



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

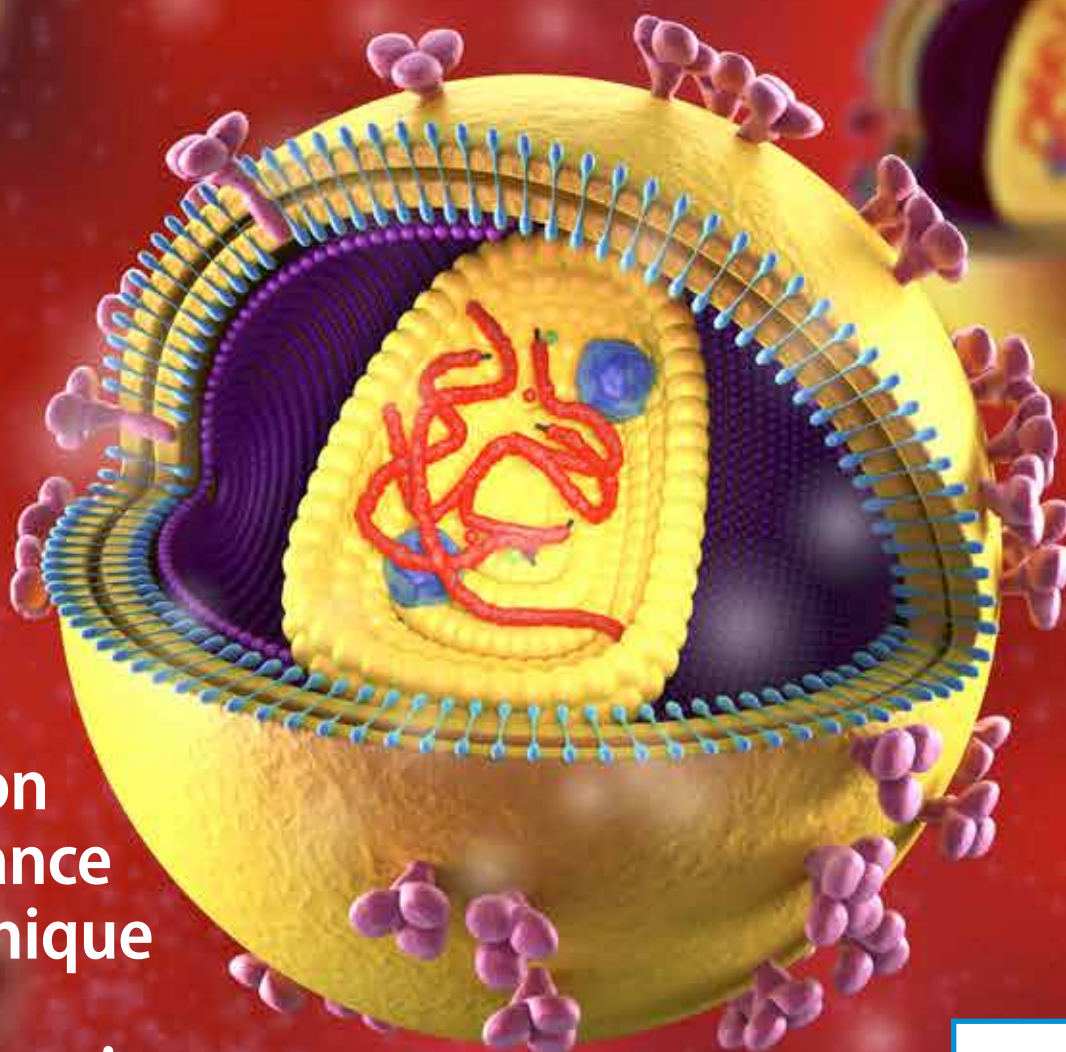
novembre 2015 | vol. 62 | n° 6

Les nouveaux traitements du VIH



Nouvelle option
pour l'insuffisance
veineuse chronique

Rhinite non allergique
associée aux bêtabloquants



4 UFC DE L'OPQ

eCortex~~x~~.ca

Éditorial

L'immuno-
coûteuse-thérapie!

À votre service sans ordonnance

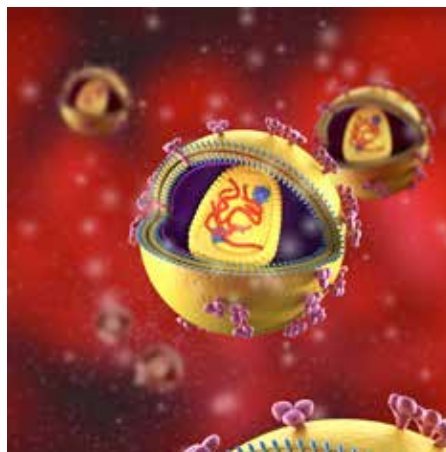
Antistax :
nouvelle option
pour l'insuffisance
veineuse chronique

Pharmacovigilance

Rhinite non
allergique associée
aux bêtabloquants

Les pages bleues

Mise à jour sur
la pharmacothérapie
du VIH



QUESTIONS DE



répondez sur

eCortex

Faites confiance à la science d'Eucerin.

