il avait été hospitalisé pour un épisode psychotique. L'association temporelle entre les symptômes présentés par S.G. et le début de la prise de la médication vous oriente vers la possibilité d'un effet indésirable de la rispéridone.

un niveau d'énergie très élevé en alternance avec des épisodes dépressifs². Tant sur le plan personnel que professionnel, la personne atteinte voit sa qualité de vie diminuée. Ces deux maladies sont associées à un taux de suicide plus élevé que celui de la population générale. De plus, des impacts économiques en découlent, autant par la baisse de productivité au travail que par l'augmentation des coûts de santé associés¹. Par conséquent, l'accès à des traitements à la fois efficaces et bien tolérés est primordial.

Bien qu'il y ait eu beaucoup de progrès ces dernières années dans l'éventail des choix de traitement pour la schizophrénie et le trouble bipolaire, ces pathologies demeurent toujours difficiles à traiter. De plus, les médicaments disponibles prédisposent les patients à des effets indésirables non négligeables, aspect important puisque la clé de la réussite dans le traitement des maladies mentales est l'adhésion au traitement. L'arrivée de l'aripiprazole sur le marché offre une option de traitement additionnelle efficace, ayant un impact métabolique moindre en comparaison avec les molécules actuellement sur le marché.

L'aripiprazole (Abilify^{MD}) est un nouvel antipsychotique de troisième génération qui a reçu son avis de conformité de Santé Canada le 9 juillet 2009 et est commercialisé par la compagnie Bristol-Myers Squibb. Il est indiqué dans le traitement de la schizophrénie et de la maladie affective bipolaire de type 1. Il est aussi le premier antipsychotique à avoir obtenu ces mêmes indications pour la clientèle adolescente (15 à 17 ans et 13 à 17 ans respectivement). Plus récemment, l'aripiprazole a aussi obtenu l'approbation de Santé Canada pour être utilisé comme adjuvant aux antidépresseurs dans le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) chez les adultes dont la réponse aux traitements antérieurs à l'aide d'antidépresseurs durant l'épisode en cours a été inadéquate^{3,4}. L'aripiprazole sous forme injectable (Abilify Maintena^{MD}) est approuvé par Santé Canada et est remboursé comme médicament d'exception depuis le 1^{er} octobre 2014. Cependant, la formulation injectable ne fera pas l'objet de cet article.

Pharmacologie et mécanisme d'action

L'efficacité de l'aripiprazole s'expliquerait par son effet agoniste partiel au niveau des récepteurs dopaminergiques D_2 et sérotoninergiques $5-HT_{1A}$, et par son antagonisme des récepteurs $5-HT_{2A}$ ^{2,4,5}. En effet, l'aripiprazole semble agir différemment en fonction de l'environnement dans lequel il se trouve. Pour un même récepteur dopaminergique, il peut être agoniste présynaptique et antagoniste postsynaptique⁵. Il aurait donc un effet de stabilisation de la transmission dopaminergique et sérotoninergique aux niveaux mésolimbique et mésocortical, d'où son efficacité^{2,6}. Son action au niveau du récepteur $5-HT_{1A}$ expliquerait son efficacité à réduire les symptômes affectifs ainsi que négatifs, alors que l'effet d'antagonisme $5-HT_{2A}$ aurait un effet sur les symptômes négatifs et sur les réactions extrapyramidales en modifiant l'équilibre sérotonine/dopamine dans les voies manquant de dopamine^{2,7}. Pour ce qui est de l'efficacité à long terme, cet agent réduirait la synthèse de dopamine dans l'aire tegmentale ventrale mais pas dans la substance noire, permettant ainsi de maîtriser les symptômes de la schizophrénie, tout en évitant les effets indésirables extrapyramidaux⁸.

L'aripiprazole, en plus des effets mentionnés ci-haut, a aussi une affinité élevée pour les récepteurs dopaminergiques D_3 , une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D_4 , sérotoninergiques $5-HT_{2C}$ et $5-HT_7$, α_1 -adrénergiques, ainsi que pour le transporteur de la sérotonine, et aucune affinité marquée pour les récepteurs muscariniques (pas d'affinité marquée)⁴.

Contrairement aux antipsychotiques typiques, l'aripiprazole, à l'instar des antipsychotiques atypiques, est efficace pour réduire les symptômes négatifs et les déficits cognitifs, en plus d'agir sur les symptômes positifs. Cet effet additif s'expliquerait par l'action de l'aripiprazole sur les récepteurs sérotoninergiques qui s'ajoute à son activité principalement antipsychotique de modulation dopaminergique⁷. De plus, les agents de première génération sont reconnus pour leurs effets indésirables importants, principalement les réactions extrapyramidales et les dyskinésies tardives, effets que l'on ne retrouve peu ou pas avec l'aripiprazole puisqu'il agit à la fois comme agoniste et antagoniste, permettant un meilleur équilibre dopamine/sérotonine dans les diverses voies dopaminergiques. Bien que les antipsychotiques atypiques soient beaucoup moins susceptibles de produire ce type d'effets indésirables, ils sont par contre reconnus pour leurs effets métaboliques. L'aripiprazole se compare avantageusement à la deuxième génération d'antipsychotiques à cet égard, possiblement en raison d'une affinité peu marquée pour le récepteur H_1 , responsable de la sédation et de la prise de poids⁴.

