



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

eCortex.ca

février /
mars 2015
vol. 62 – n° 1

État de mal épileptique

Sevrage des
benzodiazépines

Administrer du misoprostol
avant d'insérer un stérilet :
toujours une approche à privilégier ?

4 UFC DE L'OPQ

Éditorial

Le pharmacien est
incontournable,
qu'on se le dise



À vos soins

Sevrage des
benzodiazépines



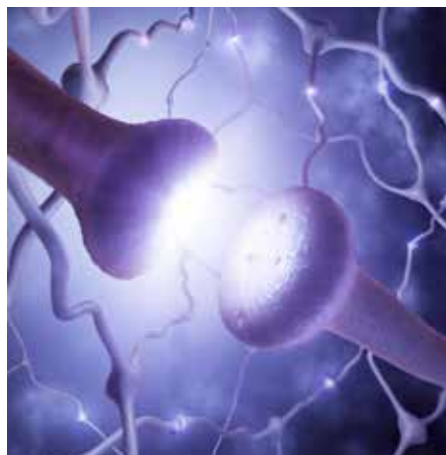
Place aux questions

Administer du
misoprostol avant
d'insérer un stérilet:
toujours une approche
à privilégier?



Les pages bleues

État de mal
épileptique



Avez-vous entendu parler de...

La lurasidone



Pharmacovigilance

Colite collagénique
associée au
lansoprazole



QUESTIONS DE

FC

Répondez sur

eCortex



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

Exprimez votre opinion



Toujours le même contenu, mais en mieux!

Le numéro de *Québec Pharmacie* que vous vous apprêtez à découvrir constitue un jalon dans l'histoire de cette publication de formation continue destinée aux pharmaciens, fondée en 1953. Il s'agit du tout premier numéro en version numérique pour tablette iPad et Android.

S'y retrouve tout le riche contenu auquel vous êtes habitués, c'est-à-dire des articles cliniques de grande qualité rédigés et révisés avec rigueur par des pharmaciens, des questions de formation continue, de même que les éditoriaux du rédacteur en chef Jean-François Guévin et de la rédactrice en chef adjointe Céline Léveillé-Imbeault.

«*La version tablette (et l'interactivité qu'offre l'écran tactile) permet de vous faire profiter d'une lecture plus ludique, plus dynamique et plus agréable.*»

Vous avez donc toujours accès au même contenu, mais en mieux! La version tablette de *Québec Pharmacie* (et l'interactivité qu'offre l'écran tactile) permet de vous faire profiter d'une lecture plus ludique, plus dynamique et plus agréable, comme vous le constaterez, par exemple, en visualisant cas cliniques, tableaux et autres éléments d'information. De plus, les références comportant des liens Internet sont cliquables, de sorte que vous pouvez, si vous le désirez, consulter monographies, directives cliniques et tout autre document de référence en cours de lecture.

Par ailleurs, à partir de votre *Québec Pharmacie* tablette, plus précisément à partir de la zone des questions de formation continue à la fin de chaque article, vous pouvez vous connecter en tout temps à eCortex, la plateforme de formation continue de

ProfessionSanté.ca, pour répondre aux questions afin d'obtenir les quatre UFC de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Une fois sur eCortex, vous n'avez qu'à sélectionner le numéro courant. Vos réponses sont sauvegardées automatiquement. Vous pouvez remplir le questionnaire en plusieurs étapes et y retourner aussi souvent que vous le voulez. Lorsque vous désirez retourner à votre lecture, vous n'avez qu'à cliquer sur « ok » dans le coin supérieur gauche de votre écran.

Bien que nous souhaitions vous voir nombreux à adopter cette nouvelle façon de lire *Québec Pharmacie*, les pharmaciens qui ne possèdent pas de tablette ne sont pas laissés pour compte, puisqu'on trouvera sur eCortex le contenu de chacun des numéros tablette de *Québec Pharmacie* sous la forme de lecteurs de contenu Web.

Au cours de votre lecture sur tablette, vous noterez qu'il est aisément possible de nous envoyer un courriel pour faire connaître votre opinion sur le « nouveau » *Québec Pharmacie*. Nous vous invitons à vous prévaloir de cette invitation.

Ce numéro est le tout premier en version tablette. Il y a donc certainement place à l'amélioration. Vos commentaires de pharmaciens, d'utilisateurs de formation continue et de lecteurs nous seront très précieux à cet égard.

Merci et bonne lecture !

Caroline Bélisle

Éditrice, Groupe Santé

Caroline Baril

Directrice de la rédaction



**Vous pensez être le meilleur
dans votre catégorie ?**

Peut-être que nous aussi...
faites-vous connaître !

Tous les détails sur
www.professionsante.ca/microsites/prixCoeurEtAction

PRIX  ÉDITION 2015
Profession Santé
Infirmières | Médecins | Pharmaciens



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

Rédacteur en chef



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

Rédactrice en chef adjointe



Le pharmacien est incontournable, qu'on se le dise



Le médicament est une technologie avancée, hautement évolutive, que des spécialistes doivent manipuler afin qu'elle soit mieux utilisée. En même temps, le médicament est devenu une sorte de prétexte pour offrir, en pharmacie privée, toutes sortes de façons de faire pour mieux soutenir sa simple gestion. On peut penser au modèle d'affaires développé par les grandes chaînes et basé sur des volumes de distribution.

La prestation des soins pharmaceutiques, obligatoire lorsque la technologie est complexe, représente un défi dans les milieux où le volume de transactions est élevé.

La réduction d'honoraires pour des services associés aux piluliers doit être un moment de réflexion pour aller chercher des données qui justifient tout le travail que font les pharmaciens. Quoiqu'on connaisse l'impact majeur des pharmaciens de famille sur la population québécoise, on a peu de données probantes pour le mesurer, parce qu'on a pas su développer le bon modèle de recherche pharmaceutique. Il faut aussi qu'on mesure l'intangible, très présent dans notre pratique.

La diminution de services anticipée pourrait réduire l'accès à des soins que les Québécois ne peuvent se permettre de perdre. Assisterons-nous à des fermetures de pharmacies? À une concentration des activités de distribution des médicaments? Le gouvernement cherche-t-il à créer une alternative aux pharmacies privées, par exemple d'autres points de services? D'autres professionnels ne voudraient-ils pas vendre des médicaments?

Si on va aussi loin, il est assuré que le médicament ne deviendra plus qu'un objet de commodité, un produit quelconque qu'on distribuera sans tenir compte de ses qualités et de ses risques. Ne faudrait-il pas s'assurer que le Dossier Santé Québec (DSQ) permette une vraie transition des soins et qu'on cesse de laisser les pharmaciens de famille dans la noirceur quand un patient revient d'une hospitalisation? Bien souvent, la transition est impossible, parce que le bilan comparatif du médicament (BCM) n'est pas fait ou que les médecins ne complètent l'ordonnance que pour leur pilule spécialisée et laissent tomber le reste.

Quant à tenter de rejoindre le médecin en établissement, bonne chance, on ne veut pas parler au pharmacien de famille. La conséquence est évidente: l'utilisateur est privé de services de qualité. La solution passe par des actions réelles qui donneront aux pharmaciens de famille le pouvoir de régler des problématiques concrètes, très pénalisantes pour les usagers.

En établissement, beaucoup de données existent. On y est convaincus que le pharmacien est incontournable et que le patient profite pleinement des pratiques interdisciplinaires. En revanche, on doit mieux orchestrer la priorisation des soins en se basant sur une planification des ressources qui tiennent compte de la pénurie de pharmaciens, encore très présente.

L'efficacité clinique des pharmaciens n'est plus à prouver, mais les pressions financières sont omniprésentes. Quelle sera la suite des choses avec le projet de loi 10 qui s'est vu imposer le bâillon et un projet de loi 20 édifiant?

Il demeure que l'acuité clinique des patients hospitalisés s'accroît toujours, leur régime médicamenteux se complexifie, en même temps que l'âge moyen augmente. On ne peut se cacher entre les murs inexistantes des agences dissoutes et on ne peut perdre les interlocuteurs avec lesquels on a développé des liens fonctionnels depuis longtemps. Le fait que les cadres supérieurs et plusieurs autres types de cadres perdent leur poste dans le réseau d'ici la fin mars est forcément inquiétant.

Que veut le système de santé? Que doit faire le système de santé? Nous ne pouvons croire qu'une seule personne soit en mesure d'identifier les besoins, forces et faiblesses, puis décide. Assurément, les pharmaciens seront présents pour accompagner les patients tout au long de leur séjour en établissement. Ils sont incontournables, qu'on se le dise.

Plan de match

- Intégrer les données existantes dans la pratique courante en pharmacie privée
- Créer des activités de recherche en pharmacie privée dans le cadre des programmes de maîtrise
- Développer des espaces physiques, des activités professionnelles, des structures axées sur les soins pharmaceutiques
- Intégrer encore mieux le personnel technique grâce à une formation collégiale
- Arrêter de penser que ce n'est pas possible! ■

Texte rédigé par **Violaine Masson**, pharmacienne, M. Sc., BCPP, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, et chargée de cours à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Révisé par Philippe Vincent, pharmacien, M. Sc., BCPP, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, et professeur adjoint de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

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

Texte original soumis le 15 novembre 2014.

Texte final soumis le 10 décembre 2014.

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.**

Sevrage des benzodiazépines

Objectifs d'apprentissage

- 1. Comparer les effets néfastes associés à la prise à long terme des benzodiazépines par rapport aux bénéfices escomptés.**
- 2. Recommander un plan d'intervention pour sevrer un patient de son traitement par les benzodiazépines.**

Les benzodiazépines font partie des classes de médicaments les plus prescrites et souvent à long terme, bien qu'il y ait peu de données soutenant cette pratique. Une étude québécoise portant sur un échantillon de personnes de 65 ans et plus de la communauté a démontré que 32 % d'entre elles avaient reçu une ordonnance de benzodiazépines durant la dernière année et que 44 % avaient au moins une ordonnance pour un agent de cette classe potentiellement inappropriée¹.

Diverses études ont associé les benzodiazépines à plusieurs effets indésirables, allant de la sédation nocturne à l'effet paradoxal et à l'agressivité, aux chutes et aux



Mme J.J., 68 ans, vient de lire dans le journal que les benzodiazépines augmentent la mortalité et causent la maladie d'Alzheimer. Elle a toujours refusé de discuter d'un éventuel arrêt de ces médicaments avec vous. Aujourd'hui, par contre, elle trouve scandaleux qu'on lui vende des médicaments aussi « nocifs » et elle souhaite en cesser l'usage immédiatement. Vous profitez de ce soudain revirement pour aborder avec elle un plan de sevrage et ainsi augmenter ses chances de réussite, tout en lui donnant de l'information plus nuancée sur les risques. Elle prend du lorazépam 1 mg QID et du citalopram 20 mg po DIE pour un trouble anxieux généralisé.

fractures, en passant par les accidents de voiture. Plus inquiétant : des effets indésirables cognitifs pourraient persister au-delà de six mois après l'arrêt². En revanche, les effets indésirables à long terme, comme ceux mentionnés par la patiente (la maladie d'Alzheimer et la mortalité), sont mis en évidence par des études observationnelles^{3,4}. Le lien de causalité direct ne peut être établi dans la mesure où le groupe comparateur est souvent constitué de personnes en bonne santé.

À l'inverse, bien que l'on constate une tolérance à l'effet sédatif après quelques jours ou semaines pour la majorité des molécules, l'effet anxiolytique pourrait perdurer plusieurs mois⁵. Un sevrage mal mené peut également avoir d'importantes conséquences, telles qu'un délirium ou des convulsions. Pour certaines personnes, la poursuite du traitement par les benzodiazépines est préférable, notamment les patients souffrant d'un trouble anxieux ou d'insomnie chronique et sévère qui ne répondent pas bien aux autres traitements.

Le risque de dépendance aux benzodiazépines est possible après aussi peu que deux semaines, bien que la majorité des lignes directrices indiquent qu'on peut les prescrire jusqu'à quatre semaines d'affilée⁷. Il convient de distinguer l'effet rebond des symptômes de sevrage et de rechute (**voir tableau 1**). Il est à noter que 25 % à 65 % des patients présenteront des symptômes de retrait⁶. Comme les benzodiazépines calment l'insomnie et l'anxiété créées par un sevrage, les utilisateurs s'imaginent qu'ils en ont besoin pour dormir et leurs tentatives pour en cesser l'usage de leur propre chef échouent, alors qu'en faisant un sevrage adéquat, ils dormiraient mieux et leur cognition s'améliorerait à moyen terme. Il va sans dire qu'il faut d'abord s'assurer que le problème qui a amené à prescrire ces médicaments est pris en charge. L'insomnie est trop souvent entretenue par une mauvaise hygiène de sommeil, et les troubles anxieux répondent généralement à la thérapie cognitivo-comportementale et/ou aux ISRS. Le pharmacien demeure le mieux placé pour détecter l'abus de médicaments. Il pourrait profiter de demandes de renouvellements hâtifs pour proposer

Distinctions entre les symptômes de retrait, de rebond et de rechute

	Définition	Symptômes	Délai d'apparition*	Durée*
Symptômes de retrait (sevrage)	Apparition de nouveaux symptômes dus à l'arrêt de la benzodiazépine	Anxiété, insomnie, céphalées, diaphorèse, tremblements, étourdissements. Rarement : délirium, hallucinations, convulsions	De quelques heures à quelques jours	De quelques jours à 2 semaines
Effet rebond	Réapparition des symptômes d'anxiété et d'insomnie ayant mené au traitement à l'origine, et aggravation de ces symptômes	Anxiété	Quelques heures	De quelques jours à 4 semaines
		Insomnie	1 à 2 jours	
Rechute	Réapparition des symptômes de la maladie sous-jacente à leur intensité originale	Attaques de panique Anxiété, Insomnie Épilepsie	De quelques jours à plusieurs semaines	Dépend de la pathologie et du patient

Tableau adapté de www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/arret_des_bzd_-_argumentaire.pdf et du Manuel d'Ashton disponible à www.benzouk.org

* Le délai d'apparition et la durée des symptômes dépendent généralement de la demi-vie du médicament, sauf la durée de la rechute qui dépend davantage du patient que de la molécule.

une meilleure méthode de cessation graduelle, exempte d'effets de sevrage souvent ressentis, engendrant un retour à la consommation.

En France, la Haute autorité de santé (HAS) a rédigé un guide dans lequel elle détaille et traduit en français plusieurs échelles de dépendance aux benzodiazépines⁷.

Les facteurs associés à un risque accru de dépendance et diminuant le taux de succès à un protocole de sevrage standard sont les suivants : présence d'un état de manque, fardeau de la maladie sévère, échecs antérieurs à un sevrage, troubles de la personnalité, alcoolisme ou troubles liés aux substances⁶. La dose reçue, curieusement, n'était pas toujours associée à de plus faibles taux de réussite dans la majorité des études. La majorité des patients inclus dans les études de cessation graduelle de benzodiazépines en prenaient depuis des années et la durée de traitement n'influait pas sur la capacité ou non à les sevrer de ce médicament. En deçà d'un an, par contre, on verra une différence entre la facilité d'un sevrage chez une personne qui prend le médicament depuis quelques semaines, comparativement à celle qui en prend depuis plusieurs mois⁸.

À titre de professionnel, il est faux de penser que l'effort déployé pour aider les patients à diminuer ou à arrêter leur benzodiazépine doit être considérable et le résultat, peu probant. Un bref *counseling* a permis de diminuer la quantité de benzodiazépines prises chez 18 % des patients, contre 5 % dans le groupe témoin⁹. Une intervention aussi simple que l'envoi d'une lettre par le médecin de famille suggérant une réduction de la dose était également efficace⁹. Dans les études avec plan de sevrage seul, le taux de succès moyen était de 54 % (25 % à 80 %), tandis que, dans les études ajoutant la thérapie cognitivo-comportementale, il était de 67 % à 85 %⁶.

Pour arrêter une benzodiazépine, il n'y a qu'un seul consensus : après quatre semaines de traitement continu, il vaut mieux procéder à une réduction graduelle de la dose plutôt que d'arrêter brusquement. Les auteurs s'entendent pour dire qu'il faut au minimum quatre semaines pour arriver à cesser une benzodiazépine; souvent, on aura besoin de 8 à 12 semaines. Le schéma le plus étudié est une diminution en quatre semaines, à raison de 25 % par semaine⁶. Les patients qui prennent de fortes doses plusieurs fois par jour et depuis plusieurs années pourraient avoir besoin de plusieurs mois, mais on suggère de limiter à six mois le plan de sevrage. Un schéma prudent pourrait être de une à deux semaines à 75 % de la dose de départ, de une à deux semaines à 50 % de la dose initiale, de deux semaines à 25 %, puis de deux semaines avec 25 % de la dose environ un jour sur deux. Les premiers 50 % de la dose sont plus faciles à sevrer, généralement en deux à quatre semaines, et il est souvent nécessaire de ralentir le rythme à la fin du sevrage. Si le patient ressent des symptômes de rebond ou de sevrage légers, il convient de garder la même dose pendant une semaine supplémentaire. Si les symptômes sont intolérables, il faut retourner à la dose précédente et poursuivre plus lentement les étapes suivantes.

Certains auteurs, tels que la Dre Ashton⁶ (www.benzo.org.uk), suggèrent d'emblée de substituer la benzodiazépine à sevrer par une autre à plus longue durée d'action et ayant des métabolites actifs, telle que le diazépam. Cette dernière soutient que le diazépam provoque moins de symptômes de sevrage, notamment lors des dernières étapes où la prise est unique quotidienne, et qu'il est possible de donner de très faibles doses. Toutefois, puisque les tables de doses équivalentes sont imprécises, la substitution en elle-même peut occasionner des symptômes de sevrage, ou de surdosage, surtout chez les patients âgés, insuffisants hépatiques ou présentant une interaction médicamenteuse. On note de façon anecdotique que les patients « préfèrent » parfois prendre des molécules plus liposolubles, comme le diazépam ou le flurazépam, plutôt que d'autres molécules, en raison de l'effet ressenti au pic d'action. Il s'avère donc contre-intuitif d'exposer au diazépam des patients appréciant particulièrement

S Mme J.J. souhaite cesser sa benzodiazépine, car elle craint qu'elle ne soit nocive pour sa santé, en augmentant son risque de mortalité et de maladie d'Alzheimer.

O 68 ans, lorazépam 1 mg QID et citalopram 20 mg po DIE pour un trouble anxieux généralisé, pris depuis des années, renouvelé régulièrement.

A Les effets néfastes des benzodiazépines sont bien documentés. Il n'est toutefois pas possible, à ce jour, d'associer directement le risque de mortalité et de maladie d'Alzheimer à la prise de ces médicaments. Puisque le lorazépam est pris depuis des années pour un trouble anxieux, il vaut mieux le cesser graduellement. La prise de citalopram à raison de 20 mg po die est un traitement adéquat pour le trouble anxieux généralisé et elle pourrait suffire à maîtriser les symptômes de la patiente.

P Mme J.J. applique déjà les mesures non pharmacologiques pour maîtriser son anxiété, soit maintenir une bonne hygiène de vie (activité physique régulière, bonne alimentation, heures de sommeil régulières) et éviter tout stimulant (tabac et caféine). Elle a également suivi une thérapie cognitivo-comportementale il y a quelques années. On diminuera sa dose de lorazépam à raison de 0,5 mg die par semaine, soit 12,5 % de la dose initiale. On pourra ralentir le rythme durant les dernières semaines et enlever 0,25 mg die par semaine. Un suivi hebdomadaire des symptômes rebonds (anxiété, insomnie) et de sevrage (tremblement, diaphorèse, céphalées, irritabilité) sera fait et le plan de sevrage sera ajusté en conséquence, selon son score au *Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire*.

l'effet des benzodiazépines. De plus, les quelques études qui ont directement comparé l'efficacité du diazépam à d'autres molécules à plus courte durée d'action ont échoué à démontrer un bénéfice véritable dans la facilité du sevrage⁶. La pharmacocinétique affecte davantage le moment où seront ressentis les symptômes de sevrage que leur intensité. En général, les patients préfèrent garder la même molécule. La substitution automatique par le diazépam n'est donc pas recommandée, mais elle pourrait être utile aux dernières phases d'un sevrage plus compliqué ou chez des patients qui ne parviennent pas à cesser leur benzodiazépine d'origine.