Recommandez **COMPLETE REPAIR** d'Eucerin^{MD} pour reconstituer la barrière d'hydratation de la peau de vos patients souffrant de sécheresse cutanée (xérosis).



Micrographie par balayage électronique de la couche cornée



NPN 80030672

COMPLETE REPAIR D'EUCERIN mise sur une approche multidimensionnelle

Complexe d'hydratation actif	Résultats	Peau traitée avec COMPLETE REPAIR d'Eucerin
Facteurs d'hydratation naturels (FHN) ▶ Urée ▶ Acides aminés ▶ Lactate ▶ APC	Amélioration de la teneur en eau de la peau et de la fonction de barrière cutanée	
Céramide-3	Rétablissement de la barrière d'hydratation de la peau et réduction de la perte d'humidité	
Gluko Glycérol	Soutien des aquaporines et optimisation de l'hydratation dans les couches profondes de la peau	

- Hydratation rapide et durable¹
- Soin hypoallergène et non irritant





L'immuno- coûteuse-thérapie !

C'est quoi ? C'est une réflexion apportée par un collègue pharmacien de retour de la formation continue en oncologie qu'a présentée l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES) les 16 et 17 novembre derniers.

L'avenir de l'oncologie passera, semble-t-il, par l'utilisation d'une immunothérapie ciblée, possiblement coûteuse. À titre d'exemple, le pembrolizumab est indiqué dans « le traitement du mélanome non résecable ou métastatique avec évolution de la maladie à la suite d'un traitement avec l'ipilimumab et en présence d'une mutation V600 du gène BRAF, à la suite d'un traitement avec un inhibiteur du gène BRAF ou de la protéine MEK ».

Si l'oncologie n'est pas mon domaine d'expertise, elle l'est assurément pour plusieurs pharmaciens, et il est donc nécessaire qu'ils comprennent ce dont il est question. La surveillance de la pharmacothérapie doit être basée sur des connaissances appropriées, et je lève mon chapeau à ces gens qui sont aux confins des frontières du savoir en oncologie.

Là n'est pas mon propos principal, toutefois. Dans un article récent intitulé « Value-Based Cancer Care », l'auteur rapporte que l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) est muette depuis longtemps sur le coût des médicaments en oncologie, alors que le coût des traitements augmente toujours¹.

Neuman et Cohen rapportent aussi l'initiative de plusieurs sociétés savantes américaines qui commencent à utiliser le concept de « value-based care »². Cette approche a l'avantage de mettre l'accent sur les bénéfices qu'apportent un traitement médicamenteux ou d'autres interventions, plutôt que sur le fait que ce soit le seul choix possible et à coût élevé.

Comment définir la valeur d'un médicament ? Au moins une organisation, le Memorial Sloan Kettering Cancer Centre, donne des points pour l'innovation dans le choix des critères donnant de la « valeur » à un médicament. Dans nos mécanismes d'achat de médicaments au Québec, les établissements de santé se réunissent en groupes d'achat dont le seul critère du choix d'un médicament mis à contrat est son prix. Si le prix peut être le reflet de la valeur d'un produit, habituellement, les consommateurs ont plus qu'un seul critère pour faire un choix judicieux, à leurs yeux.

« Au Québec, nous ne sommes pas des parents pauvres, mais on peut penser que des décisions seront à prendre, quand on considère les coûts très élevés de certaines immuno-thérapies, des “mab-thérapies” pour des prolongations de survie pas toujours très significatives. »

Que ce soit la couleur, la forme, le goût ou le nom d'un produit, le consommateur établit plusieurs raisons avant de faire son choix définitif. Quant à nos achats de médicaments, ils ne sont pas basés sur un critère autre que leur valeur en dollars pour le moment, quoiqu'il faille se rappeler que l'INESSS permet d'ajouter certains critères au choix des médicaments inclus dans les listes provinciales.

Dans tous les cas, il est important de prendre en compte l'impact budgétaire d'un médicament, l'apport à la qualité de vie qu'il permet, la survie qu'il peut procurer, la gravité de ses effets indésirables, la facilité d'adhésion au traitement, le coût des plateformes technologiques obligatoires, s'il en est. Il faut aussi penser à la part d'innovation qui entoure ce produit, pour que cet aspect demeure en croissance, pour que les fabricants puissent continuer eux aussi à y voir un bénéfice.

Dans le même ordre d'idées, le *Disease Control Priorities* (troisième édition) a publié en novembre ses recommandations sur les interventions appropriées, un « package » si l'on veut, pour la prise en charge de du traitement du cancer dans les pays où le revenu de la population est faible ou moyen. Les budgets étant ce qu'ils sont, son approche, de type « value-based », est très intéressante. Dans ces pays, où bien souvent les personnes atteintes de cancer ne reçoivent pas de traitement et où le concept même de prévention des cancers n'existe pas, l'ajout d'interventions appropriées et ayant de la « valeur » permettrait de réduire la souffrance et les morts prématurées dans un objectif temporel réaliste.