Pharmacocinétique

La particularité pharmacocinétique de l'aripiprazole est sa longue demi-vie d'élimination. Elle est variable en fonction du génotype du CYP 2D6 du patient, puisque c'est sa principale voie métabolique. L'exposition aux entités actives de

l'aripiprazole d'un patient métabolisateur lent est augmentée d'environ 60 %; il est donc recommandé de diminuer la dose de moitié chez ces patients. En raison de sa longue demi-vie, l'état d'équilibre est donc atteint seulement après 14 jours de traitement par l'aripiprazole^{4,9}. Il est à noter que, chez certains patients, un effet dose-réponse curvilinéaire (en U inversé) peut être observé. Un patient pourrait donc mieux répondre à une faible dose qu'à une forte dose d'aripiprazole¹⁰. Le **tableau 1** compare les principaux paramètres pharmacocinétiques de l'aripiprazole, de l'olanzapine et de la rispéridone.

I Caractéristiques pharmacocinétiques comparées de certains antipsychotiques atypiques par voie orale⁹

	Aripiprazole	Rispéridone	Olanzapine
Biodisponibilité	Élevée	Élevée	Modérée
Impact de la nourriture	Aucun ^a	Aucun	Aucun
Tmax (h)	3 - 5	1 - 3	5 - 8
Vd (L/kg)	4,9	1 à 2	–
Liaison aux protéines plasmatiques	99 %	88 %	93 %
Métabolisme	Substrat: CYP 2D6 (majeur), 3A4 (mineur) Aucune inhibition ou induction	Substrat: CYP 2D6 (majeur), 3A4 Aucune inhibition ou induction	Substrat: CYP 1A2 et 2D6 (mineur) Inhibition théorique ^b : CYP 1A2, 2D6, 3A4
Métabolite(s)	Déhydro- aripiprazole (actif)	9-hydroxy- rispéridone (actif)	Inactifs
Élimination	Rénal 25 % Fèces 55 %	Rénal 70 % Fèces 14 %	Rénal 57 % Fèces 30 %
T_{1/2} (h)	75 à 146 ^c	20 à 24	33

T_{max}: Temps nécessaire à l'atteinte de la concentration maximale; Vd: Volume de distribution, T_{1/2}: temps de demi-vie

^a N'a pas d'incidence sur la biodisponibilité, mais retarde le Tmax d'approximativement 3 heures.

^b Ne serait pas cliniquement significatif.

^c Le T_{1/2} est de 75 heures pour la molécule mère, de 96 heures pour le métabolite actif et de 146 heures pour les patients métaboliseurs lents (CYP 2D6).

Indications

L'aripiprazole est indiqué au Canada chez l'adulte pour le traitement de la schizophrénie et des troubles psychologiques apparentés ainsi que pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire de type 1, seul ou en association avec le lithium ou le divalproex de sodium. De plus, depuis mai 2011, l'utilisation de l'aripiprazole dans le traitement de maintien des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire est aussi reconnue, toujours en association. À la fin de novembre 2011, l'aripiprazole est devenu le premier antipsychotique officiellement indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adolescents (15 à 17 ans). Depuis mars 2012, l'aripiprazole est indiqué pour le traitement aigu des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire de type 1 en monothérapie chez les patients adolescents âgés de 13 à 17 ans. Enfin, depuis juillet 2013, l'aripiprazole est indiqué en association avec des antidépresseurs dans le traitement du trouble dépressif majeur pour les patients présentant une réponse inadéquate aux antidépresseurs durant l'épisode en cours⁴.

Essais cliniques

Plusieurs études ont été réalisées sur l'efficacité et la sécurité de l'aripiprazole. Les **tableaux II, III et IV** présente les principales études effectuées chez l'adulte, qui ont mené à la commercialisation de la molécule et à ses diverses indications.

Schizophrénie

En ce qui concerne le traitement de la schizophrénie chez l'adulte, l'avis de conformité de Santé Canada fait mention de cinq études à court terme et d'une autre à long terme destinées à évaluer l'aripiprazole dans le traitement des patients qui connaissent une rechute en phase aiguë¹¹⁻¹⁵. Il est à noter que bien que certaines études aient inclus un comparateur actif (l'halopéridol ou la rispéridone), celles-ci n'étaient pas conçues pour le comparer statistiquement avec l'aripiprazole^{11,12}. Ces études sont multicentriques, randomisées, à double insu et contrôlées par placebo. Les mesures d'efficacité reposent sur l'amélioration clinique objectivée par la diminution des scores à l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) et à l'échelle CGI (Clinical Global Impression), deux échelles validées, couramment utilisées dans les études d'évaluation des antipsychotiques. Les diverses études sont d'une durée de quatre à six semaines pour celles à court terme et elles incluent toutes une population semblable, c'est-à-dire des patients remplissant les critères du DSM-IV-TR de schizophrénie ou de troubles schizoaffectifs en rechute aiguë (PANSS $\geq$ 60). Les critères d'inclusion et d'exclusion sont comparables entre eux et comparables à ceux des études menées sur d'autres antipsychotiques. Une seule des études effectuées à court terme n'a pas pu démontrer une différence entre l'aripiprazole et le placebo, bien qu'une différence

entre l'halopéridol et le placebo ait été observée. Il s'agit de l'étude la plus petite (n = 103). Les quatre autres études ont observé une amélioration significativement plus marquée des scores ci-haut mentionnés dans les groupes de traitement par l'aripiprazole, en comparaison avec le placebo¹¹⁻¹⁴. Notons que l'étude de Cutler et coll. a démontré que les doses inférieures à 10 mg par jour (2 et 5 mg) n'étaient pas supérieures au placebo¹⁴. La seule étude menée à long terme qui soit mentionnée dans la monographie a quant à elle démontré que le délai avant la survenue de la rechute était plus élevé dans le groupe recevant l'aripiprazole (p < 0,001)¹⁵. Le risque relatif de subir une rechute était aussi significativement moins élevé dans le groupe de traitement (RR = 0,59, p < 0,001)¹⁵. Ces études, regroupant près de 2000 patients, confirment l'efficacité de l'aripiprazole à la