De multiples études se sont penchées sur différentes options de traitement pour remplacer les benzodiazépines, généralement avec un succès peu ou pas supérieur au plan de sevrage seul. Des études récentes sur la prégabaline sont prometteuses mais, à l'heure actuelle, elles sont insuffisantes pour que l'on en recommande un usage courant¹⁰.

Le jugement clinique demeure indispensable pour adapter le plan de sevrage à chaque cas, à défaut d'un plus grand nombre d'études comparant les différents schémas de diminution de doses. En réévaluant périodiquement le rapport risques/bénéfices des benzodiazépines, le pharmacien a une occasion gratifiante, tant pour lui-même que pour le patient, d'arrêter un médicament potentiellement inutile et nuisible. Alors que de simples

II Plan de sevrage de Mme J.J.

Semaine	Dose matin (mg)	Dose midi (mg)	Dose souper (mg)	Dose coucher (mg)
1	1	0,5	1	1
2	1	0,5	0,5	1
3	0,5	0,5	0,5	1
4	0,5	0,25	0,25	1
5	0,5	0,25	0,25	0,5
6	0,25	0,25	-	0,5
7	0,25	-	-	0,5
8	-	-	-	0,5
9	-	-	-	0,25
10	-	-	-	0,25 mg 1jr/2 puis cesser

et courtes interventions se sont montrées efficaces, le bénéfice pour la santé publique pourrait être grand. Le pharmacien est déjà engagé quotidiennement dans d'autres sevrages notoirement plus difficiles, comme l'arrêt tabagique, ou dans d'autres situations où l'on tire avantage à réévaluer des médicaments trop souvent pris à long terme et oubliés, comme les inhibiteurs de la pompe à protons. Il ne devrait pas hésiter à discuter avec les patients des raisons qui les poussent à continuer à prendre leur benzodiazépine, surtout dans les cas d'insomnie, alors qu'on sait que les bénéfices sont minces et les risques à long terme, non négligeables, et que le fait d'arrêter graduellement cette substance améliore la santé et la qualité de vie à moyen terme.

Acte pharmaceutique facturable

Calendrier de sevrage lié aux benzodiazépines (VB) ■

Opinion pharmaceutique

Docteur,

Mme J.J. a décidé de son propre chef d'arrêter son traitement de lorazépam 1 mg po QID, pris en concomitance avec son citalopram 20 mg po die. Elle prend ces médicaments pour un trouble anxieux généralisé depuis des années. Je me propose de planifier le sevrage graduel de son lorazépam et de réévaluer avec elle hebdomadairement les progrès atteints et les difficultés éprouvées. Je vous suggère le plan suivant, qui sera ralenti au besoin si des symptômes de rebond ou de sevrage se faisaient sentir. Mme J.J. se dit à l'aise de conserver sa molécule d'origine durant le plan de sevrage et elle considère avoir mis en place plusieurs techniques pour diminuer son anxiété. N'hésitez pas à me contacter au besoin.

En toute collaboration,

La pharmacienne

Références

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

1. Dionne PA, Vasiliadis HM, Latimer, E, et coll. Economic Impact of Inappropriate Benzodiazepine Prescribing and Related Drug Interactions Among Elderly Persons. *Psychiatric Services*, 2013; 64 (4): 331-8.
2. Puustinen J, Lähteenmäki R, Polo-Kantola P, et coll. Effect of withdrawal from long-term use of temazepam, zopiclone or zolpidem as hypnotic agents on cognition in older adults. *Eur J Pharmacol.*, 2014; 70 (3): 319-29.
3. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et coll. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: A case-control study. *BMJ*, 2014; 349: g5205.
4. Kripke, D. F., Langer, R. D., & Kline, L. E. Hypnotics' association with mortality or cancer: A matched cohort study. *BMJ Open*, 2012(1), e000850.

5. Ashton, H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Current Opinion in Psychiatry*, 2005; 18: 249-55.
6. Paquin, A. M., Zimmerman, K., & Rudolph, J. L. Risk versus risk: A review of benzodiazepine reduction in older adults. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2014; 13(7): 919-34.
7. Haute autorité de santé. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Recommandations professionnelles 2007 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/arret_des_bzd_-_argumentaire.pdf [Consulté le 30 octobre 2014.]
8. Rickels K, Case G, Downing R, et coll. Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA* 1983; 250: 767-71.
9. Lader, M., Tylee, A., & Donoghue, J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs*, 2009; 23(1), 19-34.
10. Oulis P, Konstantakopoulos G. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepine dependence. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2012; 21(7): 1019-29.



eCortex.ca

Répondez à cette question en vous rendant sur eCortex.

Date limite: 16 février 2016. Donne 4 UFC.

1. Parmi les énoncés suivants à propos du sevrage des benzodiazépines, lequel est faux ?

- A** La façon la mieux étudiée et la plus efficace de sevrer un patient d'une benzodiazépine est de changer pour une dose équivalente de diazépam, puis de cesser graduellement.
- B** Les benzodiazépines sont associées à des effets indésirables cognitifs pouvant persister après l'arrêt de ces molécules.
- C** Réévaluer l'utilisation à long terme des benzodiazépines dans l'insomnie et proposer un plan de sevrage devraient faire partie du suivi standard du pharmacien.
- D** La majorité des patients qui suivent un plan de sevrage et une thérapie cognitivo-comportementale arriveront à cesser de prendre leur benzodiazépine.
- E** Il n'est pas plus difficile de sevrer un patient d'une prise régulière de benzodiazépines depuis 15 ans que d'une prise régulière depuis 2 ans, toutes autres caractéristiques étant égales.

Texte rédigé par **Marie-Philip Lalancette**, Pharm.D., candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée

Révision : Ema Ferreira, B. Pharm., M.Sc., Pharm. D., FSCPH, pharmacienne, CHU Sainte-Justine, professeure titulaire de clinique, directrice de programme Pharm. D, Université de Montréal, et Noura A. Shahid, B. Pharm., Pharmacie Noura A. Shahid

L'auteure et les réviseuses scientifiques ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 23 mars 2014.

Texte final remis le 15 septembre 2014.

Cette chronique fournit une information claire et concise à des questions d'ordre clinique posées par des pharmaciens. Elle a l'avantage de proposer des réponses courtes à des questions touchant un ensemble de sujets d'intérêt pour les cliniciens exerçant aussi bien en milieu communautaire qu'en établissement de santé.

Responsable de cette chronique :

 **Noura A. Shahid, B. Pharm.**

Administer du misoprostol avant d'insérer un stérilet : toujours une approche à privilégier ?

Objectifs d'apprentissage

1. Revoir la place du misoprostol (Cytotec^{MD}) avant l'insertion d'un dispositif intra-utérin.
2. Déterminer la voie d'administration et le délai approprié pour l'administration du misoprostol dans ce contexte.

Le misoprostol (Cytotec^{MD}) est une prostaglandine de synthèse, analogue de la prostaglandine E1. Il est utilisé pour différentes indications en gynécologie-obstétrique^{1,2,3}. En effet, en raison de son utilité à des fins de maturation du col, il est administré afin de faciliter certaines procédures transcervicales, telles que la dilatation-curetage, l'interruption de grossesse, l'hystéroscopie et l'insertion d'un dispositif intra-utérin



Présentation de la patiente 1/2

Mme K., une jeune femme de 19 ans, se présente à la pharmacie avec une ordonnance de misoprostol (Cytotec^{MD}) 400 mcg, 12 heures avant l'insertion d'un dispositif intra-utérin de lévonorgestrel (Mirena^{MD}). Elle n'a aucun antécédent médical particulier. Elle n'a jamais eu de grossesse ni d'accouchement. Elle vous dit qu'elle a tendance à oublier trop souvent « sa pilule », alors, son médecin lui a recommandé un stérilet. Elle vous demande comment elle doit prendre le médicament, son médecin ne lui ayant rien dit à ce sujet.

(DIU)^{1,2,3}. Cette dernière utilisation semble être une pratique courante³, bien que ce ne soit pas une indication approuvée¹, et elle demeure assez hétérogène, particulièrement en ce qui concerne la voie et le délai d'administration^{2,3}. Une dose de 400 mcg est souvent recommandée, par voie vaginale, sublinguale ou buccale, et ce, quelques heures (d'une à huit heures, selon les références) avant l'insertion du DIU^{1,3}.

Revue de la littérature médicale

À ce jour, plusieurs études remettent en question cette pratique répandue, soit l'administration de misoprostol avant l'insertion du DIU, notamment en ce qui concerne son utilité à faciliter l'insertion du dispositif et à réduire la douleur que cette dernière entraîne^{3,4,5,6,7}. Waddington et Reid ont effectué une revue de la documentation scientifique publiée en décembre 2012 dans le *Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada* (JOGC)³. Ces auteurs rapportent les résultats de six études randomisées contrôlées, publiées entre 2007 et 2012 sur l'administration de misoprostol avant l'insertion d'un DIU. Cinq d'entre elles n'ont démontré aucune amélioration quant à la facilité d'insertion. Il est important de mentionner que ces cinq études étaient menées à double insu contre placebo, alors que la seule étude allant à l'encontre de ces résultats était à simple insu, sans placebo. Les études incluaient des femmes nullipares et multipares. En ce qui concerne la douleur, les résultats n'ont montré aucune différence entre le misoprostol et le placebo et la majorité d'entre elles témoignent d'une augmentation des effets indésirables avec l'administration du misoprostol, principalement gastro-intestinaux. Les auteurs concluent que l'utilisation systématique de misoprostol avant l'insertion d'un DIU devrait être abandonnée en raison de son manque d'efficacité³.

Plusieurs études randomisées, contrôlées, menées à double insu contre placebo, ont été publiées^{4,5,6,7} plus récemment chez des patientes nullipares, dont une préalablement présentée dans l'article du JOGC.⁴ Le **tableau 1** résume leurs principaux résultats et caractéristiques.



I Caractéristiques et résultats des études sur l'utilisation systématique du misoprostol avant l'insertion d'un DIU

Études	Caractéristiques	Résultats			
		Misoprostol vs placebo			
		Facilité d'insertion	Douleur		
			Avant	Pendant	Après
<i>Obstetrics & Gynecology</i> , 2012 ⁴	108 patientes 400 mcg voie vaginale ou buccale 3-4 h avant*	= p : 0,64	↑ p : 0,003	= p : 0,737	= p : 0,074
<i>Contraception</i> , 2013 ⁵	73 patientes 400 mcg voie buccale 2-4 h avant*	= p : 0,18	↑ p : 0,003	∅	↑ p : 0,040
<i>Human Reproduction</i> , 2013 ⁶	179 patientes 400 mcg voie vaginale 4 h avant*	↑ p : 0,0001	∅	↓ p : 0,00008	∅
<i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> , 2014 ⁷	82 patientes 400 mcg buccale 2-8 h avant*	= p : 0,54	= p : 0,31	∅	= p : 0,94

Légende : * avant l'insertion d'un DIU; = pas de différence avec le placebo; ↑ supérieur au placebo; ↓ inférieur au placebo; ∅ pas évalué.



Le misoprostol ne doit plus être utilisé de manière systématique chez toutes les patientes avant l'insertion d'un dispositif intra-utérin. De plus, la voie d'administration n'est pas présente sur l'ordonnance. À la suite d'un entretien téléphonique avec son médecin, la décision est prise de mettre l'ordonnance en attente au dossier, dans l'éventualité où un échec surviendrait lors de l'insertion. Le délai d'administration est modifié pour quatre heures avant l'insertion et la voie d'administration sublinguale est choisie selon les préférences de la patiente (soit déposer les comprimés sous la langue et les laisser fondre).

On constate une hétérogénéité entre les études, principalement en ce qui concerne la voie et le délai d'administration^{4,5,6,7}. Cependant, les résultats semblent aller dans la même direction sauf pour l'une d'entre elles (Scavuzzi et coll)⁶. Le misoprostol ne faciliterait pas l'insertion du DIU et ne réduirait pas la douleur^{4,5,7}. Il aurait même tendance à l'augmenter^{4,5}. Bien que les tailles d'échantillon des études soient relativement petites, leurs devis demeurent toutefois solides^{4,5,6,7}. De plus, les auteurs de trois études mentionnent que leurs résultats contribueront à faire une méta-analyse dont la puissance pourra mieux répondre à la question^{4,5,7}.

Voies d'administration

Aucune voie d'administration n'a pour l'instant été démontrée supérieure à une autre dans les études sur l'insertion d'un DIU^{1,3}. Il est donc intéressant de les comparer sous les aspects de la pharmacocinétique, des effets indésirables ou des modes d'utilisation afin de choisir la voie d'administration la plus optimale pour une patiente donnée, pour cette indication. Il a été démontré que la voie sublinguale a une aire sous la courbe similaire à la voie vaginale, mais que son absorption est plus rapide et moins variable, et que ses concentrations maximales sont plus élevées^{8,9,10}, ce qui en ferait la voie d'administration la plus à risque d'effets indésirables, entre autres gastro-intestinaux (p. ex., nausées, diarrhées et crampes abdominales)⁸. La voie sublinguale nécessite quant à elle un certain temps avant que l'absorption n'ait lieu (environ 20 minutes)^{1,9}, alors que la technique d'insertion du comprimé au niveau vaginal n'est pas toujours facile pour les patientes. Il est à noter que le fait d'humidifier le comprimé n'améliore pas la biodisponibilité ni l'efficacité au niveau vaginal^{1,9}. Quant à la voie buccale – comprimé placé entre la joue et les dents et absorbé par les muqueuses buccales –, elle présenterait une pharmacocinétique semblable à celle de la voie vaginale, mais avec une aire sous la courbe et des pics plus bas⁹. Cette voie demeure moins étudiée⁹ et n'est pas recommandée dans la monographie du CPS¹.

Conclusion

À la lumière des résultats des différentes études présentées ci-haut, le misoprostol ne devrait pas être utilisé de manière routinière ou systématique avant l'insertion d'un DIU^{3,4,5,6,7}. Son administration pourrait être une option à envisager chez des patientes dont on présume que l'insertion sera difficile ou qui ont déjà eu un échec par le passé⁷. Pour de tels cas, une dose de 400 mcg environ quatre heures avant l'intervention pourrait être recommandée, par voie vaginale, sublinguale ou buccale, aucune voie n'ayant été prouvée supérieure à une autre^{1,3}. Les patientes devraient également être informées que des effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir, particulièrement des nausées, des crampes abdominales et de la diarrhée^{1,3}. ■

Références

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

1. Association des pharmaciens du Canada. Ecps, [En ligne.]. Ottawa : ON; 2014. <https://www.e-therapeutics.ca/cps.showMonograph.action> (Page consultée le 9 janvier 2014.) Monographie consultée : Misoprostol.
2. Ward K, Jacobson JC, Tukok DK, Murphy PA. A survey of provider experience with misoprostol to facilitate intrauterine device insertion in nulliparous women. *Contraception* 2011; 84: 594-9.
3. **Waddington A, Reid R. More harm than good: The lack of evidence for administering misoprostol prior to IUD insertion. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012; 34(12): 1777-9.**
4. **Swenson C, Turok DK, Ward K, Jacobson JC, Dermish A. Self-administered misoprostol intrauterine device insertion in nulliparous women. A randomised controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012; 120: 341-7.**
5. Lathrop E, Haddad L, McWhorter CP, Goedken P. Self-administration of misoprostol prior to intrauterine device insertion among nulliparous women: A randomized controlled trial. *Contraception* 2013; 88: 725-9.
6. Scavuzzi A, Souza ASR, Costa AAR, Amorin MMR. Misoprostol prior to inserting and intrauterine device in nulligravidas: A randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 2013; 28(8): 2118-25.
7. Espey E, Singh RH, Leeman L, Ogburn T, Fowler K, Greene H. Misoprostol for intrauterine device insertion in nulliparous women: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 210: 1-5.
8. Allen R, O'Brien B. Use of misoprostol in Obstetrics and Gynecology. *Rev Obstet and Gynecol.* 2009; 2(3):159-68.
9. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: Pharmacokinetic profile, effects on the uterus and the effects. *Int J Gyn Obstet.* 2007; 99: S160-7
10. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Chung HO P. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Human Reprod.* 2002; 17(2): 332-6.

Répondez à cette question en vous rendant sur eCortex..

Date limite : 16 février 2016. Donne 4 UFC.

2. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A** Le misoprostol devrait être administré environ 12 heures avant l'insertion d'un dispositif intra-utérin.
- B** Le misoprostol est un antagoniste de la prostaglandine E1 ayant des propriétés de maturation du col.
- C** La majorité des études démontre que le misoprostol augmente la facilité d'insertion et les effets indésirables, notamment gastro-intestinaux.
- D** La voie d'administration à privilégier demeure incertaine; les voies vaginale, sublinguale ou buccale peuvent être recommandées.
- E** Le misoprostol devrait être utilisé chez toutes les patientes chez qui un dispositif intra-utérin est inséré.

**Envie de mettre
un collègue
à l'avant-scène ?**

Nous voulons connaître
son nom !



Tous les détails sur
www.professionsante.ca/microsites/prixCoeurEtAction

PRIX  ÉDITION 2015
Profession Santé
Infirmières | Médecins | Pharmaciens

Texte rédigé par **Josée Delisle**, B. Pharm, M.Sc, Hôpital de l'Enfant-Jésus

Révision : Martin Savard, Doctorat en Médecine, spécialité Neurologie, Fellow en électroencéphalographie et Fellow en soins neuro-intensifs, Hôpital de l'Enfant-Jésus, et Sarah Girard, pharm.D., résidente en pharmacie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

L'auteure et les réviseurs scientifiques ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 3 novembre 2014

Texte final remis le 27 janvier 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.

État de mal épileptique

Objectifs d'apprentissage

1. **Différencier une convulsion d'un état de mal épileptique;**
2. **Se familiariser avec les principaux médicaments antiépileptiques, leurs modes d'administration ainsi que leurs doses;**
3. **Connaître la conduite à tenir devant une épilepsie pharmacorésistante.**

L'état de mal épileptique est une atteinte neurologique grave ayant une morbidité et une mortalité importantes^{2,4,15,16,21}. Il peut survenir à tout âge et nécessite une évaluation immédiate². Il doit être traité le plus tôt possible afin d'éviter les complications potentiellement dangereuses telles que des problèmes neurologiques, neuropsychologiques ou même la mort^{5,21}. Les complications de l'état de mal épileptique comprennent à la fois des problèmes systémiques résultant de convulsions (par exemple, l'aspiration pulmonaire, et des troubles métaboliques) et un dommage cellulaire neuronal, causant à la fois la perte neuronale immédiate et la mort cellulaire^{4,17}.

Le risque de lésions cérébrales et la mortalité augmentent avec la durée de l'activité épileptique, en particulier lorsque celle-ci dure plus de 60 minutes¹⁷. La plupart des convulsions cessent en une minute ou deux et si l'une d'entre elles se prolonge au-delà de



Une femme de 70 ans arrive en ambulance à l'hôpital avec son conjoint. Elle bouge les quatre membres avec des phases de contractions et relaxations musculaires avec des périodes plus calmes. Selon son conjoint, elle est dans cet état depuis 15 minutes. La patiente n'a aucun antécédent médical. Elle ne fume pas et ne prend pas d'alcool. Aucun médicament prescrit à son dossier. L'urgentologue diagnostique un état de mal épileptique convulsif. Quelle est la première étape ? Quel est le meilleur traitement pour cette patiente ?

quelques minutes, il est peu probable qu'elle s'arrête d'elle-même. Plus elle persiste, plus elle est difficile à maîtriser par des médicaments antiépileptiques car les mécanismes cérébraux inhibiteurs dans le cerveau semblent ne plus être efficaces²¹. Il est important d'adapter les traitements aux circonstances spécifiques de chaque patient, afin de maximiser le rapport entre l'efficacité et les effets indésirables des médicaments⁵. Les stratégies de traitement varient sensiblement d'un établissement à l'autre en raison du manque de données pour soutenir un traitement plutôt qu'un autre³.