II Principales études cliniques sur l'utilisation de l'aripiprazole chez l'adulte pour le traitement de la schizophrénie

Schizophrénie		
Auteurs	Kane et coll. ¹¹ Potkin et coll. ¹² McEvoy et coll. ¹³ Cutler et coll. ¹⁴	Pigott et coll. ¹⁵
Devis de l'étude	Étude randomisée, à double insu, multicentrique, contrôlée par placebo	
	N = 1605 Durée 4 à 6 semaines	N = 310 Durée 26 semaines
Population à l'étude	Diagnostic de schizophrénie ou de trouble shizoaffectif (DSM-IV), en exacerbation aiguë requérant une hospitalisation, score PANSS total ≥ 60	Idem sauf Pt avec sx stables
Groupes de traitement	Aripiprazole 2 à 30 mg Halopéridol 10 mg Risperidone 6 mg	Aripiprazole 15 mg
Résultats	Amélioration du score PANSS et CGI vs placebo (p ≤ 0,05) (NS pour les doses d'aripiprazole de 2 et 5 mg)	Temps avant la rechute ↑ dans le groupe aripiprazole (p < 0,001)

NS : Non significatif; TDM : Trouble dépressif majeur; PANSS : Positive and Negative Symptom Scale; CGI : Clinical Global Impression; AD : Antidépresseur, MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale



Principales études cliniques sur l'utilisation de l'aripiprazole chez l'adulte pour le traitement du trouble bipolaire

Trouble bipolaire			
Auteurs	Keck et coll. ¹⁸ Sachs et coll. ¹⁹ Keck et coll. ²⁰ Young et coll. ²¹	Vieta et coll. ²²	Marcus et coll. ²³
Devis de l'étude	Monothérapie		Association
	Étude randomisée, à double insu, multicentrique, contrôlée par placebo		
	N = 1491 Durée 3 semaines	N = 384 Durée 6 semaines	N = 337 Durée 52 semaines
Population à l'étude	Diagnostic trouble bipolaire type 1 (DSM-IV ou TR) nécessitant une hospitalisation pour un épisode de manie ou un épisode mixte, score Y-MRS ≥ 20	Idem + patients ne répondant pas au Li ou Val	Idem Vieta et coll. + 12 semaines de stabilité avec l'association
Groupes de traitement	Aripiprazole 15-30 mg Lithium 900-1500 mg/jr Halopéridol 5-15 mg	Aripiprazole 15, 30 mg	Aripiprazole 10-30 mg
Résultats	Amélioration Y-MRS et CGI-BP ($p < 0,05$)	Amélioration vs placebo ($p < 0,05$)	Délai de survenue d'une rechute $\uparrow$ ($p = 0,014$)

NS: Non significatif; TDM : Trouble dépressif majeur; PANSS: Positive and Negative Symptom Scale; CGI: Clinical Global Impression; AD: Antidépresseur, MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

fois pour le traitement aigu ainsi qu'en phase de maintien pour les patients atteints de schizophrénie et elles soutiennent son utilisation en clinique.

Concernant l'utilisation chez les adolescents, une étude appuie son indication en schizophrénie¹⁶. Les patients répondent aux critères des autres études sur l'aripiprazole sauf en ce qui a trait à l'âge (13 à 17 ans) et au score PANSS de départ (≥ 70). Les deux teneurs d'aripiprazole évaluées (10 et 30 mg) ont démontré une diminution significativement plus grande du score total PANSS, comparativement au placebo. Cette étude a mené à l'indication en schizophrénie; par contre, seuls les adolescents de 15 à 17 ans sont inclus puisqu'ils représentaient 75 % de la population à l'étude¹⁶.

Une récente étude Cochrane a aussi permis de démontrer la supériorité de l'aripiprazole par rapport au placebo au regard du taux de rechute (RR = 0,63 [0,53; 0,74])¹⁷.

Trouble bipolaire

Pour ce qui est de l'indication dans le traitement aigu du trouble bipolaire, elle s'appuie sur quatre études de courte durée portant sur le traitement par l'aripiprazole en monothérapie¹⁸⁻²¹. Ces quatre études évaluaient l'efficacité de l'aripiprazole en fonction de la diminution du score total à l'échelle Y-MRS (Young Mania Rating Scale) (objectif primaire) ainsi que du

IV Principales études cliniques sur l'utilisation de l'aripiprazole chez l'adulte dans le traitement du trouble dépressif majeur

Trouble dépressif majeur	
Auteurs	Berman et coll. ²⁶ , Marcus et coll. ²⁷ , Berman et coll. ²⁸
Devis de l'étude	Étude randomisée, à double insu, multicentrique, contrôlée par placebo
	N = 1092 Durée 6 semaines
Population à l'étude	Pt ayant un diagnostic de TDM (DSM-IV) avec réponse antérieure inadéquate aux AD
Groupes de traitement	Aripiprazole 2 – 20 mg + AD
Résultats	Amélioration du score MADRS vs placebo ($p < 0.001$)

NS : Non significatif; TDM : Trouble dépressif majeur; PANSS : Positive and Negative Symptom Scale; CGI : Clinical Global Impression; AD : Antidépresseur, MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale



À la suite de votre recommandation de doser la prolactine, le médecin vous rappelle pour vous dire que S.G. souffre d'hyperprolactinémie. Il vous demande votre avis sur la molécule à privilégier dans ce cas. Vous lui suggérez d'utiliser l'aripiprazole à raison de 5 po die et d'augmenter graduellement la dose à intervalle d'environ deux semaines, par paliers de 5 mg. Afin d'éviter une décompensation, vous lui recommandez de cesser graduellement la rispéridone dès l'atteinte de la dose cible d'aripiprazole. La dose d'aripiprazole pourra être ajustée selon la tolérance du patient et l'efficacité de la molécule.

score CGI-BP (Clinical Global Impression for Bipolar Disorder) (objectif secondaire clé) à la troisième semaine, correspondant à la fin de l'étude. Les échelles utilisées et le type de population inclus dans l'étude sont comparables à celles des autres études portant sur le trouble bipolaire. Les quatre études ont démontré une diminution des deux scores mentionnés significativement plus élevée dans le groupe aripiprazole, comparativement au groupe placebo ($p < 0,05$)¹⁸⁻²¹. Pour ce qui est du traitement en association avec un stabilisateur de l'humeur (le lithium ou le valproate), une étude de six semaines a démontré que l'ajout d'aripiprazole à un stabilisateur de l'humeur était supérieur au placebo pour la diminution du score Y-MRS et du score CGI-BP lorsque la réponse du patient était sous-optimale à un stabilisateur de l'humeur seul ($Y-MRS \geq 16$ ou diminution ≤ 25 % par rapport à la valeur de base, $p < 0,01$, $p < 0,05$)²². L'étude de Marcus et coll. était destinée à évaluer l'efficacité de l'aripiprazole lors de la phase de maintien²³. Suivant une première phase au cours de laquelle les patients recevaient du lithium ou du valproate pendant deux semaines, les patients n'ayant pas eu une réponse adéquate recevaient de l'aripiprazole ($Y-MRS \geq 16$ ou diminution ≤ 35 % par rapport à la valeur de base). Les patients qui atteignaient la stabilité pendant 12 semaines consécutives étaient randomisés pour recevoir de l'aripiprazole ou un placebo pendant 52 semaines. Il s'est avéré que le délai avant une rechute était significativement amélioré dans le groupe aripiprazole ($p = 0,014$)²³. Enfin, l'indication pour le traitement aigu en monothérapie chez les adolescents est basée sur une étude de quatre semaines²⁴. Cette étude, semblable à celles menées dans la population adulte, a démontré une diminution du score Y-MRS significativement plus élevée dans les deux groupes de traitement (aripiprazole 10 et 30 mg, $p < 0,001$). Puisque la majorité des patients de l'étude étaient âgés de 13 à 17 ans, seuls ceux-ci ont été pris en considération pour l'indication officielle.

De plus, une revue systématique a conclu que l'aripiprazole semble efficace pour le traitement et la prévention de la manie, tout en étant bien toléré²⁵.

Trouble dépressif majeur

L'aripiprazole, premier représentant d'une nouvelle génération d'antipsychotiques, présente un profil d'effets indésirables sensiblement différent de celui des antipsychotiques atypiques. En effet, compte tenu de sa faible propension à induire un gain pondéral, des troubles métaboliques ou une hyperprolactinémie, de plus en plus de prescripteurs choisissent l'aripiprazole comme traitement de première intention pour la schizophrénie.

De plus, l'aripiprazole est le seul antipsychotique à être indiqué officiellement pour le traitement des troubles psychotiques et des troubles bipolaires chez les adolescents. Récemment, Santé Canada a approuvé son utilisation comme traitement adjuvant à un antidépresseur pour la dépression majeure résistante. Depuis peu, l'aripiprazole est disponible au Canada sous forme injectable à longue durée d'action. Cette nouvelle présentation s'avère un avantage important pour le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires, deux maladies associées à un faible taux d'adhésion au traitement.

De par son mécanisme d'action unique, l'aripiprazole est souvent prescrit en association avec un autre traitement antipsychotique auquel répond partiellement un patient. Bien que l'efficacité d'une telle combinaison n'ait pas fait l'objet d'études nombreuses, il a été démontré que certains effets indésirables, comme le gain pondéral, l'hyperlipidémie et l'hyperprolactinémie, sont mitigés lorsque l'aripiprazole est ajouté à la clozapine, à l'olanzapine ou à la rispéridone. Des études contrôlées devront cependant être réalisées afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association de l'aripiprazole avec un autre antipsychotique.

Nancy Légaré, pharmacienne, Institut Philippe-Pinel

L'indication pour le traitement d'association avec les antidépresseurs pour les patients atteints de TDM qui ont eu une réponse inadéquate à ces agents seuls est basée sur les résultats de trois études randomisées²⁶⁻²⁸. Il s'agit de trois études de courte durée (six semaines), contrôlées par placebo. Pour chacune d'entre elles, la population était composée de patients répondant aux critères diagnostiques de TDM selon le DSM-IV et ayant eu une réponse inadéquate aux antidépresseurs antérieurement. La portion d'étude contre placebo était précédée d'une phase de huit semaines pendant laquelle les patients recevaient un placebo ainsi qu'un antidépresseur (escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline ou venlafaxine). Par la suite, les patients ayant une réponse inadéquate à l'antidépresseur, selon le score et l'amélioration du HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) et du CGI-I (Clinical Global Impressions-Improvement), entraient dans la phase aripiprazole versus placebo. L'issue primaire était évaluée via le score MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale).



- **Patient :** suivi des signes et symptômes de la maladie.
- **Suivi médical/Paramètres métaboliques :** suivi du poids, calcul de l'indice de masse corporelle, mesure du tour de taille, bilan lipidique complet et glycémie à jeun. Suivi à faire au moins tous les six mois.
- **Effets indésirables :** réactions extrapyramidales (REP) : apparition d'akathisie et de symptômes parkinsoniens. Un examen des REP devrait être effectué à chaque rendez-vous avec le psychiatre.
- **Hyperprolactinémie :** recommander un dosage de la prolactine si apparition d'effets indésirables sexuels (p. ex., aménorrhée, dysménorrhée, galactorrhée).

L'amélioration de ce score s'est avérée statistiquement significativement plus élevée dans le groupe aripiprazole dans les trois études ($p < 0,001$). Deux études ont aussi démontré un plus haut taux de rémission dans le groupe aripiprazole (25,4 %; 36,8 %) par rapport au groupe placebo (15,2 %; 18,9 %) ($p = 0,016$ et $p < 0,001$)^{27,28}.

Effets indésirables

L'un des principaux avantages de l'aripiprazole se situe au niveau de son profil d'effets indésirables. Tel qu'indiqué au **tableau V**, les principaux effets indésirables de l'aripiprazole sont les céphalées (27 %), l'akathisie, se définissant par l'impossibilité de

V Incidence des principaux effets indésirables de l'aripiprazole, de la rispéridone, de l'olanzapine et du placebo⁹

	Aripiprazole %	Rispéridone ^a %	Olanzapine %
Akathisie	8	2	5
Somnolence	5	4	26
Insomnie/agitation	18	9 à 13	20 à 23
Réactions extrapyramidales	5	17	15
Céphalées	27	6	17
Gain de poids ^b	8	18	29

^a ≤ 10 mg/jour

^b gain pondéral ≥ 7 % du poids initial

- Ce médicament vous a été prescrit pour le traitement des symptômes et la prévention des rechutes associées à la schizophrénie ou au trouble bipolaire de type 1. Il est possible que ce médicament vous ait été prescrit pour une autre raison.
- Vous devez prendre ce médicament une fois par jour avec ou sans nourriture. Il est important de le prendre de façon régulière.
- Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible, mais ne doublez pas la dose dans la même journée.
- Il ne faut pas arrêter ce médicament sans avis médical, même si vous n'avez plus de symptômes et ne vous sentez pas malade. Ce médicament doit être pris régulièrement afin de prévenir les rechutes de la maladie.
- Bien que ce médicament soit généralement bien toléré, il est possible que vous ressentiez certains effets indésirables tels que l'insomnie, l'agitation, les maux de tête et l'envie de bouger. Ces effets sont habituellement présents en début de traitement puis s'atténuent (temporaires).
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez l'être, ou si vous allaitez, vous devez en parler à votre médecin; il se pourrait que ce médicament ne soit pas le bon pour vous.
- L'effet de ce médicament peut être modifié par la prise d'autres médicaments, il est donc important d'aviser votre pharmacien et votre médecin de tous les médicaments, prescrits ou en vente libre, que vous prenez, ou de tout changement dans ceux-ci.

s'asseoir ou de rester dans la position assise (8 %), ainsi que l'insomnie ou l'agitation (18 %). L'akathisie fut le seul effet indésirable commun ayant une incidence plus grande dans le groupe aripiprazole par rapport au placebo. Il est à noter que ces symptômes sont généralement transitoires et n'ont généralement pas mené à l'arrêt du médicament lors des études cliniques. Ils s'atténuent généralement sur deux semaines et des agents maîtrisant ces symptômes peuvent être utilisés, par exemple le propranolol ou le lorazépam²⁹. L'aripiprazole est aussi beaucoup moins associé aux effets extrapyramidaux, tels que les dyskinésies tardives comparativement aux agents de première génération³⁰.

Lors d'une récente revue Cochrane de l'utilisation de l'aripiprazole en schizophrénie, aucune différence au niveau de l'incidence des effets indésirables cliniquement importants n'a été notée en comparaison au placebo sauf en ce qui

concerne l'incidence d'akathisie (RR = 1,64 [IC 1,02-2,7])³¹. En comparaison avec les antipsychotiques typiques, l'aripiprazole a de façon générale moins d'effets indésirables (RR = 0,65 [IC 0,45-0,95]), ce qui est statistiquement significatif pour l'akathisie et le besoin de médicament antiparkinsonien associé aux symptômes extrapyramidaux. Lorsque comparé avec les antipsychotiques atypiques, aucune différence significative n'a été observée dans l'incidence des effets indésirables évalués. Par contre, une tendance a été observée concernant la prise de poids de plus de 7 % du poids de base, avantageant l'aripiprazole (RR = 0,46 [IC 0,21-1,02]). Cette tendance ressort de l'analyse conjointe des études comparant l'aripiprazole avec l'olanzapine (Stock et coll. et Kern, et coll.) ou la rispéridone (Potkin et coll.)¹⁷. De plus, lorsqu'analysée seule, l'étude de Kern et coll., démontre significativement moins de gain de poids important rapporté avec l'aripiprazole (RR 0,24 [IC 0,1-0,5])¹⁷. Il est à noter qu'une étude randomisée récente a permis de démontrer une amélioration des paramètres métaboliques lors du changement d'un antipsychotique de deuxième génération (la rispéridone, l'olanzapine ou la quétiapine) vers l'aripiprazole³¹.

Pour ce qui est des autres désordres métaboliques, l'aripiprazole n'a démontré aucune différence statistiquement significative en comparaison avec le placebo (RR = 0,93 [IC 0,75-1,14]). Le taux de cholestérol total sanguin, la glycémie, l'HbA1c, le taux de LDL sérique et la prolactine ont été considérés dans cette analyse¹⁷. En comparaison avec les patients recevant de la rispéridone, ceux qui reçoivent de l'aripiprazole ont significativement moins de risque d'augmenter leur taux de prolactine sérique au-dessus d'une valeur de 23 mcg/L (RR = 0,04 [IC 0,02-0,08])¹⁷.