Définition

Une activité épileptique continue ou une activité récurrente d'une durée de cinq minutes, durant laquelle il n'y a pas de récupération complète de la fonction cérébrale, telle est la nouvelle définition de l'état de mal épileptique^{3,14,28}. Celui-ci est divisé en état convulsif et en état non convulsif, en fonction de la présentation clinique^{13,23}. L'état de mal épileptique convulsif se définit par des crises caractérisées par une activité motrice (convulsions associées aux mouvements saccadés des extrémités), en comparaison avec l'état de mal non convulsif (activité épileptique visible sur l'électroencéphalogramme, sans les résultats cliniques associé à l'état de mal épileptique convulsif). Ce dernier peut être plus difficile à reconnaître cliniquement, mais doit être suspectée lorsqu'il y a altération prolongée de la conscience en l'absence de convulsions, en se rappelant que l'état de mal non convulsif est souvent la prolongation d'un état de mal convulsif^{3,12}. Le diagnostic repose sur un indice de suspicion élevé ainsi que sur la confirmation par l'électroencéphalogramme (EEG)¹². C'est la forme la plus commune de l'état de mal épileptique¹⁷.

L'état de mal épileptique convulsif est facilement reconnaissable et reçoit généralement un traitement immédiat²³. L'état de mal épileptique convulsif tonico-clonique est la forme la plus commune²¹. La plupart des convulsions n'ont pas besoin d'être confirmées par un électroencéphalogramme. Lorsque l'activité motrice est atypique ou subtile, l'électroencéphalogramme peut être utile pour confirmer ou exclure le diagnostic ainsi que la réponse au traitement par antiépileptique²⁹. Plus les

convulsions perdurent, plus elles peuvent causer des dommages directs au cerveau en induisant un œdème cérébral et de l'ischémie, mais elles peuvent aussi causer des effets systémiques, tels que rhabdomyolyse et autres perturbations métaboliques. De plus, en ce qui concerne les fonctions du système autonome, on peut observer de la parésie gastrique et des arythmies cardiaques^{9,23}.

L'état de mal épileptique non convulsif renvoie à l'activité épileptique électrique généralisée continue ou quasi continue, sans convulsion physique toutefois²¹. Cet état est un type important d'épilepsie et il n'est pas souvent reconnu²⁴. Il compte pour 30 % à 40 % de tous les états de mal épileptiques³³. Il se caractérise par exemple par un état mental anormal (confusion, changement de personnalité, absence de réponse aux stimuli), par des troubles moteurs oculaires, des convulsions électroencéphalographiques, même par une psychose sans manifestation d'activité motrice, d'une durée de plusieurs heures ou plusieurs jours^{21,26}. Chez les personnes âgées, le diagnostic est souvent retardé et confondu avec le délire, la stupeur, ou d'autres causes de confusion²⁹. Si un patient cesse de convulser, mais ne se réveille pas ou ne retourne pas à son état préconvulsif, un électroencéphalogramme en continu doit être effectué⁴. Le potentiel de causer un dommage direct au cerveau est important; par conséquent, l'agressivité du traitement est controversée²⁴. Contrairement à l'état convulsif, dans lequel l'électroencéphalogramme ne joue aucun rôle diagnostique, l'état non convulsif repose essentiellement sur le tracé de l'électroencéphalogramme³³.

L'état de mal épileptique réfractaire se caractérise par une morbidité et une mortalité des plus élevées²¹. Sa définition suscite toutefois une controverse³. La plupart des experts s'accordent pour dire que quel que soit le délai, l'état de mal épileptique qui persiste malgré l'administration de doses adéquates de benzodiazépines et d'au moins un antiépileptique est étiqueté réfractaire et nécessite un traitement plus agressif^{3,12,25}.

L'état de mal épileptique super réfractaire est une variante sévère de l'état réfractaire. Il se définit comme un état de mal épileptique qui se poursuit 24 heures ou plus après le début de l'anesthésie. Les cas où l'état de mal épileptique récidive lors de la réduction ou du retrait de l'anesthésie en font également partie^{10,21}.

Épidémiologie

L'état de mal épileptique représente 3 % à 5 % de toutes les admissions à l'urgence pour des troubles épileptiques¹⁴. L'âge du patient au moment du diagnostic, l'étiologie de l'état de mal épileptique, la gravité de la maladie sous-jacente, et la durée sont les principaux prédictors de mortalité et de morbidité^{15,22}. Par conséquent, l'intervention précoce et énergique est la marque de succès du traitement¹⁵. Cet état se produit chez 40 % à 50 % des patients épileptiques et est le plus souvent causé par l'arrêt d'un

médicament ou par la non-conformité au traitement^{4,13}. Chez de nombreux patients souffrant d'un trouble de convulsions préexistant, aucun facteur précipitant évident ne peut être identifié. Plus de la moitié des épisodes de l'état de mal épileptique se produisent chez des patients sans antécédents de convulsions antérieures. Une variété de drogues et de médicaments peut réduire le seuil épileptogène ou augmenter la clairance des antiépileptiques et prédispose à l'état de mal épileptique²¹.

L'incidence rapportée est de 10 à 20/100 000¹³. La mortalité à court terme associée à l'état de mal épileptique est de 22 %¹². Elle se produit davantage au cours de la première année de la vie et après 60 ans^{12,13,14,21}. La mortalité pour les adultes de plus de 60 ans est de 38 % et de près de 50 % pour les 80 ans et plus. Le risque de mortalité à court terme associé au mal épileptique qui perdure plus de 60 minutes est 10 fois plus élevé que le statut d'une durée de moins d'une heure, ce qui souligne la nécessité d'une intervention rapide¹².

L'état de mal épileptique réfractaire se produit dans environ 30 % des cas et est associé à la plus haute incidence de morbidité et de mortalité que les cas non réfractaires^{12,21}. Le taux de mortalité peut atteindre 65 % chez ceux dont l'état de mal épileptique est réfractaire à la première ligne de traitement²⁰.

Pathophysiologie

L'état de mal épileptique peut se produire en raison d'un déséquilibre entre l'excitabilité (neurotransmission glutamatergique principalement) et l'inhibition (principalement l'acide γ-aminobutyrique [GABA])^{1,23}. Pour discuter de la gestion pharmacologique de l'état de mal épileptique, il est important de comprendre comment l'état de mal épileptique devient réfractaire²³. Initialement, l'inhibition par le GABA peut être déficiente, et les benzodiazépines ou barbituriques, coagonistes de ces récepteurs, sont très efficaces au cours de cette première période. Cependant, la capacité des récepteurs GABA à répondre aux benzodiazépines diminue. Deux autres mécanismes entrent alors en jeu au niveau du récepteur du glutamate; une neurotransmission excessive glutamatergique se produit au niveau des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), conduisant à l'excitotoxicité¹⁴.

Diagnostic

Parfois, le diagnostic de l'état de mal épileptique peut être difficile à poser²¹. Si l'électroencéphalogramme est disponible, il peut permettre de confirmer le diagnostic¹³. Les « pseudocrises », des épisodes cliniques ayant l'apparence de crises épileptiques mais dont l'origine est psychogène, se présentent principalement chez les patients souffrant de troubles épileptiques. Elles peuvent être difficiles à distinguer d'un vrai état de mal épileptique, pouvant même parfois mener à une intubation⁴. L'enregistrement par vidéosurveillance EEG est l'examen de choix pour les différencier²¹.

La clé de la gestion de l'état de mal épileptique réside dans l'établissement d'un diagnostic rapide, pour éviter tout retard dans le traitement et de sous ou surutiliser les médicaments. Il est également important de se rappeler que certains patients qui viennent de la communauté et qui sont dans un état de mal épileptique convulsif depuis un certain temps peuvent arriver en salle d'urgence dans le coma, avec peu ou pas d'activité motrice¹³.

Investigation

Les effets systémiques de l'état de mal épileptique comprennent hyperglycémie, hypertension, tachycardie et acidose lactique, plus tard, hypotension, hypoglycémie, hyperthermie, rhabdomyolyse, hypoxie et arythmies cardiaques¹. Contrairement à l'état convulsif, dans lequel l'électroencéphalogramme ne joue aucun rôle diagnostique, l'état non convulsif se fonde essentiellement sur le tracé de l'électroencéphalogramme³³.

Gestion des urgences

L'évaluation du patient à l'urgence fait partie de la gestion optimale de l'état de mal épileptique, elle ne doit jamais retarder un traitement précoce². Initialement, la fonction

Surveillance médicale immédiate^{1,4,15,21}

- Évaluation initiale
- Accès IV
- Administrer thiamine 100 mg IV avant dextrose
- Examen neurologique
- Surveillance continue : oxygène, pouls, pression artérielle et électrocardiographie
- Température corporelle
- Oxygène +/- ventilation mécanique au besoin
- Analyses de laboratoire : électrolytes (calcium, magnésium, potassium), toxicologie, formule sanguine complète, niveaux sériques de l'antiépileptique
- Toxicologie et niveau de l'éthanol
- Hémocultures et ponction lombaire si suspicion d'une infection du système nerveux central
- Fonction hépatique et rénale
- Glycémie capillaire

Malgré l'administration de deux bolus de lorazépam, la patiente demeure dans un état de mal épileptique. Une perfusion de phénytoïne est débutée. Malheureusement les médicaments de première ligne et certains médicaments de deuxième ligne n'ont pas été efficaces. L'urgentologue vous consulte au sujet des alternatives et des doses de traitement.

cardiorespiratoire doit être contrôlée et l'administration d'oxygène est recommandée¹⁵. Si le patient développe une hyperthermie importante (c'est-à-dire une température > 40 °C), le refroidissement passif est nécessaire²¹. Cette hyperthermie est à prendre en considération puisque cet état favorise un état réfractaire et augmente le dommage neuronal. Si l'on soupçonne la malnutrition ou une dépendance à l'alcool, 100 mg de thiamine par voie intraveineuse ou intramusculaire doivent être administrés avant le dextrose, la séquence inverse pouvant précipiter une encéphalopathie de Wernicke¹³. Voir **tableau 1**.

Traitement

Le but de la thérapie pharmacologique est de parvenir à la cessation rapide et sûre de la convulsion et de prévenir sa récurrence, sans effet néfaste sur le système cardiovasculaire et respiratoire ou sur le niveau de conscience^{3,4,12,21}. Plusieurs autres principes sont importants^{29,30}. Premièrement, l'administration de médicaments antiépileptiques efficaces après cinq minutes est essentielle afin de prévenir l'émergence de l'état de mal épileptique, la résistance au traitement et ses dégâts neuronaux, ainsi que les lésions cérébrales permanentes^{29,30}. Deuxièmement, l'efficacité d'un antiépileptique est plus élevée (taux de réponse de 80 %) lorsque le traitement est instauré dans les 30 minutes^{4,29}. Ce taux diminue de 40 % si le traitement a débuté deux heures après l'apparition de la convulsion et diminue progressivement à mesure que le traitement est retardé^{4,29}. Troisièmement, dans le cas de l'adhésion à un protocole de traitement^{16,29,30}, il faut se rappeler que tous les protocoles, même simples, devraient être interprétés en fonction de la situation et modifiés au besoin. Un protocole de traitement avec les trois étapes est recommandé afin de faciliter et d'accélérer le traitement⁵. Les antécédents du patient, y compris l'étiologie et l'âge, déterminent en grande partie le pronostic. Il est donc important de tenir compte de ces aspects et d'adapter la stratégie de traitement à chaque cas afin de minimiser les risques ou de sous-traiter⁵.

L'approche doit être séquentielle. L'étape suivante est déclenchée dès que l'on considère que la précédente a échoué. Les traitements antérieurs peuvent être poursuivis, permettant des actions complémentaires grâce à des mécanismes pharmacodynamiques différents^{5,30}. Retenons que la première ligne de traitement est la seule étape qui ait été étudiée dans plusieurs essais contrôlés randomisés⁵. La dose

Médicament	Dose
Lorazépam	■ 2-4 mg IV; répéter toutes les 2 à 5 minutes pour 1 dose ■ Dose totale : 0,1 mg/kg
Diazépam	■ 0,1-0,25 mg/kg ou de 5-20 mg IV; répéter toutes les 5 minutes pour 1 dose ■ 0,2 mg/kg ou 10-20 mg IR; répéter toutes les 5 minutes pour 1 dose ■ Patients âgés ou < 50 kg : 5 mg IM ou B; répéter toutes les 5 minutes pour 1 dose
Midazolam	■ 5-10 mg, max 0,2 mg/kg B,IM, IN ■ Patients âgés ou < 50 kg : 5 mg IM ou IB
Midazolam Perfusion IV	■ 0,1-0,2 mg/kg (0,5-2 mg/kg) IV; répéter toutes les 5 minutes ad réponse clinique puis 0,05-0,4 mg/kg/heure ad 5 mg/kg/heure ■ Si apparition convulsion: 0,1-0,2 mg/kg IV puis ↑ perfusion IV de 20 % ■ ou de 0,05-0,1 mg/kg/heure toutes les 3 à 4 heures
Phénytoïne	■ 15-20 mg/kg IV en perfusion ■ Si persistance: 5-10 mg/kg IV donnés 10 minutes après la fin de la perfusion
Fosphénytoïne	■ 15-20 mg/kg équivalents de phénytoïne IV ■ Si persistance: 5 mg/kg IV donnés 10 minutes après la fin de la perfusion
Propofol	■ 1-5 mg/kg IV; répéter toutes les 3-5 minutes ad réponse clinique ad dose max: 10 mg/kg - Puis ■ Perfusion IV 10-33 µg/kg/minute ou 1 à 4,5 mg/kg/heure
Kétamine	■ 1,5 à 2 mg/kg IV; répéter toutes les 5 minutes, dose maximale de 4,5 mg/kg - Puis ■ Perfusion de 10-50 mg/kg/min ou 1,2-7,5 mg/kg/heure
Phénobarbital	■ 5-20 mg/kg IV; répéter 5-10 mg/kg jusqu'à la cessation des convulsions - Puis ■ Perfusion IV de 1 mg/kg/heure, puis maintien de 0,5-10 mg/kg/heure (de 50 à 100 mg/min)
Thiopental	■ 2-7 mg/kg, suivis de 1 à 2 mg/kg en bolus répétitifs jusqu'à un maximum de 10 mg/kg ou 50 mg en bolus jusqu'à un « burst suppression » ou une suppression sur l'EEG. - Puis ■ Perfusion IV 0,5-7 mg/kg/heure ■ Si apparition d'une convulsion, un bolus supplémentaire 1-2 mg/kg et ↑ vitesse de perfusion de 0,5-1 mg/kg/heure toutes les 12 heures

II Doses d'antiépileptiques (suite)

Médicament	Dose
Pentobarbital	■ 5-15 mg/kg jusqu'à 50 mg/min (en fonction de la pression artérielle) avec des bolus répétés de 5-10 mg/kg toutes les 5 minutes jusqu'à l'arrêt des convulsions Puis ■ Perfusion continue de 0,5-10 mg/kg/heure ■ Bolus supplémentaire de 5 mg/kg; la vitesse de perfusion IV est ↑ de 0,5-1 mg/kg/heure toutes les 12 heures³.
Acide valproïque	■ 15-40 mg/kg à 3-6 mg/kg /minute ou 200 mg/minute ou en plus de 10 minutes. En présence d'inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), dose: 40 mg/kg. ■ Dose supplémentaire: 20 mg/kg par la suite, 10 minutes après la perfusion
Lévétiracétam	■ 20-70 mg/kg IV
Lacosamide	■ 200-400 mg IV
Lidocaïne	■ 1-5 mg/kg (habituellement 100 mg) Puis ■ Perfusion IV jusqu'à 6 mg/kg/heure
Topiramate	■ 300-1600 mg/jour divisés en 2 à 4 prises journalières IV: Intraveineuse

IM : Intramusculaire; IR : Intrarectal; B : Buccal; IN : Intranasal

de l'antiépileptique est le facteur le plus important pour déterminer le succès des médicaments, alors que les experts croient que le mécanisme de l'antiépileptique est important lorsque les convulsions évoluent²⁹. Voir **tableau II** pour les doses.

Les benzodiazépines (diazépam, lorazépam, midazolam) sont efficaces chez 80 % des patients lorsque débutées tôt³³, ce qui en fait des médicaments de première ligne²¹. Le lorazépam administré par voie intraveineuse et le midazolam administré par voie intramusculaire sont considérés comme les agents les plus efficaces¹⁴. Le lorazépam est le médicament de choix pour l'administration intraveineuse³. Il doit être utilisé de préférence au diazépam en raison d'une meilleure efficacité et d'un plus faible risque de récurrence des convulsions¹². Le midazolam est le médicament de choix pour l'administration intramusculaire. Le diazépam intrarectal peut être donné lorsqu'il n'y a pas d'accès par voie intraveineuse et que l'administration du midazolam par

voie intramusculaire est contre-indiquée^{3,31}. Les benzodiazépines ont l'inconvénient d'être sédatives, ce qui peut interférer avec le suivi du patient²¹.

Les antiépileptiques tels que la phénytoïne ou la fosphénytoïne, le valproate de sodium, le lévétiracétam ou le lacosamide sont disponibles sous forme intraveineuse et peuvent être ajustés rapidement à des niveaux efficaces; le phénobarbital reste une option², mais il est moins populaire en raison de ses effets indésirables, en particulier la sédation prolongée. En l'absence de données publiées pour soutenir toute différence d'efficacité, le choix du traitement est guidé par l'étiologie et la présence de comorbidités. La phénytoïne ou la fosphénytoïne est souvent recommandée comme traitement de deuxième ligne². D'autres médicaments antiépileptiques, tels que le lévétiracétam (non disponible au Canada sous forme intraveineuse), le valproate de sodium et le lacosamide, peuvent s'avérer des solutions de rechange efficaces¹².

Le traitement de l'état de mal épileptique réfractaire n'est pas clairement défini, mais les patients doivent être traités à l'unité des soins intensifs avec ventilation mécanique et support hémodynamique au besoin. La vidéosurveillance EEG est maintenant considérée comme essentielle afin de juger du contrôle obtenu et d'ajuster les thérapies^{4,17}. Un traitement agressif par un agent de troisième ligne, tel que le pentobarbital, le propofol, le midazolam ou la kétamine, peut être utilisé sous la forme de perfusions continues et ajusté à un niveau de suppression souhaité de l'électroencéphalogramme^{1,12,26}. Très peu de données sont disponibles sur le choix du médicament à cet égard, puisqu'il n'y a aucune évaluation comparative prospective entre les antiépileptiques utilisés pour la troisième ligne de traitement^{2,5,10}. Les comorbidités médicales du patient guident le choix du médicament¹². Afin d'atteindre des taux sériques thérapeutiques au cours du traitement de l'état de mal épileptique réfractaire, il convient de continuer l'antiépileptique de deuxième ligne^{4,17}.

Une fois que l'état de mal épileptique réfractaire est contrôlé pour 12 à 72 heures (généralement 24 heures), la perfusion anesthésique intraveineuse devrait être progressivement estompée¹⁷. La surveillance avec un électroencéphalogramme est nécessaire lorsque la thérapie est progressivement retirée pour surveiller l'émergence, fréquente aux soins intensifs, d'un état de mal épileptique ou de crises non convulsives¹⁷.

L'état de mal épileptique qui ne répond pas de manière permanente à un médicament anesthésiant correspond à l'état super réfractaire tel que défini plus tôt². Les options thérapeutiques sont les suivantes : adopter une deuxième approche du même médicament anesthésique; passer à un autre médicament anesthésiant; associer plusieurs médicaments anesthésiques et un antiépileptique, y compris la kétamine. D'autres approches peuvent aussi être envisagées, telles que les thérapies immunitaires (stéroïdes, échange de plasma ou immunoglobulines intraveineuses, par exemple), la diète cétogène, l'hypothermie, la neurochirurgie et la thérapie par électrochocs^{2,5}. Voir le **tableau III** pour la séquence des antiépileptiques.

L'approche de l'état de mal réfractaire non convulsif diffère de celle de l'état convulsif, puisque la forme non convulsive comporte moins de risques de complications systémiques. Les anciens et nouveaux antiépileptiques sont des options acceptables, y compris ceux qui ne peuvent pas être administrés par voie parentérale. Leur utilisation est cependant soutenue par quelques études de cas².

Les patients recevant déjà un antiépileptique auront besoin d'une augmentation ou d'un ajustement de la dose en fonction des niveaux sériques²¹. Chez les patients qui ne recevaient pas d'antiépileptiques auparavant, au moins l'un des antiépileptiques qui a permis de maîtriser avec succès les convulsions devra être poursuivi. Si un médicament supplémentaire est nécessaire, les antiépileptiques les plus appropriés sont le topiramate et le lévétiracétam²¹.