En ce qui concerne l'impact de l'aripiprazole sur l'allongement de l'intervalle QTc, aucune différence significative n'a été observée comparativement au placebo (p = 0,66). Par contre, en comparaison avec la rispéridone à 6 mg par jour, l'augmentation moyenne de l'intervalle QTc s'est avérée moins importante dans le groupe aripiprazole (p = 0,0016)¹⁷.

Mises en garde et contre-indications

La seule contre-indication officielle selon la monographie de l'aripiprazole concerne les patients présentant une hypersensibilité à l'aripiprazole ou à l'un des excipients utilisés dans sa formulation. Cependant, quelques précautions sont à prendre en considération.

Puisqu'aucune étude contrôlée n'a été réalisée chez les femmes enceintes, l'aripiprazole devrait être administré suivant une analyse des risques et des bénéfices pouvant être associés au traitement. Il est à noter que les études animales font état d'effets toxiques sur le développement, dont des effets tératogènes possibles chez les rats et les lapins⁴. De plus, un avis de Santé Canada a été émis, mentionnant

l'observation d'un risque accru de mouvements musculaires anormaux (symptômes extrapyramidaux) et de symptômes de sevrage chez les nouveau-nés dont la mère a été exposée à un antipsychotique durant le troisième trimestre de grossesse. Concernant l'allaitement, l'excrétion dans le lait maternel n'est pas connue, il est donc recommandé de l'éviter tout en prenant en compte le rapport risques/bénéfices. Chez les animaux, l'aripiprazole était excrété dans le lait des rates allaitantes⁴.

Il n'y a aucun ajustement de dose requis lorsque le patient présente de l'insuffisance rénale ou hépatique, ou en fonction de son statut tabagique. Concernant le dosage chez les personnes âgées, Santé Canada a émis un avis sur l'utilisation des antipsychotiques atypiques chez les patients de 65 ans et plus atteints de démence. En effet, leur utilisation ne serait pas indiquée en raison d'un taux de mortalité plus élevé chez les patients traités. Pour ce qui est des plus de 65 ans non atteints de démence, il est simplement recommandé de commencer la thérapie par l'aripiprazole à plus faible dose⁴.

Notons que dans toutes les teneurs d'aripiprazole, le lactose est présent, ce qui est à prendre en considération chez les patients qui y sont intolérants⁴.

L'utilisation de l'aripiprazole en pédiatrie est restreint au sous-groupe de patients ayant été adéquatement étudié, c'est-à-dire chez les patients de plus de 15 ans souffrant de schizophrénie et chez les patients de plus de 13 ans souffrant d'un trouble bipolaire⁴.

Interactions médicamenteuses

Tout d'abord, d'un point de vue pharmacocinétique, l'aripiprazole étant un substrat des CYP 2D6 et 3A4, l'utilisation d'un inhibiteur ou d'un inducteur de ces cytochromes peut créer une interaction. Des études concernant la prise concomitante de kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP 3A4) et d'aripiprazole montrent une augmentation de la concentration plasmatique de ce dernier. Il est donc recommandé de diminuer la dose d'aripiprazole de 50 % lors de l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP 3A4. Des résultats semblables ont été observés lors de l'utilisation de la quinidine, inhibiteur puissant du CYP 2D6. Ainsi, la même conduite (diminution de 50 % de la dose) est conseillée avec des molécules inhibant fortement le CYP 2D6, comme, entre autres, la fluoxétine et la paroxétine. Il en est de même pour les autres inhibiteurs forts de ces deux cytochromes³². Pour ce qui est de l'induction enzymatique, la carbamazépine, fort inducteur du CYP 3A4, diminue les concentrations plasmatiques de l'aripiprazole et il est suggéré de doubler la dose en présence de cet agent⁴.

Plusieurs médicaments ont été spécifiquement étudiés pour établir s'il y avait des interactions pharmacocinétiques entre ceux-ci et l'aripiprazole. Ces molécules n'ont démontré aucune influence sur la cinétique de l'aripiprazole, et vice-versa. Il s'agit de la

famotidine, du valproate, du lithium, de la lamotrigine, de la venlafaxine, de l'escitalopram, du dextrométhorphan, de la warfarine, de l'oméprazole et du lorazépam⁴.

Bien que non mentionné dans la monographie, l'aripiprazole serait un inhibiteur et un substrat de la glycoprotéine P³³. L'implication clinique de cet effet n'est pas connue.

Sur le plan pharmacodynamique, puisque l'aripiprazole agit sur le système nerveux central (SNC), il est recommandé d'éviter l'alcool ainsi que les autres médicaments déprimeurs du SNC, bien que cette molécule ait supposément moins d'effets déprimeurs du SNC, comparativement à l'halopéridol ou à la chlorpromazine⁴.

Compte tenu de son effet comme bloqueur des récepteurs α 1-adrénrgiques, un effet additif pouvant causer de l'hypotension peut être observé chez les patients utilisant des antihypertenseurs ou prédisposés à l'hypotension orthostatique.

Le **tableau VI** traite de la posologie et des coûts de traitement de l'aripiprazole. On trouvera des conseils à donner à un patient commençant un traitement par l'aripiprazole dans l'encadré « **Conseils aux patients** ».

Conclusion

L'aripiprazole est un outil de plus dans l'arsenal de traitement des maladies mentales. Son mécanisme d'action unique et son profil d'effets indésirables avantageux en font un agent de premier plan pour le traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire.