Traitement en communauté

Les premières minutes qui suivent le début de la convulsion offrent probablement la meilleure possibilité de résiliation pharmacologique de l'état de mal épileptique⁴. Les benzodiazépines sont les agents antiépileptiques parmi les plus utilisés et étudiés lors de convulsions²⁷, tel que prouvé dans certaines études¹.

III Séquence des médicaments³⁰

Première ligne

- Lorazépam IV
Si voie intraveineuse est difficile
ou impossible :
- Midazolam buccal
ou
- Midazolam IM
Si voie intraveineuse, buccal
et intramusculaire
sont impossibles :
- Diazépam IR

Deuxième ligne : Administration intraveineuse

- Phénytoïne IV
ou
- Fosphénytoïne IV
ou
- Valproate de sodium IV
ou
- Phénobarbital IV

Troisième ligne : Anesthésiques généraux, intubation et ventilation

- Propofol IV
ou
- Midazolam IV

Quatrième ligne : Anesthésique généraux, intubation et ventilation

- Thiopental/Pentobarbital IV
ou
- Kétamine IV
ou
- Isoflurane/Desflurane

Le midazolam buccal peut être administré en traitement de première ligne chez les épileptiques souffrant de convulsions prolongées ou répétées en communauté²⁸. Le midazolam buccal est plus efficace et socialement plus acceptable que le diazépam par voie rectale²⁸. Il n'est malheureusement pas facilement disponible au Canada.

Une autre option de traitement de première ligne prometteuse pour le traitement préhospitalier de l'état de mal épileptique semble être le midazolam nasal¹⁵. L'application de la pulvérisation nasale est pratique par rapport à l'administration rectale du diazépam¹⁵. La surface de la muqueuse du nasopharynx est relativement importante et bien vascularisée, permettant une absorption rapide²⁷. Le midazolam intranasal offre un meilleur contrôle des convulsions que le diazépam par voie rectale¹⁵.

Benzodiazépines

Les trois benzodiazépines qui sont principalement utilisées dans la gestion de l'état de mal épileptique convulsif sont les suivantes : le diazépam, le lorazépam et le midazolam⁶. Elles atteignent généralement le cerveau en quelques minutes. Il y a de petites différences pharmacocinétiques mais de grandes différences cliniques⁹. Le début de l'effet est plus rapide pour le midazolam que pour le lorazépam et le diazépam, mais l'effet est beaucoup plus durable dans le cas du lorazépam (voir **tableau III**)⁹. Les propriétés pharmacocinétiques du lorazépam sont favorables à son utilisation par rapport à celle du diazépam²¹. L'effet antiépileptique d'une seule dose de diazépam est très bref (15 à 30 minutes), alors que celui du lorazépam est beaucoup plus long (> 6 h)^{15,17,21}. Les effets indésirables observés avec le lorazépam sont semblables à ceux du diazépam, sa solubilité au niveau des lipides diminue les risques d'hypotension et de dépression respiratoire⁶. En général, le lorazépam est la benzodiazépine intraveineuse préférée et il devrait être administré dès le diagnostic⁶. Cependant, si le lorazépam intraveineux n'est pas disponible, le diazépam devient une option¹.

Le diazépam pénètre le système nerveux central en moins de 10 secondes, mais sa fraction libre se redistribue dans le tissu adipeux grâce à sa lipophilie élevée^{5,18}. Par conséquent, après environ 20 minutes, les concentrations de médicaments déclinent significativement dans le cerveau⁵. Cette redistribution limite quelque peu son utilité^{5,6,18}. Il y a 50 % de probabilité qu'il y ait une convulsion récurrente dans les deux heures¹⁸. Le diazépam par voie intraveineuse est efficace, mais il est associé à un haut risque de thrombophlébite, la formulation en émulsion réduisant ce risque. L'absorption de l'injection intramusculaire ou de suppositoires est très lente pour le traitement d'un état de mal épileptique²⁸.

Le gel rectal de diazépam contient une préparation semi-solide de diazépam pour l'administration rectale par l'intermédiaire d'un applicateur. La principale limitation pour certains patients est de trouver un environnement privé approprié et adapté à

une administration de médicaments par voie rectale²⁷. Ce gel est fiable et rapidement absorbé, comparativement au suppositoire¹⁷. Ses principaux effets indésirables, comme pour toutes les benzodiazépines, sont la sédation et, à doses élevées, une dépression respiratoire potentielle²⁷.

Le midazolam est utilisé pour le traitement de l'état de mal épileptique et réfractaire²⁵. Il a un début d'action rapide et une durée d'action courte^{1,13}. La réponse clinique peut généralement être observée entre quelques minutes et une heure après l'administration^{17,29}. L'effet antiépileptique du midazolam dure de quelques minutes à quelques heures. Le taux d'échec signalé avec le midazolam est de 14 % à 18 %²¹. Le midazolam est utilisé initialement, ou en association avec du propofol^{21,25}. Cependant, cette association prolonge la période de sevrage de la ventilation assistée³³.

Cette benzodiazépine hydrosoluble a une demi-vie courte après un bolus unique (1,5 à 3,5 h)^{5,21,29}. Sa demi-vie varie entre 6 et 50 heures après l'administration prolongée par perfusion, avec une tachyphylaxie débutant dans les 24 à 48 heures^{5,17,25}. En raison de la tolérance et de la tachyphylaxie, la dose doit être augmentée après le premier jour afin de maintenir une action pharmacologique constante^{5,21,25,29}. Il est conseillé de passer à d'autres options si le traitement se prolonge⁵. Ses autres principaux inconvénients sont la dépression respiratoire et l'hypotension^{1,23}.

Le midazolam constitue une solution de rechange intéressante lorsque l'administration par voie intraveineuse n'est pas possible, puisque son utilisation a aussi été décrite par voie intramusculaire, buccale, intranasale et intrarectale^{5,6,13}. L'administration intramusculaire du midazolam a été comparée à celle du lorazépam par voie intraveineuse dans une étude prospective préhospitalière randomisée⁴.

Hydantoïnes

La phénytoïne et la fosphénytoïne sont les moins sédatifs des antiépileptiques utilisés par voie intraveineuse et elles n'induisent pas de dépression respiratoire^{13,35}.

Phénytoïne

La phénytoïne est l'agent de deuxième ligne le plus couramment utilisé^{1,5,6}. Elle est efficace, mais son utilité en tant que thérapie initiale est limitée par la lenteur de l'administration et par un début d'action d'environ 10 à 30 minutes^{1,5,17}. Les avantages sont sa longue durée d'action, une entrée rapide dans le système nerveux central et une grande expérience accumulée au fil des décennies¹⁶. Son activité antiépileptique est complexe; toutefois, son principal mécanisme d'action semble être le blocage des canaux sodiques^{17,21}. Le diluant de la phénytoïne, le propylène glycol, peut provoquer une hypotension et des arythmies, limitant ainsi le taux d'administration à

50 mg/minute^{1,13,28} et à 25 mg/minute chez les patients âgés ou cardiaques^{4,5,6}. D'autres effets indésirables comprennent la sédation, la dépression respiratoire, une éruption cutanée, une phlébite, le risque de thrombose et de l'inflammation au site d'injection aboutissant parfois à une ischémie distale, telle que le syndrome de la main pourpre, des étourdissements, une éruption cutanée, une nécrose et une extravasation^{1,6,15,16,18}. La surveillance cardiaque (électrocardiogramme et la pression artérielle) est nécessaire pendant les perfusions de phénytoïne^{1,6,35}.

La phénytoïne est avantageuse puisqu'un relais oral est disponible¹⁵. Son administration par voie intramusculaire n'est pas recommandée étant donné que son absorption est lente et irrégulière²⁸. Les articles publiés ne démontrent pas une efficacité accrue de la fosphénytoïne par rapport à la phénytoïne.²⁰

Fosphénytoïne

La fosphénytoïne est une prodrogue de la phénytoïne, avec un groupe phosphorylé qui est rapidement et complètement converti en phénytoïne. Sa demi-vie de conversion est d'environ de 8 à 15 minutes^{1,5,6,15}. Elle est métabolisée par le foie et a une demi-vie de 14 heures¹⁵. Elle ne contient pas de propylène glycol et présente un risque plus faible d'instabilité hémodynamique, de nécrose et de syndrome de la main pourpre par rapport à la phénytoïne^{1,6,17}. La solution prête à l'emploi peut être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire en l'absence de toute autre voie^{6,15,28}. Les complications cardiaques et des réactions allergiques peuvent se produire avec la fosphénytoïne en raison de sa conversion en phénytoïne, mais le risque d'hypotension est inférieur à celui de la phénytoïne^{13,17}. Elle peut induire un prurit non allergique chez jusqu'à 50 % des cas en raison du groupement phosphorylé^{2,21}. Cet effet indésirable peut être minimisé par le ralentissement de la perfusion^{2,21}.

Les taux sériques de phénytoïne peuvent être obtenus plus de deux heures après une dose de charge intraveineuse ou plus de quatre heures après l'administration intramusculaire afin de permettre la conversion complète à la phénytoïne²¹.

Valproate de sodium

Le valproate de sodium est un agent de deuxième ligne¹. Bien qu'il soit efficace et sécuritaire par voie intraveineuse dans de nombreuses études, l'expérience à ce point est trop limitée pour que l'on puisse recommander son utilisation comme agent de première ligne¹². Il s'agit d'un médicament peu sédatif avec un profil de sécurité attrayant et facile à utiliser²¹. Il a un mécanisme d'action similaire à celui de la phénytoïne non seulement sur les canaux sodiques, mais aussi sur les canaux calciques et sur le métabolisme du GABA²⁹. Il est administré par voie intraveineuse et s'avère efficace contre les différents types de l'état de mal épileptique, y compris les crises partielles, non convul-

sives, l'absence épileptique et l'épilepsie myoclonique^{6,21}. Il est de plus en plus utilisé pour l'état de mal épileptique réfractaire, en particulier dans les milieux dépourvus de surveillance cardiaque et respiratoire ou chez les patients qui ne peuvent pas ou ne devraient pas être intubés^{4,5,6,15}. Il permet de maîtriser l'état de mal épileptique chez 58 % à 83 % des patients²⁰. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 15 heures⁵. Selon l'expérience clinique, les concentrations sériques dans le système nerveux central sont atteintes en 30 minutes⁵. Plusieurs études suggèrent qu'il est plus efficace que la phénytoïne dans le traitement de l'état de mal épileptique^{1,4}.

Les effets indésirables habituels sont l'hypotension, les étourdissements, la thrombocytopénie et une insuffisance hépatique, mais ils se produisent chez moins de 10 % des patients⁶. Certains problèmes potentiels doivent être pris en considération, tels que de rares cas de pancréatite et l'induction possible d'une encéphalopathie hyperammoniaque qui peut s'avérer difficile à distinguer de l'état de mal épileptique^{1,15,21}. Le valproate de sodium ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une maladie mitochondriale, de thrombocytopénie ou d'une maladie hépatique sévère^{1,15,21}.

Agent anesthésiant

L'utilisation d'un agent anesthésiant est la pierre angulaire de la thérapie réfractaire ainsi que de l'état de mal épileptique super réfractaire¹⁰.

Propofol

C'est un agent hautement lipophile avec un grand volume de distribution et une demi-vie courte d'environ une à deux heures^{1,5,21,23,25}. Son début d'action rapide permet un ajustement et un retrait, ainsi qu'une récupération rapide après son arrêt^{1,5,21,23,25}. Le propofol module les récepteurs GABA-A. Il agit aussi sur les canaux sodiques et calciques^{1,17,21,25,29}. Il est efficace chez 63 % à 64 % des patients souffrant de l'état de mal épileptique²⁰. Habituellement, l'état de mal épileptique cesse dans les 10 minutes²¹.

Son utilisation est limitée par le syndrome de perfusion potentiellement mortel dit « propofol-related infusion syndrome » (PRIS). Le PRIS cause insuffisance cardiaque, hypotension, bradycardie, arythmies cardiaques, hyperlipidémie, hyperkaliémie, habdomyolyse et acidose métabolique grave^{1,17,21,23}. Il semble que cette maladie soit due à une interférence avec la respiration mitochondriale. Les patients souffrant de ce type de pathologie ne devraient pas recevoir de propofol^{21,39}. Les facteurs de risque comprennent l'utilisation d'une dose élevée de propofol (> 80 µg/kg/min ou 5 mg/kg/h), une durée de traitement de plus de 48 heures et l'usage concomitant de vasopresseurs^{3,11,21}. Les autres facteurs de risque sont le jeune âge, une maladie grave, un faible indice de masse corporelle, un apport riche en matières grasses (régime cétogène) et faible en glucides et l'utilisation de corticoïdes concomitants^{2,11,19}. La

créatinine, les niveaux d'acide lactique, les lipides, les électrolytes et un gaz sanguin doivent être surveillés fréquemment^{23,25,29}. Une fois que la cascade de PRIS commence, elle est souvent fatale²³.

Après minimalement 12 heures de suppression de la convulsion, la perfusion intraveineuse peut par exemple être progressivement réduite de 50 % au cours des 12 heures suivantes et, s'il n'y a pas de rechute, le propofol peut être retiré lentement au cours des 12 heures suivantes, avec suivi continu de l'électroencéphalogramme^{21,29}. S'il y a une rechute au cours de la période de sevrage, une dose d'attaque de 1 à 3 mg/kg peut être administrée et la perfusion d'entretien peut être poursuivie jusqu'à une période sans crise de 12 heures²¹. Ce médicament peut être ajusté à l'EEG afin d'obtenir un état de « burst suppression » chez les patients souffrant de l'état de mal épileptique réfractaire²⁰.

Le propofol doit être utilisé avec prudence en association avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique tels que le zonisamide et le topiramate en raison du risque d'acidose réfractaire²¹. Les principaux effets indésirables sont la sédation et une dépression respiratoire. L'administration concomitante de benzodiazépines pourrait réduire la dose de propofol nécessaire pour parvenir à maîtriser les convulsions, réduisant ainsi le risque du PRIS⁵.

Kétamine

La kétamine est généralement utilisée lorsque le traitement de troisième ligne ne parvient pas à traiter l'état de mal épileptique réfractaire¹. Elle est connue pour ses propriétés neuroprotectrices. C'est un antagoniste puissant du récepteur du NMDA qui peut s'avérer important dans la phase tardive^{1,13,29}. Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de cette thérapie chez les humains¹³. L'utilisation précoce ou tardive a été signalée dans de petites séries de cas, avec un bon taux de réussite¹⁴. La kétamine est le seul agent anesthésique qui ne soit pas associé à une dépression cardiovasculaire significative, et il a un profil hémodynamique favorable, ce qui peut être un facteur important par rapport aux autres agents^{23,25}.

Les effets indésirables rapportés sont des hallucinations et d'autres problèmes psychotiques transitoires, prévenus par l'administration concomitante de benzodiazépines¹³.

Barbituriques

Les barbituriques peuvent être très efficaces pour maîtriser l'état de mal épileptique généralisé convulsif lorsqu'ils sont utilisés en tant qu'agents de troisième ligne¹¹. La surveillance continue par l'électroencéphalogramme est nécessaire pendant le traitement à dose élevée et lorsque la thérapie est progressivement retirée¹⁷. Ils sont encore

une option raisonnable lorsque d'autres agents ont échoué ou sont contre-indiqués⁴.

Parmi les anesthésiques barbituriques, le thiopental sodique en Europe ou son métabolite, le pentobarbital, en Amérique du Nord ont été les anesthésiants généraux les plus utilisés^{5,17}. Ils sont très efficaces pour l'état de mal épileptique convulsif réfractaire^{5,17}. Ces agents présentent une longue demi-vie après l'administration continue et ils ont une tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux, ce qui prolonge la nécessité d'une ventilation assistée^{5,25}. Cette accumulation peut devenir problématique, surtout chez les patients âgés souffrant de problèmes cardiovasculaires préexistants²⁵. Ils agissent principalement sur les récepteurs GABA. Ils antagonisent les récepteurs du NMDA et ont un effet sur les canaux calciques²⁹.

Une dépression myocardique, de l'hypotension et une dépression respiratoire retardent la reprise respiratoire en postperfusion, et un iléus nécessitant une nutrition parentérale totale ainsi qu'une susceptibilité accrue aux infections Gram positif (immunosuppresseur) limitent leur utilisation^{1,17,23}. Cette hypotension est dose-dépendante et nécessite fréquemment des vasopresseurs⁴.

Phénobarbital

Le phénobarbital est similaire aux benzodiazépines par son mécanisme au niveau des récepteurs GABA-A^{6,17}. Son effet antiépileptique est aussi lié au transport du potassium et au niveau sodique^{1,17,21}. Il atteint le cerveau après 20 à 40 minutes, a une très longue demi-vie, soit trois à sept jours, et il s'accumule dans les tissus; par conséquent, les patients ont souvent besoin d'une période de temps de réveil plus longue lorsque des doses importantes sont administrées^{5,13}. Cet effet prolongé est avantageux chez certains patients²⁹. Il provoque rarement des réactions idiosyncrasiques, mais des éruptions cutanées, une atteinte hépatique et une anémie aplasique ont été rapportées¹³. Le suivi et le soutien des fonctions vitales sont essentiels en raison des effets dépresseurs sur la respiration, le niveau de la conscience et de la pression artérielle (hypotension) et de nombreux cas nécessitent une intubation^{17,29}.

Le phénobarbital a montré une efficacité de 60 % à 70 %, mais en raison de son profil d'effets indésirables, il est généralement utilisé en deuxième intention, après l'échec aux benzodiazépines^{6,17,20}.

Thiopental

Le thiopental, un barbiturique anesthésique, et son métabolite, le pentobarbital, sont les composés les plus anciens à être utilisés dans l'état de mal épileptique²⁵. Sa demi-vie, d'environ 20 heures¹, est significativement prolongée jusqu'à 60 heures à des concentrations sériques élevées²⁹.

Pentobarbital

Le pentobarbital est un barbiturique d'une durée intermédiaire dont la demi-vie est d'environ 24 heures, offrant l'avantage de l'émergence rapide d'un coma, comparativement au phénobarbital¹⁴. De plus, il a une plus faible solubilité dans les lipides que le thiopental²¹. Avec une administration prolongée, la demi-vie du pentobarbital est de 14 à 36 heures. Il a un début d'action rapide²⁹. La plupart des établissements préfèrent le pentobarbital pour l'induction et l'entretien du coma artificiel chez les patients qui n'ont pas de propofol ou de midazolam²¹. L'instauration du traitement par phénobarbital à haute dose est la clé du retrait sécuritaire du pentobarbital²¹.

Agents inhalateurs

Les anesthésiants volatils offrent une approche alternative pour le traitement de l'état de mal épileptique réfractaire. Les avantages comprennent l'efficacité, le début d'action rapide et la possibilité de titrer les doses en fonction des effets sur l'électroencéphalogramme. L'isoflurane et le desflurane sont les deux agents qui ont été essayés en raison de la sécurité associée à leur administration à long terme²¹. Indépendamment du type de convulsion, l'isoflurane et le desflurane ont arrêté les décharges épileptiques adéquatement, avec une suppression soutenue électrographiquement en quelques minutes dès le début du traitement²¹. Il est recommandé qu'il y ait un contrôle électrographique de 24 à 48 heures avant le retrait graduel sur plus de 24 heures. L'utilisation d'un antiépileptique en plus de l'agent anesthésiant est également recommandée afin de diminuer le risque de convulsions récurrentes et de l'état de mal épileptique lorsque l'anesthésiant est retiré².

Isoflurane

L'isoflurane est le gaz anesthésiant de choix pour l'état de mal épileptique réfractaire²¹. À des doses élevées, il provoque une hypotension, de la néphrotoxicité, une augmentation de la pression intracrânienne et, rarement, de l'hyperthermie maligne. La neurotoxicité et la durée pendant laquelle il peut être utilisé en toute sécurité restent préoccupantes. La première dose est une concentration alvéolaire à 0,5 % (peut être augmentée à 3 %), et la dose d'entretien varie entre 0,8 % et 20 %¹.

Desflurane

Le desflurane est une troisième génération d'anesthésique par inhalation avec des propriétés physico-chimiques comparables à l'isoflurane. Il subit une biotransformation par le cytochrome P-450, similaire à l'isoflurane. Cependant, la formation de ses métabolites toxiques est inférieure à celle de l'isoflurane. Ainsi, la formation moindre de métabolites confère un avantage pour le desflurane par rapport à l'isoflurane, lors d'une administration prolongée³⁷.

Autres

Lévétiracétam

Le lévétiracétam est le premier des nouveaux antiépileptiques à être disponible sous forme intraveineuse sauf au Canada¹⁵. Le lévétiracétam est souvent utilisé comme un agent de deuxième ligne pour traiter l'état de mal épileptique^{4,29}. Il n'est pas approuvé pour le traitement de l'état de mal épileptique, mais il a été approuvé pour les patients qui ne peuvent prendre leurs médicaments par voie orale¹⁵. De plus, son efficacité n'a pas encore été démontrée par des essais randomisés contrôlés pour le traitement de l'état de mal épileptique^{6,15,21}. Le mécanisme du lévétiracétam est inconnu, mais il est stipulé qu'il est dû à l'activité synaptique de la protéine 2A⁶. Sa demi-vie plasmatique est d'environ sept heures⁵. Un état d'équilibre est atteint au bout de 48 heures pour les formes orales et intraveineuses¹⁵.

L'expérience est relativement limitée, mais suggère à ce jour que le médicament est sans effet défavorable significatif et est bien toléré chez les adultes, la population âgée et chez ceux qui ont des comorbidités¹⁶. Le principal avantage du lévétiracétam dans le traitement de l'état de mal épileptique est la facilité d'administration, le titrage rapide, la voie orale pour l'entretien et aucune interaction médicamenteuse¹³. La somnolence, des éruptions cutanées, la thrombocytopénie et l'agitation paradoxale ont été notées, mais une dépression respiratoire et hypotension ne sont pas présentes^{5,6}.

L'efficacité moyenne estimée du lévétiracétam est de 68,5 %, lorsque des doses perfusées se situent entre 1000 et 3000 mg ou 20 mg/kg chez les jeunes adultes¹⁶. Des vitesses de perfusion de 2 à 5 mg/kg/minute allant jusqu'à 500 mg/minute ont été bien tolérées^{2,4,15,21,29}. Le lévétiracétam est actuellement approuvé pour une utilisation par voie intraveineuse à une dose allant jusqu'à 3000 mg en remplacement de l'administration orale (rapport 1 : 1) chez les patients qui reçoivent déjà du lévétiracétam²¹. Il peut également être donné par une sonde nasogastrique chez des patients comateux, même si l'absorption peut être variable¹³. Il n'a pas de métabolisme hépatique et n'a aucune interaction connue avec d'autres médicaments^{6,15,16,29}. Il pourrait donc constituer une option prometteuse chez les patients atteints d'insuffisance hépatique¹⁵.

Lacosamide

Le lacosamide a été récemment commercialisé sous forme intraveineuse, il agit en modulant l'inactivation lente du canal sodique et en interférant avec la fonction protéinique^{6,9}. Il a montré des résultats prometteurs dans la gestion de l'état de mal épileptique convulsif⁶. Comme pour le lévétiracétam, on manque d'études rigoureuses et une évaluation plus approfondie est nécessaire afin de déterminer son rôle^{6,16}. La vitesse de perfusion intraveineuse est de 200 mg en 15 minutes³.

Un rash et un prurit sont des effets indésirables possibles⁶. Aucun problème de dépression cardiorespiratoire ou d'hypotension n'a été rapporté, ce qui représente un avantage supplémentaire par rapport aux agents les plus couramment utilisés⁶. Les maux de tête, des étourdissements, de la somnolence et de la diplopie étaient les effets indésirables les plus fréquents¹⁵. Bien que le lacosamide intraveineux semble être un antiépileptique sécuritaire, il faut être prudent lors de son administration chez les patients qui reçoivent des agents dromotropes (ils agissent sur la vitesse de conduction). En l'absence d'études prospectives contrôlées randomisées, le lacosamide intraveineux peut être une solution de rechange. Toutefois, il est utilisé lorsque les antiépileptiques standards ont échoué ou ne sont pas recommandés³². Cependant, l'expérience est encore anecdotique⁵.

Topiramate

Le topiramate a un mécanisme d'action différent de celui des benzodiazépines et des autres médicaments antiépileptiques de première ligne²¹. Il peut moduler les récepteurs AMPA, en plus des canaux sodiques et calciques⁵. Ses multiples mécanismes d'action en font un bon candidat pour le traitement de l'état de mal épileptique, avec la possibilité d'un effet additif avec d'autres agents. Encore une fois, les données cliniques prospectives font défaut¹³. Le médicament est généralement donné en suspension, par sonde nasogastrique ou *per os*^{2,3,13,21}. Le topiramate n'est actuellement pas disponible par voie intraveineuse¹³. La sécurité et son efficacité dans la maîtrise de l'état de mal épileptique doivent être confirmées par des essais comparatifs bien conçus²¹. Sa place dans l'arsenal thérapeutique n'a pas encore été établie²¹.

Lidocaïne

La lidocaïne est une autre solution de rechange pour le traitement de l'état de mal épileptique réfractaire¹¹. Elle est utilisée comme antiarythmique; cette propriété est attribuée à sa capacité de stabiliser la membrane cardiaque en bloquant les canaux sodiques rapides volages dépendants^{11,13}. Ainsi, son activité antiépileptique peut également être liée à ce blocage¹¹. Dans plusieurs petits cas, on décrit la cessation rapide des convulsions suivant l'administration d'un bolus^{11,13,29}. Toutefois, son efficacité et sa durée sont assez courtes. Les effets indésirables sont des effets proarythmiques paradoxaux et, plus rarement, des effets proconvulsivants¹¹. Elle doit être évitée chez les patients ayant une maladie cardiaque, en particulier une bradyarythmie ou un bloc de conduction^{11,13,29}. La lidocaïne est métabolisée par le foie et doit être évitée chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique¹¹. Les concentrations sériques supérieures à 5 mg/L peuvent provoquer des convulsions^{2,25,29}.

Hypothermie

L'hypothermie semble diminuer l'activité épileptique et peut devenir une stratégie d'appoint utile dans la gestion des patients réfractaires¹³. Elle est connue pour sa neuroprotection ainsi que pour ses propriétés antiépileptiques, mais son uti-

lisation dans le traitement de l'état de mal épileptique n'est pas clairement établie^{1,10}. Les rapports de cas ont suggéré son efficacité. Des preuves supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer son rôle et sa sécurité. Des lignes directrices doivent être établies concernant la durée idéale de l'hypothermie et l'objectif de la température¹. Le niveau de l'hypothermie est également incertain, et il a été suggéré qu'une légère hypothermie est efficace avec des températures cibles entre 32 et 35°C pendant 24 à 48 heures¹⁰. La thérapie ne devrait être pratiquée que dans des centres expérimentés¹⁰.

Électroconvulsivothérapie

L'électroconvulsivothérapie a démontré une certaine efficacité chez quelques patients qui souffrent d'un état de mal épileptique réfractaire. Elle pourrait jouer un rôle au niveau du GABA et réduire l'activité métabolique neuronale; d'autres essais avec un plus grand nombre de patients sont nécessaires¹.

Magnésium

L'utilisation d'une perfusion de magnésium repose sur l'efficacité dans les cas d'éclampsie et est également soutenue par des travaux expérimentaux¹⁰. Son administration chez les patients ayant un statut de mal super réfractaire qui ne répondent pas à la thérapie ne comporte aucun risque majeur, bien que l'hypotension et la prolongation de l'intervalle PR soient présentes. La prudence est recommandée en cas de coadministration avec des barbituriques ou des benzodiazépines en raison d'un risque de dépression respiratoire¹⁰. En outre, à des doses élevées, l'effet de blocage neuromusculaire peut masquer des mouvements convulsifs qui peuvent être cliniquement trompeurs¹⁰. Il semble raisonnable d'administrer une dose de magnésium de 2 à 6 g/heure pour obtenir un taux sérique de 3,5 mmol/L¹⁰. La perfusion doit être poursuivie si elle est efficace et cessée dans le cas contraire¹⁰. L'efficacité de ces traitements n'est pas prouvée, mais ils comportent peu de risques et sont relativement faciles à administrer. Ils devraient être utilisés comme traitements de deuxième intention dans l'état de mal épileptique super réfractaire^{10,14}.

Pyridoxine

Le chlorhydrate de pyridoxine par voie intraveineuse ou entérale peut être administré à la dose de 100 à 300 mg/jour, car c'est un cofacteur dans la synthèse de l'inhibiteur GABA, un neurotransmetteur, qui peut jouer un rôle dans la phase initiale de l'état de mal épileptique¹⁴. Il n'existe pas de données solides concernant son efficacité, mais il peut être utilisé en tant que solution de rechange, sans danger¹⁴.

Vérapamil

Le vérapamil, bloqueur des canaux calciques, peut également être utilisé^{5,14}. Cependant, il y a peu de rapports de cas concernant son utilisation chez l'humain⁵. Il inhibe

la P- glycoprotéine, un transporteur qui diminue la disponibilité des antiépileptiques dans le cerveau⁵. La dose initiale intraveineuse est de 0,075 à 0,15 mg/kg en deux à trois minutes, suivie par une perfusion continue à 0,125 mg/minute ou par voie entérale à 120 à 360 mg/jour)^{5,14}.

L'utilisation de stéroïdes, la plasmaphérèse, ou les immunoglobulines par voie intraveineuse ont aussi été préconisées ainsi qu'une résection du foyer épileptique après une cartographie avec des électrodes d'électroencéphalogramme intracrâniennes¹⁴. Si toutes ces mesures échouent à stimuler le nerf vague, une stimulation corticale par des électrodes intracrâniennes et des électrochocs pourraient être envisagés¹⁴.

Thérapie immunologique

Les résultats des traitements par des stéroïdes, des immunoglobulines intraveineuses et l'échange de plasma (plasmaphérèse) sont pauvres. Cette utilisation est basée sur deux propositions théoriques. Tout d'abord, il est possible que certains cas cryptogéniques de l'état du mal épileptique réfractaire soient causés par des pathologies sous-jacentes auto-immunes ou immunologiques. Il est également possible que les mécanismes inflammatoires se produisent au niveau du foyer d'épilepsie. Les preuves expérimentales de l'importance d'une telle inflammation sont de plus en plus nombreuses. Ainsi, un essai thérapeutique immunologique est utile en deuxième intention chez les patients ayant un statut de mal épileptique super réfractaire, sans antécédents d'épilepsie et lorsqu'aucune étiologie n'a été trouvée. Cependant, il existe un urgent besoin d'une étude systématique pour cette ligne de traitement. La méthylprednisolone doit être administrée pendant trois jours à la dose de 1 g par jour chez l'adulte, puis à des doses inférieures à 1 mg par kg par jour, pendant environ une semaine. On poursuivra le traitement s'il y a une réponse. Pour l'immunoglobuline intraveineuse, une dose de 0,4 g par kg par jour pendant cinq jours est indiquée. La plasmaphérèse peut être utilisée¹⁰.

Diète cétogène

Le régime cétogène, constituant une diminution de l'apport glucidique et de protéines et une augmentation de l'apport de lipides, est facile à administrer dans l'état super réfractaire épileptique, soit par la sonde nasogastrique ou par gastrostomie percutanée¹⁰. Il comporte certains risques et est contre-indiqué en cas de déficience de la carboxylase pyruvate et b-oxydation. Il convient de ne pas l'utiliser avec le propofol¹⁰.

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation des antiépileptiques pour l'état de mal épileptique au cours de la grossesse. Le bon pronostic fœtal dépend de la maîtrise rapide de la convulsion de la mère. Pendant la grossesse, le volume de distribution et la clairance de nombreux médicaments sont généralement augmentés et devraient



La patiente reçoit du propofol et elle est transférée à l'unité des soins intensifs, où elle pourrait peut-être demeurer plusieurs semaines. Elle subira des examens pour établir le diagnostic. Il est possible que d'autres médicaments lui soient administrés. Elle restera sous observation jusqu'à ce que son état soit bien contrôlé.

être pris en considération lors du dosage de l'antiépileptique. Les niveaux de vitamine B6 peuvent être faibles pendant la grossesse et doivent être évalués. Le lorazépam et la fosphénytoïne sont recommandés comme traitement initial. Cependant, il y a des risques connus de malformations congénitales durant le premier trimestre avec les antiépileptiques. Les données indiquent que l'exposition à de nouveaux antiépileptiques comporte moins de risques. Par conséquent, le lévétiracétam devra être envisagé pour l'état de mal épileptique. Pour les femmes enceintes ayant des convulsions et présentant de l'éclampsie, le sulfate de magnésium est supérieur aux médicaments antiépileptiques, comme la phénytoïne, mais l'utilisation d'antiépileptiques supplémentaires peut être nécessaire. Si le traitement médical est choisi, une surveillance cardiaque fœtale en continu ainsi que des soins obstétricaux et pédiatriques doivent être prévus pour assurer la sécurité de la mère et de l'enfant³.

Conclusion

L'état de mal épileptique est une affection neurologique grave associée à une morbidité et à une mortalité importantes et qui nécessite une intervention rapide. Il existe un consensus en ce qui concerne la première ligne thérapeutique. Il n'existe pas d'essai contrôlé randomisé comparant l'efficacité et les résultats chez les patients traités par les agents de deuxième ou troisième ligne ni par les nouveaux agents, tels que le lévétiracétam. Une définition universelle de l'état de mal épileptique et de l'état de mal épileptique réfractaire est nécessaire pour s'assurer qu'il n'y a pas de retard ou d'hésitation pour commencer le traitement. ■

Références

1. Hanna J et Nichol A. Status epilepticus Status epilepticus: An intensive care medicine problem. *Anaesthesia and intensive care medicine* 2012; 13(4) : 148-51.
2. Lawrence J. Hirsch, Nicolas Gaspard, Status Epilepticus. *Continuum* (Minneapolis) 2013; 19(3): 767-94.
3. Gretchen M. Brophy • Rodney Bell • Jan Claassen et coll. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocrit Care* (2012); 17: 3-23.
4. Claassen J., Silbergleit R, Weingart SD. Emergency neurological life support: Status epilepticus. *Neurocrit Care* (2012) 17: S73-8.

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

- 5. Rossetti A.O. Treatment options in the management of status épilepticus. Current treatment options in neurology 2010; 12: 100-12.**
- 6. Wietholter JP. Generalized convulsive status épilepticus in adults: Initial pharmacologic management. US Pharm 2013; 38(1): HS-12-16.**
7. Kellinghaus C. et Stögbauer. Treatment of status épilepticus in a large community hospital. *Epilepsy & Behavior* 2012; 12: 235-40.
8. Kälviäinen R. Status épilepticus treatment guidelines. *Epilepsia* 2007;48(suppl.8):99-102
9. De Waele L, Boon P, Ceulemans B, Dan B et coll. First line management of prolonged convulsive seizures in children and adults: Good practice points. *Acta Neurol Belg* 2013; 113: 375-80.
10. Shorvon S, Ferlisi. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status épilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012: 135; 2314-28.
11. Schmutzhard E, Pfausler B. Complications of the management of status épilepticus in the intensive care unit. *Epilepsia* 2011; 52(suppl.8); 39-41.
12. Mauricio EA, Freeman WD. Status épilepticus in the elderly: Differential diagnosis and treatment. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2011; 7; 161-6.
- 13. Kinirons P, Doherty CP. Status épilepticus: A modern approach to management. European Journal of Emergency Medicine 2008;15(14): 187-95.**
14. Varelas PN, Spanaki MV, Mirski MA. Status épilepticus: An update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13(357): 1-9.
15. Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: A critical review. *Epilepsy & Behavior* 2009; 15: 10-4.
16. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies. *Seizure* 2014; 23: 167-74.
17. Kälviäinen R, Eriksson K et Parviainen I. Refractory generalised convulsive status epilepticus. *CNS Drugs* 2005; 19(9): 759-68.
18. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ* 2005; 331: 673-7.
19. Wijdicks EFM. The multifaceted care of status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54(suppl.6): 61-3.
20. Sloan E. Management of the ED patient in status epilepticus. Foundation for Education and Research in Neurological Emergencies. http://uic.edu/com/ferne/pdf2/acep_chile_1103/sloan_benzos_acep_chile_1103.pdf Site visité le 23 juillet 2014.
- 21. Ajith C, Sanjeev V. Thomas. Status epilepticus. Ann Indian Acad Neurol. 2009 Jul-sep;12(3): 140-53.**
22. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K et coll. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *European Journal of Neurology* 2010;17: 348-55.
23. Hocker S, Tatum W.O., Laroche S. Refractory and super-refractory status epilepticus-an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014(14); 452: 1-9.

acie?

- 24.** Kang BS, Jhang Y, Kim YS et coll. Etiology and prognosis of non-convulsive status epilepticus. Journal of Clinical Neuroscience 2014. Article in press.
- 25.** Rossetti A.O., Lowenstein D. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. Lancet Neuro 2011;10: 922-30.
- 26.** Status epilepticus causes, diagnosis & treatments. Clinical key. Elsevier. <https://www.clinicalkey.com/topics/neurology/status-epilepticus.html> Site visité le 29 juillet 2014.
- 27.** Poukas V.S., Pollard JR. Rescue therapies for seizures. Curr Neurol Neuroscien Rep. 2011; 11: 418-22.
- 28.** Pharmacological Update of Clinical Guideline 20, The Epilepsies The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NCGC (National Clinical Guidelines Center). Care-Nice 2012, January 2012. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies guideline 2012. Published by the National Clinical Guideline Centre at The Royal College of Physicians, 11 St Andrews Place, Regents Park, London.
- 29. Ziai W.C., Kaplan P.W. Seizures and status epilepticus in the intensive care unit. Seminars in neurology 2008; 5: 668-81.**
- 30.** Jones S, Pahl C, Trinka E, Nashef L. A protocol for the in hospital emergency drug management of convulsive status epilepticus in adults. Pract Neurol 2014;14:194-7.
- 31.** National Guideline Clearinghouse. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=37274>. Site visité le 31 juillet 2014.
- 32.** Garcés M, Villanueva V, Mauri J.A. et coll. Factors influencing response to intravenous lacosamid in emergency situations: LACO-IV study. Epilepsy & Behavior 2014;36:144-52.
- 33.** Eugen Trinka, Julia Höfler, Alexander Zerbs, Francesco Brigo. Efficacy and Safety of Intravenous Valproate for Status Epilepticus: A Systematic Review. CNS Drugs (2014) 28:623–39.
- 34.** Leppert D, Stöckli HR, Fuhr P. Directives pour le traitement de l'état de mal épileptique. Bulletin des médecins suisses 2005;86:1-14
- 35.** Santoli F, Outin H. Le réanimateur face à l'état de mal épileptique convulsif généralisé de l'adulte : mise au point 2007. Le praticien en anesthésie réanimation 2007:176-82.
- 36.** Outin H. État de mal épileptique convulsif généralisé de l'adulte. Urgences 2009
- 37.** Sharpe M, Young GB, Mirsattari S, Harris C. Prolonged Desflurane Administration for Refractory Status Epilepticus. Anesthesiology July 2002; 97(1):261-4.
- 38.** Ichai C, Guérin JP, Grimaud D. État de mal épileptique chez l'adulte. Conférences d'actualisation 1996, p. 573-93. http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca96/html/ca96_039/96_39.htm Site visité le 2 novembre 2014.
- 39.** Savard M, Dupré N, Turgeon AF et coll. Propofol-related infusion syndrome heralding a mitochondrial disease: A case report. Neurology 2013 Aug 20; 81(8) 770-1.

Répondez à cette question en vous rendant sur eCortex..

Date limite : 16 février 2016. Donne 4 UFC.

3. Parmi les effets indésirables suivants, lequel est associé spécifiquement à la phénytoïne par voie intraveineuse ?

- A** Nystagmus
- B** Éruption
- C** Hyperplasie gingivale
- D** Syndrome de la main pourpre

4. Parmi les énoncés suivants sur l'état de mal épileptique, lequel est faux ?

- A** Il est défini par deux crises qui se produisent sans reprise de conscience.
- B** Par définition, tous les états de mal épileptique sont associés à la présence d'une activité motrice.
- C** La définition récente de l'état de mal épileptique comprend toute convulsion d'une durée de plus de cinq minutes.
- D** Les causes les plus communes sont des concentrations sériques basses et le retrait d'antiépileptiques.
- E** L'état de mal épileptique de plus longue durée est associé à une mortalité plus élevée.

5. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A** Le diagnostic de l'état de mal épileptique réfractaire est posé lorsque les thérapies initiales ont échoué.
- B** L'état de mal épileptique non convulsif est associé à une activité motrice.
- C** La mortalité à court terme associée à l'état de mal épileptique est de 22 %.
- D** Chez les personnes âgées, l'état de mal épileptique est associé à un taux de mortalité plus élevé que chez les jeunes patients.
- E** Les pseudocrises peuvent être difficiles à différencier d'un vrai état de mal épileptique.

6. Si l'accès IV n'est pas envisageable, voici des médicaments et des voies possibles à utiliser, à l'exception :

- A** Midazolam intramusculaire
- B** Fosphénytoïne intramusculaire
- C** Phénobarbital intramusculaire
- D** Diazépam intrarectal
- E** Midazolam buccal

7. Parmi les énoncés suivants concernant l'état de mal épileptique, lequel est faux ?

- A** La détermination de la glycémie et l'administration de la thiamine ne sont pas des interventions initiales importantes.
- B** La plupart des échecs de traitement concernent les dosages insuffisants, quel que soit le choix de la thérapie médicamenteuse.
- C** La phénytoïne peut être administrée à des doses élevées (jusqu'à 30 mg/kg) dans l'état de mal épileptique.
- D** Le propofol ou le phénobarbital peut être utilisé pour traiter l'état de mal épileptique, après les benzodiazépines et la phénytoïne.

Texte rédigé par **Mirella Faubert**, B. Pharm., M. Sc., Pharmacie Mirella Faubert, Sept-Îles

Révision : Josée Martel, B. Pharm, certificat en pharmacie d'hôpital,
pharmacienne au département clinique de pharmacie de l'Institut universitaire
en santé mentale de Québec

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

Texte original remis le 18 février 2013

Texte final remis le 25 août 2014

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.

La lurasidone (Latuda^{MD})

Objectifs d'apprentissage

1. **Connaître les principales caractéristiques pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et pharmacothérapeutiques de la lurasidone;**
2. **Situer la place de la lurasidone dans le traitement de la schizophrénie et connaître ses avantages et désavantages par rapport aux autres traitements existants.**

La lurasidone (Latuda^{MD}) est un antipsychotique atypique qui a été approuvé par Santé Canada le 13 juin 2012 pour le traitement aigu des patients atteints de schizophrénie et mis en marché par la compagnie Sunovion Pharmaceuticals Canada le 17 septembre 2012^{1,2}. La schizophrénie est l'une des plus graves maladies mentales au Canada³. Il s'agit d'une maladie chronique qui affecte environ 1 % de la population, soit plus de 335 000 Canadiens³. Elle est généralement diagnostiquée entre la fin de l'adolescence et le milieu de la trentaine et se caractérise par des symptômes tels que les hallucinations, le délire, la désorganisation de la pensée, une diminution



Présentation du patient 1/2

M.S., 37 ans, a reçu un diagnostic de schizophrénie. Il se présente à la pharmacie pour renouveler son ordonnance de vérapamil SR 240 mg par jour en prophylaxie des céphalées. En analysant son dossier pharmacologique, vous constatez qu'il semble en retard de cinq jours pour le renouvellement de son ordonnance d'olanzapine 10 mg, au coucher. Vous l'interrogez à ce sujet et il vous apprend qu'il prend son antipsychotique un peu moins souvent dernièrement, ayant remarqué qu'il avait beaucoup engraisé avec ce médicament. En discutant avec lui, vous constatez qu'il présente certaines idées bizarres et que son allure est plus négligée qu'à l'habitude. Il vous avoue recommencer à entendre des voix à l'occasion, mais refuse d'aller consulter son psychiatre, car il craint d'être hospitalisé. Vous obtenez son accord pour contacter son psychiatre pour lui.



Opinion d'un expert

Le mécanisme d'action des antipsychotiques pour le traitement de la schizophrénie demeure encore à élucider.

La réponse au traitement antipsychotique pour une personne atteinte de schizophrénie est complexe, subtile et soumise à de nombreuses influences qui vont parfois au-delà des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques actuellement présumées ou connues des antipsychotiques.

Le choix d'un antipsychotique doit être individualisé selon plusieurs critères, notamment la réponse, la tolérance, les interactions et l'adhésion au traitement. L'ajout d'un autre antipsychotique à l'arsenal thérapeutique actuel s'avère un outil thérapeutique considérable pour la personne atteinte de schizophrénie.

Le principal avantage de la lurasidone réside dans son profil d'innocuité métabolique restreint, comparativement aux premiers antipsychotiques atypiques commercialisés.

L'administration en prise unique au repas du soir est un atout pouvant favoriser l'adhésion au traitement.

Sa facilité de mise en place, parfois sans ajustement, peut lui conférer un avantage. Un premier dosage peut en effet s'avérer suffisant pour plusieurs patients et il ne nécessitera aucun ajustement selon le sexe, la race ou le statut tabagique. Seule la présence de médicaments fortement inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome P450 3A4 est à l'origine de contre-indications médicamenteuses.

Josée Martel, B. Pharm., certificat en pharmacie d'hôpital,
pharmacienne au département clinique de pharmacie
de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec

des réponses affectives, un manque d'énergie, ainsi que par des troubles des capacités cognitives comme la mémoire, l'attention et la prise de décision³. La médication antipsychotique constitue la pierre angulaire du traitement de la schizophrénie, bien qu'une prise en charge globale, comprenant éducation et soutien aux patients et à leurs familles, soit primordiale³. Les antipsychotiques atypiques, à l'exception de la clozapine, sont les agents de première intention en raison d'un risque moindre de réactions extrapyramidales (REP) secondaires, comparativement aux antipsychotiques classiques⁴.

Pharmacologie et mécanisme d'action

La lurasidone est un dérivé de benzisothiazol qui présente une affinité pour plusieurs types de récepteurs de neurotransmetteurs, essentiellement pour les récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques et α -adrénergiques^{1,5,6}. Le mécanisme d'action de la lurasidone, à l'instar de celui des autres antipsychotiques, demeure inconnu. On suppose que l'activité antipsychotique serait due à son antagoniste de forte affinité au niveau des récepteurs dopaminergique D_2 et sérotoninergique $5-HT_{2A}$ ^{1,7}. La lurasidone présente également une affinité négligeable ou nulle pour les récepteurs histaminiques H_1 et cholinergiques muscariniques M_1 ^{1,7} auxquels sont possiblement associés des effets tels que le gain de poids, la sédation et l'aggravation du déficit cognitif⁸, et une affinité faible pour les récepteurs $5-HT_{2C}$ ⁹ impliqués dans le gain de poids et dans les effets indésirables métaboliques¹⁰.

La lurasidone se différencie des autres antipsychotiques atypiques par une affinité élevée, avec effet antagoniste, au niveau du récepteur sérotoninergique $5-HT_7$, une affinité modérée, avec effet antagoniste, au niveau du récepteur noradrénergique $\alpha-2c$, et une affinité modérée, avec effet agoniste partiel, au niveau du récepteur sérotoninergique $5-HT_{1A}$ ^{6,7,11}. Des données expérimentales préliminaires laissent croire que les effets antagonistes au niveau de ces récepteurs pourraient entraîner une amélioration de la cognition, de la mémoire, de l'humeur dépressive et de l'anxiété⁶. Toutefois, les répercussions cliniques du profil de liaisons particulier de la lurasidone demeurent à préciser.

Pharmacocinétique

Les principaux paramètres pharmacocinétiques de la lurasidone sont résumés au **tableau 1**. Lors de son administration orale, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en sept jours. La lurasidone est principalement métabolisée par les enzymes du CYP3A4 en quatre métabolites : deux métabolites majeurs inactifs et deux métabolites non majeurs ayant des propriétés agonistes partielles des récepteurs $5-HT_{1A}$ et antagonistes des récepteurs D_{2L} et $5-HT_7$ ^{1,7}. La lurasidone présente une faible toxicité, la dose létale médiane étant supérieure à 2000 mg/kg¹.

Indication et essais cliniques

La lurasidone est indiquée dans le traitement aigu de la schizophrénie⁷. L'avis de conformité émis par Santé Canada repose sur les données d'efficacité de la lurasidone provenant de cinq études cliniques, dont quatre ont fait l'objet d'une publication et sont résumées au **tableau II**.

Deux études, de phase II, utilisaient l'Échelle abrégée d'appréciation psychiatrique (*Brief Psychiatric Rating Scale* – BPRS) comme instrument de mesure de l'efficacité. Les trois autres, de phase III, utilisaient l'Échelle des symptômes positifs et négatifs (*Positive and Negative Syndrome Scale* – PANSS) comme instrument de mesure. La PANSS est une échelle validée de 30 éléments servant à évaluer un éventail de symptômes attribuables à la schizophrénie selon leur gravité (0 signifiant absent et 6, extrême). Le résultat total (PANSS-TS) peut varier entre 30 et 210. La BPRS est également un instrument validé et mesure 18 éléments extraits de la PANSS et axés sur les symptômes positifs dont le résultat total peut varier entre 18 et 126^{1,7}.

I Paramètres pharmacocinétiques de la lurasidone

	Lurasidone ^{1,7}	Ziprasidone ¹²
Biodisponibilité	9 % à 19 % La prise concomitante de nourriture double la durée d'exposition (ASC) et triple la concentration maximale (C_{MAX}).	60 % La prise concomitante de nourriture double l'absorption.
Pic d'activité (T_{MAX})	1 à 3 heures	6 à 8 heures
Volume de distribution	2,4 à 20 L/kg	1,5 L/kg
Liaison protéique	> 99 %	> 99 %
Temps de demi-vie ($T_{1/2}$)	18 heures	6 à 10 heures
Métabolisme	Largement métabolisé, surtout par l'isoenzyme CYP 3A4 Voies de biotransformation : N-désalkylation oxydative, l'hydroxylation du cycle du norbromane et la S-oxydation. Métabolites actifs : ID-14283 et ID-14326 Métabolites inactifs : ID-20219 et ID-20220	Largement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 et par l'aldéhyde oxydase
Élimination	Fèces : 80 % Urine : 9 %	Fèces : 66 % Urine : 20 %

II

Études cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité de la lurasidone

	Études de phase II		Études de phase III
	Ogasa et coll. 2012 ¹⁵	Nakamura et coll. 2009 ¹⁴	Meltzer et coll. 2011 ¹³
Population	Hommes et femmes de 18 à 64 ans		Hommes et femmes de 18 à 75 ans
	Diagnostic de schizophrénie ≥ 1 an (critères DSM-IV)		
	Hospitalisés pour exacerbation aiguë des symptômes psychotiques PANSS total ≥ 80 et CGI-S ≥ 4		
	N = 140	N = 180	N = 478
Devis	Multicentrique, randomisé à double insu Durée: 6 semaines		
Schéma posologique	Placebo	Placebo	Placebo
	LUR 40 mg DIE LUR 120 mg DIE	LUR 80 mg DIE LUR 120 mg DIE OLA 15 mg DIE ^a	LUR 40 mg DIE LUR 160 mg DIE QXR 600 mg DIE ^a
			LUR 80 mg DIE ^b
Objectif primaire	↓ BPRS total vs placebo		
	↓ PANSS total vs placebo		
	40 mg: - 9,4 ± 1,6 (p = 0,018) 120 mg: - 11,0 ± 1,6 (p = 0,004)	- 8,9 ± 1,3 (p = 0,012)	40 mg: -25,7 ± 2,0 (p < 0,001) 120 mg: -23,6 ± 2,1 (p = 0,011) OLA: -28,7 ± 2,1 (p < 0,001) 80 mg: -22,2 ± 1,8 (p < 0,001) 160 mg: -26,5 ± 1,8 (p < 0,001) QXR: -27,8 ± 1,8 (p < 0,001)

Légende : LUR : lurasidone; OLA : olanzapine; QXR : quétiapine à libération prolongée; BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale; PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale. a : Les groupes recevant l'olanzapine ou la quétiapine n'étaient présents que pour confirmer la sensibilité des études. Aucune comparaison n'était prévue dans le devis des études.

b : L'administration DIE se faisait au repas du soir dans cette étude, contrairement aux autres études où la médication était administrée le matin.



Vous joignez le psychiatre traitant de M.S. et lui rendez compte de vos observations. Vous lui mentionnez que pour ce patient la problématique de gain de poids est majeure et compromet l'observance du traitement. Vous suggérez de remplacer l'olanzapine par la lurasidone, moins susceptible de causer un gain pondéral. Vous lui indiquez que la dose quotidienne maximale recommandée pour M.S., étant donné qu'il reçoit également le vérapamil, un inhibiteur modéré du cytochrome P450 3A4, est de 40 mg. La lurasidone pourrait être instaurée et maintenue à cette dose, soit 40 mg par jour, en une seule prise avec un repas. Le psychiatre accepte de rencontrer M.S. rapidement en consultation externe pour évaluer la modification de traitement que vous suggérez.

L'étude de Meltzer et coll. (étude Pearl 2) a montré une diminution statistiquement significative des symptômes de la schizophrénie chez les patients recevant de la lurasidone à raison de 40 ou 120 mg une fois par jour par rapport au placebo¹³. La différence, selon la PANSS-TS, devenait significative après une semaine de traitement pour les patients recevant 40 mg de lurasidone par jour et après trois semaines chez ceux en recevant 120 mg par jour. Les diminutions constatées pour chacune des sous-échelles de la PANSS étaient significatives pour les deux groupes traités par la lurasidone, par rapport au groupe recevant le placebo. Aucune relation entre la dose et la réponse clinique n'a été mise en évidence. Le taux de réponses de chacun des groupes recevant la lurasidone (amélioration ≥ 20 % sur la PANSS-TS) n'était pas différent de celui du groupe recevant le placebo (49 %). De façon générale, les effets indésirables étaient plus fréquents chez les patients recevant 120 mg de lurasidone par jour que chez ceux recevant 40 mg par jour (82,2 % vs 75,6 %; placebo : 72,4 %). Il en était de même pour la prise de médicaments anticholinergiques (41 % vs 20 %; placebo : 9 %) et les abandons en raison d'effets indésirables (11,8 % vs 6,7 %; placebo : 8,6 %).

L'étude de Nakamura a montré une amélioration significativement plus importante de la symptomatologie psychotique chez des patients recevant 80 mg de lurasidone une fois par jour, comparativement à un placebo¹⁴. La différence entre les groupes était significative dès le troisième jour de traitement. Des diminutions significatives des résultats sur la PANSS-TS et sur chacune de ses sous-échelles ont également été observées comme critères d'évaluation secondaires. Plus de patients ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables dans le groupe recevant de la lurasidone que dans celui recevant le placebo (6,7 % vs 1,1 %). La fréquence d'utilisation de la médication permise au besoin (benztropine, lorazépam, zolpidem, témazépam) était similaire dans les deux groupes.

L'étude d'Ogasa et coll. a montré une réduction significative de la symptomatologie

chez des patients recevant 40 ou 120 mg de lurasidone une fois par jour, comparativement à un placebo¹⁵. La différence entre les groupes recevant la lurasidone et le placebo, selon la BPRS, devenait significative à partir du jour 14. Le taux d'abandons en raison d'effets indésirables était comparable pour les deux groupes recevant la lurasidone (40 mg : 12,0 %; 120 mg : 12,2 %) mais plus élevé pour celui recevant le placebo (4,0 %). La fréquence d'utilisation de la benztropine, seul anticholinergique à être utilisé dans cette étude, était également similaire chez les patients recevant l'une ou l'autre des doses quotidiennes de lurasidone (40 mg : 24,0 %; 120 mg : 24,5 %) et plus élevée que chez ceux recevant le placebo (18,0 %).

Une quatrième étude (étude Pearl III) a évalué l'efficacité et l'innocuité des doses quotidiennes de 80 et 160 mg de lurasidone¹⁶. Après six semaines de traitement, les deux doses ont montré une efficacité significative sur les échelles PANSS. Les taux de réponse (amélioration ≥ 20 % sur la PANSS-TS) étaient de 65 % ($p < 0,001$) et de 79 % ($p < 0,001$) dans les groupes recevant la lurasidone 80 et 160 mg respectivement, contre 41 % dans le groupe placebo. Les réactions extrapyramidales étaient plus fréquentes dans les groupes recevant la lurasidone que le placebo (80 mg : 11,2 %; 160 mg : 13,2 %; placebo : 0,8 %) et davantage de patients recevant la lurasidone ont dû recevoir une médication anticholinergique (80 mg : 16 %; 160 mg : 17 %; placebo : 0,8 %)¹⁶.

Deux études de prolongation, multicentriques, ouvertes (non publiées), ont mis en évidence une amélioration soutenue des résultats sur les échelles PANSS et CGI-S au-delà de six semaines. L'échelle CGI-S est une grille validée servant à déterminer l'état clinique d'un patient sur une échelle de 1 à 7 points⁷. Les doses de lurasidone étudiées variaient entre 40 et 120 mg par jour pour des durées de six mois pour une étude (246 patients) et de 22 mois pour l'autre (250 patients)¹⁷.

Une autre étude non publiée a démontré la non-infériorité de la lurasidone par rapport à la quétiapine à libération prolongée (XR) quant au risque de rechute sur une période de 12 mois chez des adultes atteints de schizophrénie qui avaient obtenu une réponse clinique après six semaines de traitement par la lurasidone (80 ou 160 mg/jour) ou la quétiapine XR (600 mg/jour)¹⁷. La probabilité de rechute à 12 mois était 27 % inférieure lors de la prise de lurasidone par rapport à celle de la quétiapine (23,7 % versus 33,6 %). Les effets indésirables étaient rapportés plus fréquemment par les patients recevant de la quétiapine que de la lurasidone (71,8 % versus 64,2 %). Les effets indésirables plus fréquents dans le groupe recevant de la lurasidone étaient l'acathisie (12,6 % versus 2,4 %), l'anxiété (6,0 % versus 3,5 %) et le parkinsonisme (6,0 % versus 0).

Les groupes recevant l'olanzapine ou la quétiapine n'étaient présents que pour confirmer la sensibilité des études. Aucune comparaison n'était prévue dans le devis des études.

L'administration DIE se faisait au repas du soir dans cette étude, contrairement aux autres études où la médication était administrée le matin.

Effets indésirables

Au total, 2905 patients ont été exposés à la lurasidone, dont 769 pendant au moins 24 semaines et 371 pendant 52 semaines ou plus^{1,7,17}. Dans les études de six semaines, les effets indésirables les plus fréquents étaient la somnolence, l'acathisie, les nausées, le parkinsonisme et l'insomnie⁹. Dans la plupart des études, la lurasidone était administrée au déjeuner et l'incidence des REP, incluant l'acathisie, REP la plus fréquente, apparaissait reliée à la dose (jusqu'à 120 mg/jour)^{1,7}. Toutefois, lorsqu'administrée au repas du soir, une dose de 160 mg de lurasidone n'était pas davantage associée à une fréquence supérieure d'effets indésirables, incluant les REP et l'acathisie, qu'une dose de 80 mg¹⁶, laissant supposer que ce moment de prise favoriserait une meilleure tolérabilité¹⁸.

Les principaux effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont présentés au **tableau III**. Globalement, dans ces études, le taux d'abandons du traitement en raison d'effets indésirables était de 9,5 % (placebo : 9,3 %)^{1,7}. Les effets indésirables

III Effets indésirables de la lurasidone

	Principaux effets indésirables rapportés lors des études cliniques ⁷		Effets indésirables de la lurasidone par rapport à la ziprasidone ¹⁹	
	Lurasidone (%)	Placebo (%)	Lurasidone (%)	Ziprasidone (%)
Somnolence/sédation	17	7	11,4	21,2
REP	14	6	3,3	1,3
Acathisie	13	3	3,3	6,6
Nausées	10	5	7,3	4,6
Insomnie	10	8	10,7	9,7
Vomissements	8	6	8,0	4,0
Céphalées			6,7	4,6
Dyspepsie	6	5		
Xérostomie			4,0	2,6
Étourdissements	4	2		
Fatigue			3,3	4,0

ayant conduit le plus souvent à l'arrêt du traitement, tel que rapportés dans ces études, étaient la schizophrénie (3,4 %) et l'acathisie (1,4 %).