VI Posologie et coût de traitement^{4,11,16,34}

Dose de départ suggérée (MABa et schizophrénie)	Adulte : 10-15 mg Adolescent : 2 mg
Dose maximale recommandée	Adulte : 30 mg Adolescent : 10 mg
Administration	PO DIE, préférentiellement AM, sans égard aux repas
Ajustement des doses	Intervalle minimum 2 semaines
Forme	Comprimé de 2, 5, 10, 15, 20 et 30 mg
Prix comparatif (par comprimé)	Aripiprazole (30 mg) : 3,78 \$ Olanzapine (20 mg) : 3,57 \$ Risperidone (4 mg) : 1,21 \$
Couverture	Couvert par la RAMQ depuis octobre 2010

^a Trouble bipolaire

Depuis peu, il est aussi une option additionnelle pour le traitement des patients souffrant de TDM et ne répondant pas aux antidépresseurs. L'aripiprazole est aussi à l'étude dans plusieurs autres affections, telles que les dépendances à l'alcool et à la cocaïne, le traitement dès les signes précurseurs de la schizophrénie, l'hyperprolactinémie associée aux antipsychotiques ainsi que le syndrome des jambes sans repos³⁵⁻³⁹. Sa prise unique quotidienne et sa longue demi-vie sont aussi des avantages non négligeables pour l'adhésion au traitement, un enjeu important dans le traitement des maladies mentales. De plus, il s'agit d'une option intéressante pour les patients très affectés par les effets indésirables métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques.

L'aripiprazole a ainsi permis, par son mécanisme d'action novateur, d'ouvrir une nouvelle piste de traitement des maladies mentales et même d'en découvrir davantage sur la physiopathologie de la schizophrénie et du trouble bipolaire. ■

Références

Les références en gras indiquent au lecteur les références principales de l'article, telles que choisies par l'auteur.

1. Gouvernement du Canada. Aspect humain de la santé mentale et de la maladie mentale au Canada 2006.
2. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 3e éd. New York: Cambridge University Press 2008; 1117 pages.
3. Santé Canada. Sommaire des motifs de décision (Abilify) 2009.
4. Bristol Myers Squibb Canada. Monographie d'aripiprazole (Abilify^{MC}). Montréal, Canada 2009 (révision 2013).
5. Lawler C, Prioleau C, Lewis M, et coll. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacol.* 1999; 20: 612-27.
6. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: Partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des.* 2010; 16(5): 488-501.
7. Naber D, Lambert M. Aripiprazole: A new atypical antipsychotic with a different pharmacological mechanism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 28: 1213-9.
8. Han M, Huang XF, Deng C. Aripiprazole differentially affects mesolimbic and nigrostriatal dopaminergic transmission: Implications for long-term drug efficacy and low extrapyramidal side-effects. *Int J Neuropsychoph.* 2009: 1-12.
9. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Version électronique e-CPS. [En Ligne. Cité le 2 juin 2012.] www.e-therapeutics.ca
10. Mace S, Taylor D. Aripiprazole: Dose-response relationship in schizophrenia and schizoaffective disorder. *CNS Drugs* 2009; 23(9): 773-80.

11. Kane JM, Carson WH, Saha WH, et coll. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(9): 763-71.
12. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et coll. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 681-90.
13. McEvoy JP, Daniel DG, Carson WH, et coll. A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of the efficacy and safety of aripiprazole 10, 15 or 20 mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Psychiatric Res*. 2007; 41: 895-905.
14. Cutler AJ, Marcus RN, Hardy SA, et coll. The efficacy and safety of lower doses of aripiprazole for the treatment of patients with acute exacerbation of schizophrenia. *CNS Spectr*. 2006; 11(9): 691-702.
15. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, et coll. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: A placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(9): 1048-56.
16. Findling RL, Robb A, Nyilas M, et coll. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1432-41.
17. **El-Sayed HGG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD004578. DOI: 10.1002/14651858.CD004578.pub3.**
18. Keck PE, Marcus R, Tourkodimitris S, et coll. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1651-58.
19. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, et coll. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: A 3-week placebo controlled study. *J Psychopharmacol*. 2006; 20(4): 536-46.
20. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, et coll. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: A randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disorders* 2009; 112: 36-49.
21. Young AH, Oren DA, Lowy A, et coll. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psych* 2009; 194: 40-48.
22. Vieta E, T'joen C, McQuade RD, et coll. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: A placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1316-25.
23. Marcus R, Khan A, Rollin L, et coll. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: A multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord*. 2011; 13: 133-44.

24. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, et coll. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(10): 1441-51.
25. **Fountoulakis K, Vieta E. Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: A systematic review. *Annals of General Psychiatry* 2009; 8: 16.**
26. Berman RM, Marcus NM, Swanink R, et coll. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Pharmacy* 2007; 68: 843-53.
27. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, et coll. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: A second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical psychopharmacology* 2008; 28(2): 156-65.
28. Berman RM, Faya M, Thase ME, et coll. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: A double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectrums* 2009; 14(4): 197-206.
29. Adil S., Virani, Kalyna Z., et coll. *Clinical Handbook of psychotropic drugs*. 19th edition 2012: 174-83.
30. **Stip E, Tourjman V. Aripiprazole in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: A Review. *Clinical Therapeutics* 2010; 32(Supp A): 3-20.**
31. Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, et coll. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: Comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 2011; 168: 947-56.
32. Azuma J, Hasunuma T, Kubo M, et coll. The relationship between clinical pharmacokinetics of aripiprazole and CYP2D6 genetic polymorphism: Effects of CYP enzyme inhibition by coadministration of paroxetine or fluvoxamine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68: 29-37.
33. Broccatelli F, Carosati E, Neri A, et coll. A novel approach for predicting P-glycoprotein (ABCB1) inhibition using molecular interaction fields. *J Med Chem.* 2011; 54: 1740-51.
34. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments. [En ligne.] https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste_Med/Liste_Med/liste_med_2012_06_01_fr.pdf (Site visité le 9 juin 2012.)
35. Beresford TP, Clapp L, Martin B, et coll. Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: A pilot study. *J Clin Psychopharmacol.* 2005; 25: 363-6.
36. Anton RF, Kranzler H, Breder C, et coll. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28: 5-12.
37. Girgis RR, Merrill DB, Vorel SR, et coll. Aripiprazole versus haloperidol treatment in early-stage schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2011; 45: 756-62.
38. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – A review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2010; 25: 281-97.
39. Generali JA, Cada DJ. Aripiprazole: Restless legs syndrome. *Hosp Pharm* 2010; 45: 614-7.