La proportion d'effets indésirables diminuait durant le traitement par la lurasidone, passant de 43,0 % à la semaine 1 à 12,3 % aux semaines 4 à 6, puis à 6,1 % aux semaines 24 et plus¹⁷. Après 24 semaines, les principaux effets indésirables rapportés par les patients traités par la lurasidone ont été la rhinopharyngite (5,7 %), la schizophrénie (4,7 %), le gain de poids (4,0 %), l'insomnie (3,6 %) et l'anxiété (3,1 %)¹⁷.

L'innocuité de la lurasidone a été comparée à celle de la rispéridone dans une étude de 12 mois¹¹ et à celle de la ziprasidone dans une étude de trois semaines¹⁹. Les effets indésirables rapportés significativement plus fréquemment par les patients recevant la lurasidone que par ceux recevant la rispéridone étaient les nausées (16,7 % vs 10,9 %), les vomissements (10,0 % vs 3,5 %) et l'acathisie (14,3 % vs 7,9 %)¹¹. Par contre, la constipation était plus fréquente chez les patients recevant la rispéridone (6,9 % versus 1,9 %; $p < 0,05$). En comparaison avec les patients recevant la ziprasidone, plus de patients recevant la lurasidone ont reçu des médicaments antiparkinsoniens (25,3 % versus 19,2 %)¹⁹.

Lors des essais cliniques, la lurasidone a entraîné une augmentation significative des taux de prolactine ($\geq$ cinq fois la limite supérieure normale) chez 2,8 % des patients (versus 1,0 % avec le placebo)^{1,7}. L'augmentation de la prolactine était plus fréquente chez les femmes (5,7 %; placebo : 2,0 %) que chez les hommes (1,6 %; placebo :



- **Paramètres orthostatiques :** lors des premiers jours de traitement, surveiller tension artérielle, couché et debout, fréquence cardiaque, étourdissements.
- **Effets indésirables :** au cours des premiers renouvellements ou lors de l'augmentation de la dose, vérifier la présence de somnolence, de nausées, de constipation, d'acathisie et de réactions extrapyramidales.
- **Paramètres métaboliques :** suivi du poids et de la taille, calcul de l'indice de masse corporelle, mesure du tour de taille, mesure de la tension artérielle, bilan lipidique complet et glycémie à jeun. Suivi à faire après 3 mois de traitement puis tous les 6 à 12 mois.
- **Réactions extrapyramidales (REP) :** apparition d'acathisie et de symptômes parkinsoniens. Un examen des REP devrait avoir lieu 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).

0,6 %)⁷ et semblait liée à la dose⁹. Les effets indésirables possiblement attribuables à l'hyperprolactinémie (aménorrhée, galactorrhée, dysfonctionnement érectile) étaient peu fréquents¹. Sur une période d'un an, la lurasidone a entraîné une augmentation de prolactine moyenne significativement moins importante que la rispéridone, tant chez les hommes que chez les femmes¹¹.

Davantage de patients ayant reçu la lurasidone que le placebo ont présenté un gain de poids cliniquement significatif ($\geq 7\%$ du poids initial) lors des études de courte durée (4,8 % versus 3,3 %)¹,⁷. Le gain de poids moyen observé chez les patients ayant reçu la lurasidone était de 0,43 kg⁷. Sur une période d'un an, moins de patients traités par la lurasidone que par la rispéridone ont présenté un gain de poids (9,3 % versus 19,8 %; $p < 0,05$) ou un gain de poids cliniquement significatif (7 % versus 14 %)¹¹.

La lurasidone ne semble pas entraîner une modification significative de la glycémie ou du bilan lipidique¹,⁷. Globalement, les effets indésirables métaboliques (gain de poids, dyslipidémies et hyperglycémie) étaient plus fréquents chez les patients traités par la rispéridone (20,8 %) que par la lurasidone (11,7 %)¹¹.

Mise en garde et contre-indications

La lurasidone est contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité au chlorhydrate de lurasidone ou à d'autres ingrédients de la préparation⁷. Des cas d'angio-œdème ont été observés à la suite de la prise de lurasidone¹,⁷.

L'efficacité et l'innocuité de la lurasidone n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans⁷.

La lurasidone doit être utilisée avec prudence chez les patients de 65 ans ou plus puisque trop peu d'entre eux (29 au total) ont été inclus dans les études cliniques pour que l'on puisse clairement établir l'efficacité et l'innocuité du médicament dans cette population⁷. Comme les autres antipsychotiques atypiques, la lurasidone n'est pas indiquée chez les patients âgés atteints de démence en raison d'un risque accru de mortalité globale dans le cadre d'une méta-analyse⁷.

Toujours selon la monographie, en raison du risque d'hypotension orthostatique associé aux antipsychotiques, la lurasidone devrait être administrée avec précaution aux patients âgés ou présentant une maladie cardiovasculaire ou vasculaire cérébrale connue, ou toute autre pathologie prédisposant à l'hypotension⁷. Une surveillance des signes vitaux orthostatiques est recommandée chez tous les patients afin d'évaluer la survenue d'une hypotension orthostatique⁷.

La lurasidone, comme l'ensemble des antipsychotiques, peut perturber la capacité de l'organisme à réguler la température corporelle. La lurasidone doit être administrée avec prudence chez les patients dont les conditions de vie ou les problèmes de santé sont susceptibles d'élever la température centrale du corps (activité physique intense, chaleur extrême, médication anticholinergique concomitante ou déshydratation)⁷.

Selon la monographie canadienne, mise à jour en 2014, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on amorce le traitement par la lurasidone chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. La dose de départ recommandée est de 20 mg. La dose ne doit pas dépasser 40 mg/jour chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave, et 80 mg/jour chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée^{1,7}. Il en est de même dans la monographie américaine, qui recommande une dose maximale de 80 mg/jour chez ces populations particulières, sauf chez les insuffisants hépatiques sévères pour qui la dose quotidienne maximale demeure 40 mg/jour^{18,20}.

La lurasidone ne doit pas être administrée en association avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc ou qui engendrent des déséquilibres électrolytiques^{1,7}. L'impact de la lurasidone sur l'intervalle QTc serait cependant moindre que celui de la ziprasidone, et sa signification clinique reste à déterminer^{5,19}.

Les études animales ne montrent aucun risque de tératogénécité lors de l'administration de la lurasidone^{6,7}. Selon le fabricant, cet antipsychotique, comme la plupart des autres²¹, ne devrait être administré pendant la grossesse que lorsque les avantages thérapeutiques dépassent les risques pour le fœtus⁷. On ignore si la lurasidone est excrétée dans le lait maternel⁷. Pour cette raison, l'allaitement n'est pas recommandé pendant la prise de cet antipsychotique⁷.

Interactions médicamenteuses

Le pamplemousse et son jus sont à éviter pendant le traitement par la lurasidone, en raison du risque d'inhibition du CYP3A4⁷.

Les tableaux **IV** et **V** traitent respectivement de la posologie et des coûts de traitement de la lurasidone.

IV Posologie^{1,7}

Dose de départ	40 mg une fois par jour
Doses efficaces	40, 80, 120 et 160 mg une fois par jour. Chez la plupart des patients, une dose quotidienne de 40 ou 80 mg est suffisante.
Dose maximale	160 mg une fois par jour
Administration	Prise en mangeant ($\geq$ 350 calories) pour améliorer la biodisponibilité. La prise au repas du soir pourrait améliorer la tolérabilité ^{16,18} .
Forme	Comprimés pelliculés de 20, 40, 60, 80 et 120 mg
Couverture	Couvert par la RAMQ comme médication d'exception pour le traitement de la schizophrénie.

Traitement par lurasidone	125,70 \$ par mois (dose de 80 mg une fois par jour) Couvert par la RAMQ comme médicament d'exception pour le traitement de la schizophrénie
Traitement par ziprasidone	123,40 \$ par mois (dose de 80 mg deux fois par jour) Couvert par la RAMQ dans la liste régulière

On trouvera un rappel des conseils à donner à un patient commençant un traitement par la lurasidone dans le bouton cliquable ci-contre.



- Le Latuda est utilisé dans le traitement des symptômes aigus de schizophrénie.
- Ce médicament doit être pris avec des aliments (au moins 350 calories, sans égard au contenu de matières grasses). Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau. Prenez-le une fois par jour, de préférence toujours à la même heure.
- Ce médicament peut entraîner des effets indésirables. Les plus fréquents sont de la somnolence, une sensation d'agitation (acathisie), des mouvements anormaux ou ralentis, des tremblements, des raideurs musculaires et des nausées. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces effets indésirables, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous ne devez pas conduire un véhicule ni utiliser des machines avant d'être suffisamment certain que ce médicament ne diminue pas votre capacité à exécuter ces tâches.
- Les effets de l'alcool peuvent être augmentés par la prise de ce médicament. Il est recommandé de ne pas consommer d'alcool pendant le traitement.
- Vous ne devez pas consommer de pamplemousse ou du jus de pamplemousse pendant le traitement.
- Certains médicaments peuvent interagir avec le Latuda. Mentionnez à votre professionnel de la santé les autres médicaments que vous prenez.
- Si vous êtes enceinte, désirez avoir un enfant ou si vous allaitez, avisez rapidement votre médecin.

Conclusion

La lurasidone représente une option de plus dans le traitement des patients atteints de schizophrénie. Son avantage par rapport à la plupart des autres antipsychotiques atypiques est le faible risque de gain de poids et de désordres métaboliques qui semble y être associé. Des études à plus long terme seront toutefois nécessaires pour confirmer cette donnée. En ce qui concerne les REP, la lurasidone ne paraît pas se démarquer des autres antipsychotiques atypiques et l'acathisie semble particulièrement à surveiller. Des études évaluant l'efficacité de la lurasidone par rapport à celle des autres antipsychotiques atypiques seraient nécessaires afin de mieux déterminer sa place dans le traitement de la schizophrénie.

Le champ des indications de la lurasidone s'est élargi puisque le médicament est maintenant autorisé en monothérapie et comme traitement d'appoint de la dépression bipolaire de type I et dans les traitements d'entretien des troubles bipolaires et de la schizophrénie¹⁸. ■

Références

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

1. Bureau de cardiologie, allergologie et des sciences neurologiques (BCASN). Sommaire des motifs de décision (SMD) portant sur LATUDA 2012 [En ligne. Page consultée le 27 novembre 2012.] www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2012_latuda_145406-fra.php
2. Sunovion. Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc. Announces the Launch of Once-Daily Latuda™ (lurasidone HCl) for the Treatment of Patients with Schizophrenia 2012 [En ligne. Page consultée le 27 novembre 2012.] www.ds-pharma.com/pdf_view.php?id=264
3. Gouvernement du Canada. A de la santé publique du C. Rapport sur les maladies mentales au Canada – Agence de santé publique du Canada 2002 [En ligne. Page consultée le 27 novembre 2012.] www.phac-aspc.gc.ca/publicat/miic-mmacc/chap_3-fra.php
4. Milliken H. Troubles psychiatriques : Psychoses. In: Therapeutic Choices. Association des pharmaciens du Canada 2012 [En ligne. Page consultée le 13 décembre 2012.] www.e-therapeutics.ca/tc.showChapter.action?documentId=c0122
5. Caccia S, Pasina L, Nobili A. Critical appraisal of lurasidone in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012; 8: 155-68.
6. Cruz MP. Lurasidone HCl (Latuda), an Oral, Once-Daily Atypical Antipsychotic Agent for the Treatment of Patients with Schizophrenia. *P T* 2011; 36(8): 489-92.
7. **Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc. Latuda : Monographie de produit 2014 [En ligne. Page consultée le 19 février 2015.] <http://www.sunovion.ca/francais/monographs/latuda.pdf>**
8. Ichikawa O, Okazaki K, Nakahira H, et coll. Structural insight into receptor-selectivity for lurasidone. *Neurochem Int*. 2012;
9. Sanford M. Lurasidone in the Treatment of Schizophrenia. *CNS Drugs* 2012; 2013(27): 67-80.
10. Nasrallah H. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: Insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psychiatry* 2008; 2008(13): 27-35.

11. Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K, et coll. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: A 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27(3): 165-76.
12. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de Zeldox. In: e-CPS. Association des pharmaciens du Canada 2011 [En ligne. Page consultée le 4 février 2013.] www.e-therapeutics.ca/cps.showMonograph.action?newSearch=true&simpleIndex=brand_generic&simpleQuery=zeldox&brandExactMatch=false#
13. **Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, et coll. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo - and olanzapine - controlled study. *Am J Psychiatry* 2011; 168(9): 957-67.**
14. Nakamura M, Ogasa M, Guarino J, et coll. Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(6): 829-36.
15. Ogasa M, Kimura T, Nakamura M, Guarino J. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: A 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 225(3): 519-30.
16. **Loebel A, Cucchiaro J, Kaushik S, et coll. Efficacy and safety of lurasidone 80mg/day and 160mg/day in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo - and active - controlled trial. *Schizophrenia research* 2013; 145: 101-9.**
17. Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc. Données internes obtenues par correspondance 2012.
18. Citrome L. Lurasidone in schizophrenia: New information about dosage and place in therapy. *Adv Ther*. 2012; 29(10): 815-25.
19. Potkin SG, Ogasa M, Cucchiaro J, Loebel A. Double-blind comparison of the safety and efficacy of lurasidone and ziprasidone in clinically stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2011; 132(2-3): 101-7.
20. Sunovion Pharmaceuticals Inc. Latuda: US Package Insert for Latuda (lurasidone HCl) tablets for oral use 2012 [En ligne. Page consultée le 18 avril 2013.] www.latuda.com/LatudaPrescribingInformation.pdf
21. Phillips L. Second-Generation Antipsychotics. In: *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. Ashland, OH: Hogrefe and Huber Publishers 2007; 88-102.
22. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste de médicaments. Gouvernement du Québec 2012 [En ligne. Page consultée le 1er octobre 2014.] www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/liste-medicaments.pdf
23. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de Abilify. In: e-CPS. Association des pharmaciens du Canada 2011 [En ligne. Page consultée le 4 février 2013.] www.e-therapeutics.ca/cps.showPrintableMonograph.action?monographId=m801872
24. Association des pharmaciens du Canada. Latuda 2012 [En ligne. Page consultée le 27 novembre 2012.] www.e-therapeutics.ca.ezproxy.bibl.ulaval.ca/cps.select.preliminaryFilter.action?simplePreliminaryFilter=lurasidone%2C+chlorhydrate+de#
25. Association des pharmaciens du Canada. Risperdal Consta. In: e-CPS. Association des pharmaciens du Canada 2011 [En ligne. Page consultée le 13 décembre 2012.] www.e-therapeutics.ca/cps.showPrintableMonograph.action?monographId=m485250

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 16 février 2016. Donne 4 UFC.

8. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- A** L'indication actuelle de la lurasidone ne se limite pas au traitement aigu de la schizophrénie.
- B** La lurasidone présente un risque d'effets indésirables métaboliques (hyperglycémie et dyslipidémie) supérieur aux autres antipsychotiques atypiques disponibles au Canada.
- C** Chez la plupart des patients, une dose quotidienne de 40 à 80 mg de lurasidone est efficace.
- D** La schizophrénie affecte plus de 335 000 Canadiens.
- E** La lurasidone doit être prise avec des aliments d'au moins 350 calories.

9. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- A** La tolérabilité de la lurasidone peut être accrue si elle est prise au repas du soir plutôt qu'au déjeuner.
- B** L'efficacité de la lurasidone a été démontrée pour des doses quotidiennes de 40 à 160 mg.
- C** La somnolence, l'acathisie et les nausées sont des effets indésirables fréquents (incidence $\geq 10\%$) lors de la prise de lurasidone.
- D** Les réactions extrapyramidales (REP) sont rares (incidence $< 5\%$) lors de la prise de lurasidone.
- E** La prise de lurasidone est contre-indiquée en association avec la carbamazépine, un inducteur puissant du cytochrome P450 3A4.

Erratum

L'apixaban (Eliquis^{MD})

Dans l'article de la chronique « Avez-vous entendu parler de... » intitulé *L'apixaban (Eliquis^{MD})* publié dans l'édition de septembre 2014, le tableau IV, apparaissant en page 23, présente la posologie et les coûts de traitement de l'apixaban. La dernière colonne de ce tableau mentionne le code de médicament d'exception à la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Comme ce tableau précise l'utilisation de médicaments d'exception codifiés, la RAMQ nous informe qu'il doit aussi mentionner toutes les conditions relatives à la codification. Ce tableau aurait donc dû présenter les codes et les associer à leur indication de paiement reconnue, tel que ci-dessous.

CV126 : Pour la prévention de la thromboembolie veineuse à la suite
d'une **arthroplastie du genou**;

Période d'autorisation : 14 jours

CV127 : Pour la prévention de la thromboembolie veineuse à la suite
d'une **arthroplastie de la hanche**;

Période d'autorisation : 35 jours

CV155 : Chez les personnes qui présentent de la fibrillation auriculaire
non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie :

■ Chez qui l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone ne se
trouve pas dans l'écart thérapeutique visé

ou

■ Pour qui le suivi de l'anticoagulation avec la warfarine ou le
nicoumalone n'est pas possible ou n'est pas disponible. ■

[Consulter l'article sur l'apixaban](#)

Texte rédigé par **Joanie Turcotte**, B. Pharm., Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, et **Geneviève Laflamme**, B. Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire de l'Université Laval (CHUL) du CHU de Québec.

Révision : Vicky Gélinas, B. Pharm., M.Sc., Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec

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

Texte original soumis le 21 février 2013.

Texte final soumis le 21 mars 2014.

La pharmacovigilance fait partie de l'essence même de la pratique des pharmaciens. Cette chronique a pour objectif de promouvoir la surveillance des médicaments et d'informer les pharmaciens sur leurs effets indésirables graves – même les plus rares. De plus, la chronique propose une démarche de mise en pratique de la pharmacovigilance, de sorte qu'après avoir lu l'article, le pharmacien connaît le mode de présentation d'un effet indésirable donné et la conduite à tenir lorsqu'il survient.

Responsable de cette chronique :

 **Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.**

Colite collagénique associée au lansoprazole

Objectifs d'apprentissage

1. Reconnaître la colite microscopique;
2. Rechercher les causes médicamenteuses de la colite microscopique;
3. Connaître le traitement de la colite microscopique.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont parmi les médicaments les plus prescrits au Québec. On les utilise pour le traitement du reflux gastro-œsophagien, de l'ulcère gastro-duodéal, de la dyspepsie, de l'infection à *Helicobacter pylori*, ainsi que pour prévenir et traiter les ulcères peptiques causés par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)¹. Leur large utilisation, ayant dépassé celle des autres médicaments gastro-protecteurs, s'explique par leur excellente efficacité ainsi que par leur profil d'effets indésirables avantageux^{2,3}. Toutefois, l'innocuité à long terme ainsi que les effets indésirables rares et graves potentiellement associés à l'utilisation de cette classe pharmacologique ne sont pas encore bien connus ni documentés. Des rap-



Présentation du patient 1/2

M. A.B. est un patient de 82 ans, mesurant 1,68 m et pesant 82 kg, hospitalisé en raison d'un épisode de manie associé à sa maladie affective bipolaire de type 1. M. A.B. a également des antécédents médicaux d'hypertension artérielle, de diabète de type 2, de maladie coronarienne athérosclérotique, de maladie pulmonaire obstructive chronique, de stéatose hépatique, d'hyperplasie bénigne de la prostate, d'incontinence urinaire, d'insuffisance rénale chronique et d'hyperkaliémie secondaire, d'épilepsie partielle secondairement généralisée, de troubles cognitifs légers, de tremblements mixtes et de déficience en vitamine D. Le profil pharmacologique du patient au moment de la réaction figure dans le **tableau I**.

I Profil pharmacologique au moment de la réaction

Médicament	Posologie
Divalproex (Epival ^{MD})	750 mg po TID
Olanzapine (Zyprexa ^{MD})	5 mg po DIE
Lorazépam (Ativan ^{MD})	0,5 mg po DIE
Tolbutamide (Mobenol ^{MD})	250 mg po TID
Acide acétylsalicylique	80 mg po DIE
Fluticasone-salmétérol (Advair Diskus ^{MD})	250 mcg-50 mcg 1 inhalation BID
Tamsulosin CR (Flomax CR ^{MD})	0,4 mg po DIE
Finastéride (Proscar ^{MD})	5 mg po DIE
Acétaminophène (Tylenol ^{MD})	650 mg po TID
Lansoprazole (Prevacid ^{MD})	30 mg po DIE
Vitamine D	10 000 UI po 1 fois par semaine
Sulfonate de polystyrène sodique (Kayexalate ^{MD})	15g po 3 fois par semaine
PEG 3350 (Lax-a-day ^{MD})	17 g po DIE

ports de cas soulignant une association possible entre l'utilisation des IPP et la colite microscopique ont été publiés^{2,4}. Nous présentons ici un cas de colite collagénique associée à la prise de lansoprazole.

Évolution de la réaction

Au jour 7 de son hospitalisation, M. A.B. présente quatre selles semi-liquides d'apparition subite. Au cours des jours suivants, les diarrhées se poursuivent à raison de deux à quatre selles nauséabondes, semi-liquides à liquides, par jour, s'accompagnant d'un inconfort abdominal et d'incontinence fécale. L'état général de M. A.B. demeure tout de même bon : il ne présente pas de fièvre ni de nausées ou de vomissements l'empêchant de s'alimenter ou de s'hydrater. Ses selles ne contiennent pas de sang ou de mucus et ne présentent pas de couleur particulière. Son histoire permet d'éliminer le contact infectieux, la prise d'antibiotiques et les voyages récents. Les cultures de selles ainsi que les investigations pour la bactérie *Clostridium difficile* et les parasites s'avèrent négatives. Le dosage des anticorps anti-transglutaminase est négatif, ne permettant donc pas de suspecter une maladie coéliquaue. Le sulfonate de polystyrène sodique et le PEG 3350 sont cessés respectivement aux jours 18 et 21, ce qui se traduit par une brève amélioration des diarrhées, mais pas par leur résolution toutefois. Au jour 20, une échographie abdominale révèle un épaississement colique droit, d'où la possibilité d'une colite. À la coloscopie effectuée au jour 31, la muqueuse colique apparaît normale. L'analyse microscopique des biopsies réalisées lors de la coloscopie montre toutefois un épithélium endommagé, un infiltrat inflammatoire au niveau de la *lamina propria*, une lymphocytose intraépithéliale significative et un épaississement collagénique sous la membrane basale compatibles avec une colite collagénique. Le début d'une diète sans lactose à partir du jour 35 ne permet pas de diminuer les symptômes du patient. Au jour 36, le lopéramide est prescrit à raison de 2 mg après chaque diarrhée liquide, puis modifié pour 4 mg une fois par jour le matin régulièrement, à partir du jour 39, car le contrôle des diarrhées n'est toujours pas satisfaisant.



Présentation
du patient
2/2

Le lansoprazole, suspecté d'être associé à la colite collagénique, est cessé au jour 40 et est remplacé par le pantoprazole 40 mg une fois par jour. À partir du jour 42, on observe une diminution du nombre de selles quotidiennes et une amélioration de leur consistance, ce qui permet au jour 51 de cesser le lopéramide. M. A.B. ne présente pas d'autres diarrhées jusqu'à son départ de l'hôpital au jour 57.

Discussion

Description de la colite collagénique

La colite collagénique et la colite lymphocytaire sont regroupées sous le terme de « colite microscopique »³. Ces deux types de colite non infectieuse ont la même présentation clinique, caractérisée par des diarrhées liquides chroniques ou récurrentes, sans saignement. Les douleurs abdominales, l'incontinence fécale, la perte de poids et la fatigue sont également des symptômes communs^{3,5,6}.

L'incidence annuelle de la colite microscopique est estimée à 5 à 10 cas par 100 000 personnes-années en Europe et en Amérique du Nord³. La colite microscopique affecte principalement les personnes âgées, avec un pic d'incidence chez les sexagénaires et les septuagénaires^{3,7}. Les femmes sont davantage touchées que les hommes : ratio 7:1 pour la colite collagénique et 2,4:1 pour la colite lymphocytaire³. Jusqu'à 40 % des patients présentant une colite microscopique ont également une maladie auto-immune, telle qu'une maladie coeliaque, une thyroïdite, un diabète de type 1 ou une arthrite rhumatoïde⁵.

Le diagnostic de colite microscopique repose sur les changements histologiques observés à l'analyse microscopique des biopsies du côlon, puisque la muqueuse colique apparaît le plus souvent normale à la coloscopie^{4,6}. Toutefois, certaines anomalies macroscopiques, telles que de l'œdème, de l'érythème, des ulcérations et des modifications vasculaires, peuvent être observées chez certains patients^{8,9}. On retrouve, dans les deux pathologies, une inflammation chronique au niveau de la *lamina propria* ainsi que des dommages au niveau des cellules épithéliales de la muqueuse. La colite collagénique se caractérise par un épaissement de la couche de collagène sous la membrane basale de l'épithélium s'accompagnant parfois

Médicaments associés à la colite microscopique¹¹

Potentiel faible

Cimétidine	Sels d'or
------------	-----------

Potentiel modéré à élevé

Acarbose	Acide acétylsalicylique	AINS
Carbamazépine	Flutamide	Lansoprazole
Lisinopril	Paroxétine	Ranitidine
Sertraline	Simvastatine	Ticlopidine

d'une augmentation du nombre de lymphocytes intraépithéliaux. Dans la colite lymphocytaire, on observe plutôt une augmentation du nombre de lymphocytes intraépithéliaux sans épaississement de la couche de collagène sous l'épithélium^{3,4,6}.

L'étiologie de la colite microscopique serait multifactorielle, mais elle demeure toujours inconnue¹⁰. L'inflammation de la muqueuse et la présence d'un nombre élevé de lymphocytes T intraépithéliaux indiquent que la colite microscopique pourrait être attribuable à une réponse immunologique anormale à des agents présents dans la lumière intestinale chez des individus prédisposés. L'implication de certains pathogènes infectieux et de leurs toxines, d'antigènes de nature alimentaire, de certains médicaments ainsi que d'une malabsorption des acides biliaires a déjà été discutée. Par ailleurs, dans le cas de la colite collagénique, un dysfonctionnement dans l'activité des myofibroblastes a également été proposé pour expliquer l'épaississement de la couche de collagène sous la membrane basale⁶. On retrouve dans le **tableau II** une liste non exhaustive des médicaments associés à la colite microscopique¹¹. À ce jour, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs de la pompe à protons sont les classes pharmacologiques pour lesquelles on dispose de davantage de données probantes¹².

Le lansoprazole est l'IPP pour lequel le plus grand nombre de cas de colite microscopique a été décrit. Toutefois, l'association entre la colite microscopique et l'exposition à d'autres IPP, tels que l'oméprazole et l'ésoméprazole, a également été soulevée, suggérant un effet de classe¹⁴. Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer l'association entre la colite microscopique et l'utilisation des IPP. Les pompes H⁺/K⁺/ATPase, cibles des IPP au niveau gastrique, seraient également présentes au niveau intestinal. L'action des IPP sur ces dernières pourrait perturber l'équilibre électrolytique et le pH local et, ainsi, affecter les réactions immunitaires au niveau de la muqueuse gastrique. De plus, une action sur des protéines autres que la pompe H⁺/K⁺/ATPase au niveau colique pourrait causer une relaxation des muscles lisses, une inhibition de la contractilité ainsi qu'une altération de la fonction des jonctions serrées entre les cellules, permettant aux agents retrouvés dans la lumière intestinale de pénétrer la *lamina propria* et de causer une réponse inflammatoire ou immunitaire. Enfin, une altération de la flore intestinale endogène par les IPP ainsi que la promotion de la multiplication de bactéries pathogènes pourraient également expliquer en partie l'association entre les IPP et la colite microscopique^{2,12,13}.

Parmi les cas de colite microscopique associée au lansoprazole qui ont été documentés, une variabilité assez importante dans le délai d'apparition des symptômes est notée, allant de quelques semaines à plusieurs années³. Toutefois, dans la majorité des cas, les symptômes sont apparus quelques semaines après le début du traitement^{7,12,13}. Capurso et coll. ont rapporté un délai d'apparition médian des symptômes de la colite

microscopique associée au lansoprazole de 21,5 jours (5 à 180 jours). Le délai d'apparition serait plus long dans les cas de colite collagénique, comparativement à ceux de colite lymphocytaire, avec un délai médian pour la colite collagénique de 60 jours et pour la colite lymphocytaire, de 29 jours. Lorsque le lansoprazole est cessé, un délai de disparition médian des symptômes de la colite microscopique de sept jours a été décrit³.

Le pronostic associé à la colite microscopique est bon. Le risque de complications, incluant le cancer colorectal et les perforations intestinales, est faible. La maladie alterne le plus souvent entre des périodes de rechute et de rémission^{6,7}.

Dans le cas de M. A.B., les diarrhées liquides sans sang ni mucus, l'inconfort abdominal et l'incontinence fécale présentés correspondent aux symptômes de la colite microscopique. Le diagnostic de colite collagénique a été posé de manière objective par l'observation de l'épaississement de la bande de collagène sous la membrane basale des biopsies du côlon. M. A.B. étant une personne âgée, il fait partie de la population plus à risque de présenter une colite microscopique, tel que décrit par les études épidémiologiques. Il ne souffre toutefois pas de maladie auto-immune pouvant l'avoir prédisposé.

À l'analyse de son profil pharmacologique, on retrouve des médicaments ayant pu contribuer ou exacerber ses diarrhées sans qu'ils soient nécessairement associés à la colite collagénique : le divalproex, le sulfonate de polystyrène sodique et le PEG 3350. M. A.B. prenait déjà ces médicaments avant son hospitalisation et l'apparition des diarrhées. L'arrêt du divalproex était peu envisageable, puisqu'il constituait la base de son traitement pour sa maladie affective bipolaire de type 1 et pour son épilepsie. Un fractionnement de la dose peut permettre une meilleure tolérance digestive, ce qui avait été fait pour ce patient dont la dose était fractionnée en trois prises. La cessation du sulfonate de polystyrène sodique et du PEG 3350 était quant à elle appropriée, mais elle n'a permis qu'une brève amélioration des symptômes sans assurer leur résolution.

Imputabilité

Deux médicaments pris par M. A.B. sont associés à la colite collagénique dans la littérature scientifique : le lansoprazole et l'acide acétylsalicylique. Une recherche extensive dans la base de données Medline n'a pas permis de trouver de rapports de cas de colite collagénique associés aux autres médicaments pris par le patient.

L'application de l'algorithme d'imputabilité de Naranjo au cas de M. A.B. permet l'obtention d'un résultat de quatre, puisque la colite collagénique a été confirmée de façon objective par l'analyse microscopique des biopsies du côlon, la chronologie d'apparition de ses symptômes est comparable à celle des cas retrouvés dans la documentation et la disparition des symptômes a été rapide après l'arrêt du lansoprazole,

tel que décrit dans la littérature médicale^{7,13}. Ce résultat permet donc de conclure à une association possible entre le lansoprazole et la colite collagénique¹⁵. Le résultat aurait été plus marqué si une nouvelle administration du médicament avait été tentée et que la réaction s'était reproduite. Une tentative de réintroduction du lansoprazole n'était pas souhaitable puisque des alternatives de traitement étaient disponibles et que celle choisie semblait bien tolérée par le patient. Au moment de la réaction, M. A.B. prenait le lansoprazole depuis six mois. Ce long délai entre l'introduction du lansoprazole et l'apparition des premiers symptômes n'exclut pas l'imputabilité possible de ce médicament, tel que décrit dans les cas rapportés dans la littérature médicale. Dans le cas de ce patient, le délai de disparition des symptômes après l'arrêt du lansoprazole n'a été que de quelques jours, ce qui est également comparable aux autres cas documentés^{7,13}.

Au moment de la réaction, M. A.B. prenait de l'acide acétylsalicylique depuis sept ans au moins. Cette prise de longue date rend guère possible une association entre ce médicament et la colite collagénique. Un arrêt de l'acide acétylsalicylique était peu envisageable, puisque ce médicament était pris en prévention secondaire de maladies cardiovasculaires. Enfin, les symptômes du patient s'étant complètement résolus alors qu'il en poursuivait toujours la prise rend également peu probable une association entre la colite collagénique et l'acide acétylsalicylique. L'application de l'algorithme d'imputabilité de Naranjo au cas de M. A.B. permet l'obtention d'un résultat de trois pour l'acide acétylsalicylique.

Traitement

Puisque le risque de complications associées à la colite microscopique est faible, l'objectif principal du traitement est l'obtention d'un soulagement satisfaisant des symptômes¹⁶. Le premier principe de traitement consiste à cesser les médicaments ainsi que les autres agents, tels que les produits laitiers, la caféine et l'alcool, pouvant exacerber ou contribuer aux diarrhées^{4,5,6}.

Par la suite, un traitement pharmacologique pourra être tenté si un soulagement adéquat n'est pas obtenu. On dispose toutefois de peu de données par rapport aux médicaments utilisés dans le traitement de la colite microscopique. Le lopéramide constitue un premier choix de traitement pour les cas légers en raison de son efficacité, de sa bonne tolérance ainsi que de son faible coût. Le sous-salicylate de bismuth est une solution de rechange au lopéramide pour les patients qui ne le tolèrent pas ou n'obtiennent pas un soulagement satisfaisant de leurs symptômes avec cet agent^{5,16}. La cholestyramine constitue également une option de traitement efficace, mais sa mauvaise tolérance fait en sorte qu'il ne s'agit pas d'un choix de première intention. Il s'agit malgré tout d'une option intéressante pour les patients chez qui une malabsorption des acides biliaires concomitante a été démontrée¹⁶. Enfin, pour les patients présentant des symptômes importants non

soulagés par les autres traitements, l'administration de corticostéroïdes peut être tentée pour induire une rémission. Le budésonide est l'agent le plus étudié pour cette indication. Son utilisation permet une amélioration significative des symptômes et de la qualité de vie⁶. Les rechutes à l'arrêt des corticostéroïdes sont toutefois fréquentes et certains patients deviennent corticodépendants^{6,16}. Pour ces derniers, l'utilisation d'agents immunosuppresseurs, tels que l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, peut être tentée¹⁶.

Dans le cas de M. A.B., la diète sans lactose d'abord tentée n'a pas entraîné un soulagement satisfaisant. L'arrêt du sulfonate de polystyrène sodique et du PEG 3350 aurait pu avoir lieu plus tôt après l'apparition des diarrhées, puisque ces médicaments pouvaient clairement exacerber les diarrhées, ce qui aurait pu causer la déshydratation du patient. Le choix en première intention du lopéramide était approprié une fois exclue toute cause infectieuse et le diagnostic de colite collagénique confirmé. Cet agent a permis un soulagement partiel des symptômes de M. A.B. C'est à la suite de la révision de son profil pharmacologique que le lansoprazole a été cessé, car il pouvait être associé à sa colite collagénique. Le lansoprazole a été remplacé par le pantoprazole, puisque le patient l'avait déjà bien toléré dans le passé et qu'il n'existe aucun rapport de cas de colite collagénique associée au pantoprazole. La ranitidine et la cimétidine étant associées à la colite microscopique dans la documentation médicale et leur efficacité étant inférieure à celle des IPP, l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs de l'histamine H₂ (anti-H₂) n'aurait, quant à elle, pas été une option intéressante pour ce patient. L'arrêt du lansoprazole, sans remplacement par un autre IPP ou un anti-H₂, aurait également pu être tenté, car l'indication d'utilisation pour M. A.B. était mal précisée. Puisque les diarrhées ont cessé, l'arrêt du lopéramide a été possible et l'utilisation d'autres agents pharmacologiques n'a pas été nécessaire.



- | | |
|------------------------------------|----------------------------|
| ■ Nombre de selles et consistance | ■ Nausées et vomissements |
| ■ Présence de sang dans les selles | ■ Douleur abdominale |
| ■ Incontinence fécale | ■ Électrolytes (Na, K, Cl) |
| ■ Fonction rénale | ■ Température corporelle |

Conclusion

Les cas de colite microscopique associée au lansoprazole ainsi qu'aux autres IPP rapportés dans la littérature médicale augmentent. Toutefois, cet effet indésirable demeure rare et il ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation du lansoprazole et des autres IPP. Dans le cas de M. A.B., une association possible entre la colite colla-

génique et la prise de lansoprazole a été déterminée. La colite microscopique d'origine médicamenteuse est un diagnostic différentiel possible chez les patients présentant des diarrhées liquides chroniques. Pour les cas dont le diagnostic a été objectivé, une revue du profil pharmacologique dans le but d'identifier et de cesser les médicaments pouvant être en cause devrait être effectuée. Enfin, l'utilisation d'un antidiarrhéique peut être recommandée afin d'obtenir un soulagement des symptômes. ■

Références

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

1. INESSS, Portrait de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments. [En ligne. Page consultée le 27 octobre 2012.] www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/ETMIS2012_Vol8_No5_IPP.pdf
2. Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA et coll. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32(9): 1124-8.
3. **Capurso G, Marignani M, Attilia F, et coll. Lansoprazole-induced microscopic colitis: An increasing problem? Results of a prospective case-series and systematic review of the literature. *Dig Liver Dis.* 2011; 43(5): 380-5.**
4. Rammer M, Kirchgatterer A, Höbling W, et coll. Lansoprazole-associated collagenous colitis: A case report. *Z Gastroenterol* 2005; 43(7): 657-60.
5. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2011; 140(4): 1155-65.
6. **Tysk C, Bohr J, Nyhlin N, et coll. Diagnosis and management of microscopic colitis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(48): 7280-8.**
7. Chande N, Driman DK. Microscopic colitis associated with lansoprazole: Report of two cases and a review of the literature. *Scand J Gastroenterol.* 2007; 42(4): 530-3.
8. Chiba M, Sugawara T, Tozawa H, et coll. Lansoprazole-associated collagenous colitis: Diffuse mucosal cloudiness mimicking ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(17): 2166-9.
9. Stoicescu A, Becheanu G, Dumbrava M, et coll. Microscopic colitis – a missed diagnosis in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Maedica* 2012; 7(1): 3-9.
10. Wilcox GM, Mattia A. Collagenous colitis associated with lansoprazole. *J Clin Gastroenterol.* 2002; 34(2): 164-6.
11. Beaugerie L, Pardi DS. Review article: Drug-induced microscopic colitis – proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22(4): 277-84.
12. Keszthelyi D, Penders J, Masclee AA, et coll. Is Microscopic Colitis a Drug-induced Disease? *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46(10): 811-22.
13. Macaigne G, Boivin JF, Simon P, et coll. Colite collagène associée à la prise de lansoprazole. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001; 25(11): 1030.
14. Wilcox GM, Mattia AR. Microscopic colitis associated with omeprazole and esomeprazole exposure. *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43 (6): 551-3.
15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(2): 239-45.
16. **Wall GC, Schirmer LL, Page MJ. Pharmacotherapy for microscopic colitis. *Pharmacotherapy* 2007; 27(3): 425-33.**

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 16 février 2016. Donne 4 UFC.

10. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A** La colite microscopique comprend la colite collagénique et la colite lymphocytaire.
- B** La colite microscopique affecte davantage les femmes et les personnes âgées.
- C** La muqueuse colique paraît toujours anormale à la coloscopie chez les patients présentant une colite microscopique.
- D** L'épaississement de la couche de collagène sous la membrane basale est caractéristique de la colite collagénique.
- E** L'augmentation du nombre de lymphocytes intraépithéliaux, sans épaississement de la couche collagénique, est caractéristique de la colite lymphocytaire.

11. Parmi les approches thérapeutiques suivantes, laquelle est considérée comme le traitement symptomatique de première intention dans la colite microscopique ?

- A** Lopéramide
- B** Sous-salicylate de bismuth
- C** Cholestyramine
- D** Budésonide
- E** Immunosuppresseurs : azathioprine ou 6-mercaptopurine

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

Exprimez votre opinion





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.

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

Stéphanie Biron, B. Pharm.

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

Garth Thomas, premier éditeur exécutif

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.