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 7 juillet 2016. Donne 4 UFC.

7. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?

- A** L'aripiprazole a un temps de demi-vie plus court que tous les autres antipsychotiques.
- B** L'aripiprazole doit absolument être pris en mangeant.
- C** Les effets indésirables d'ordre métabolique sont plus à craindre avec l'aripiprazole qu'avec les autres antipsychotiques atypiques.
- D** L'aripiprazole est métabolisé par le foie principalement par le CYP 450 2D6 et 2C9.
- E** L'incidence de réactions extrapyramidales est beaucoup moindre avec l'aripiprazole qu'avec certains agents de première génération tels que l'halopéridol.

8. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A** L'aripiprazole est indiqué pour le traitement de la maladie affective bipolaire à la fois chez les adultes et chez les adolescents de 13 à 17 ans.
- B** L'aripiprazole est indiqué pour le traitement de la schizophrénie à la fois chez les adultes et chez les adolescents de 13 à 17 ans.
- C** L'aripiprazole ne nécessite pas d'ajustement en insuffisance rénale.
- D** La dose quotidienne d'aripiprazole peut varier entre 2 et 30 mg selon l'indication et la réponse du patient.
- E** L'aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs D2.



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

eCortex.ca

ÉDITRICE

Caroline Bélisle, 514 843-2569, caroline.belisle@rci.rogers.com

DIRECTRICE DE LA RÉDACTION

Caroline Baril, 514 843-2573, caroline.baril@rci.rogers.com

ÉQUIPE ÉDITORIALE

RÉDACTEUR EN CHEF

Jean-François Guévin, B. Pharm., M.B.A., Pharm. D.

RÉDACTRICE EN CHEF ADJOINTE

Céline Léveillé-Imbeault, B. Pharm., M. Sc.

DIRECTION ARTISTIQUE

Dino Peressini

CHEF D'ÉQUIPE, SERVICE DES APPLICATIONS NUMÉRIQUES

Frédéric Parenteau

CHEF DE PUPITRE WEB

Anne Hébert

INTÉGRATEUR WEB

Jonathan Favreau

COORDONNATRICE GROUPE SANTÉ

Audrey Rivest

COMITÉ DE RÉDACTION

Avez-vous entendu parler de...

Caroline Sirois, B. Pharm., M. Sc., Ph. D.

Marie-Sophie Jobin, B. Pharm., M. Sc.

À vos soins

Christophe Augé, pharmacien, M. Sc., Ph. D.

Sophie Grondin, B. Pharm., M. Sc.

À votre service sans ordonnance

Nancy Desmarais, B. Pharm.

Julie Martineau, B. Pharm.

Place aux questions

Noura A. Shahid, B. Pharm.

Les pages bleues

Sarah Girard, Pharm. D.

Caroline Morin, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacovigilance

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

Retombées des pharmaciens

Nicolas Paquette-Lamontagne

PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES

MONTRÉAL

Josée Plante, 514 843-2953

Pauline Shanks, 514 843-2558

Nancy Dumont, 514 843-2132

TORONTO

Teresa Tsuji, 416 764-3905

Norman Cook, 416 764-3918

Scott Tweed, 1 800 668-8151

GESTIONNAIRE, PRODUCTION

Alex Gratton, 514 843-2533

COORDONNATRICE DE LA PRODUCTION

Maria Tomasino, 514 843-2147

LES ÉDITIONS ROGERS MEDIA

Steve Maich, premier vice-président
et directeur général

Derek DeCloet, vice-président contenu

Brinda Luckoo, directrice principale, Next Issue
Canada et Diffusion

Sean McCluskey, directeur principal des opérations

Garth Thomas, directeur principal,
publications professionnelles

Sarah Trimble, directrice principale,
développement de l'audience numérique

Chris Johnston, directrice, planification
des affaires

Janet Smith, Éditrice exécutive, Groupe Santé

Rick Campbell, directeur des rédactions,
Groupe Santé

ABONNEMENT OU CHANGEMENT D'ADRESSE

1200, McGill College, bureau 800,
Montréal (Québec) H3B 4G7

Pour nous joindre :
quebecpharmacie@alldata.com

Québec Pharmacie est diffusée 6 fois l'an
par Rogers Media.

Dépôt légal : Bibliothèque nationale du Québec,
Bibliothèque nationale du Canada
ISSN 0826-9874.

Toutes les annonces de produits
pharmaceutiques sur ordonnance ont été
approuvées par le Conseil consultatif de
publicité pharmaceutique.

Envoi de poste – publications,
convention n° 40070230.





Québec Pharmacie

*vous remercie et
vous donne rendez-vous
au prochain numéro.*

N'hésitez pas à exprimez votre opinion !