Au Québec, nous ne sommes pas des parents pauvres, mais on peut penser que des décisions seront à prendre, quand on considère les coûts très élevés de certaines immunothérapies, des « mab-thérapies » pour des prolongations de survie pas toujours très significatives. Bien sûr, on sauve des vies. Peut-on penser, cependant, qu'offrir des traitements à 50 000 \$ à plusieurs milliers de personnes deviendra la norme ?

Je ne peux vraiment prédire ce que cela peut représenter. C'est pourquoi je trouve intéressante l'idée d'étudier les soins sur la base de leur valeur, quelle que soit la définition qu'on voudra bien attribuer à « valeur », et sur laquelle on pourra se contredire. Finalement, il faut se rappeler que ce n'est pas qu'en oncologie qu'on peut étudier les soins basés sur la valeur. D'autres champs thérapeutiques de la pharmacothérapie pourraient s'y retrouver aussi.

Je vous invite à lire ces trois articles, éclairants. Bonne lecture ! ■

Références

1. Young RC, *Value-Based Cancer Care*, NEJM 2015, [en ligne, consulté le 18 novembre 2015]
2. Neumann PJ, Cohen JT, *Measuring the Value of Prescription Drugs*, NEJM 2015, [en ligne, consulté le 18 novembre 2015]
3. Gelband H, et coll. *For the Disease Control Priorities-3 Cancer Author Group*, The Lancet, [en ligne, consulté 15 novembre 2015]

Texte rédigé par **Alexandre Mathieu**, Pharm. D., pharmacien à la pharmacie Julie Martineau et Josée Riberdy, Joliette.

Révision : Julie Martineau, B. Pharm., DESS en pharmacie communautaire, Pharmacie Josée Martineau, Josée Riberdy et pharmaciennes inc., et Nancy Desmarais, B. Pharm., DESS en pharmacie communautaire, Pharmacie J-F Martel, N. Desmarais et M. Tremblay inc.

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

Texte soumis le 28 juillet 2015.

Texte remis le 10 août 2015.

Outil de formation sur l'autotraitement et les médicaments en vente libre, cette chronique propose une démarche d'uniformisation de l'approche et du traitement des problèmes de santé pouvant être soulagés ou traités par l'automédication (incluant les nouveaux actes réservés aux pharmaciens autorisés par la Loi 41).

Responsables de cette chronique :

Nancy Desmarais, B. Pharm.

Julie Martineau, B. Pharm.

ANTISTAX

Nouvelle option pour l'insuffisance veineuse chronique

Objectifs d'apprentissage

1. Connaître les effets bénéfiques de la vigne rouge ainsi que les conseils à prodiguer sur son usage.
2. Identifier les patients pouvant bénéficier d'un traitement par la vigne rouge.
3. Conseiller le patient sur les différentes mesures non pharmacologiques à employer en présence d'insuffisance veineuse chronique.

Rappel sur l'insuffisance veineuse chronique

L'insuffisance veineuse chronique désigne habituellement un problème de retour veineux engendrant plusieurs désagréments chez le patient, dont de l'inconfort au



Présentation de la patiente

Mme HT, 64 ans, se présente à votre pharmacie afin de connaître votre opinion sur l'Antistax^{MD}, un produit nouveau au Québec. Depuis qu'elle a fait une phlébite à la jambe gauche il y a deux ans, elle a l'impression qu'elle a les jambes lourdes et douloureuses. Son médecin lui a recommandé des bas de compression, mais elle est incapable de les mettre étant donné son arthrose avancée. Elle prend du calcium, de la vitamine D, ainsi que de l'acétaminophène pour soulager les douleurs arthritiques. Elle n'a pas d'allergies et elle n'a pas essayé d'autres produits pour le moment.

niveau des membres inférieurs, de l'œdème ainsi que des changements au niveau de la peau^{1,2}.

À l'origine de ce phénomène, on trouve des désordres qui se traduisent par une hypertension veineuse, en raison d'un dommage subi par les vaisseaux sanguins ou les valves veineuses². Les cas peuvent être d'origine non thrombotique (primaire et idiopathique) ou thrombotique (secondaire)³. Lorsque le problème est secondaire à une thrombose, le phénomène peut également s'appeler « syndrome postphlébique² ». La littérature médicale sur la prévalence et l'incidence de cette pathologie varie grandement, étant donné les nombreuses différences dans les méthodes d'éva-



Facteurs de risque d'insuffisance veineuse chronique^{1,3}

Âge

Sexe (femme)

Histoire familiale de varices

Obésité

Grossesse

Phlébite

Blessure à la jambe

luation et les définitions de l'insuffisance veineuse¹. L'insuffisance veineuse chronique (IVC) serait un problème courant; en effet, environ 17 % de la population en souffre². Après un à deux ans suivant une thrombose, le tiers, voire la moitié des patients connaîtra ce syndrome (MM). Le taux d'incidence annuel serait estimé à 2,6 % chez les femmes et à 1,9 % chez les hommes².

Facteurs de risque

Les différents facteurs mettant les patients à risque de présenter une IVC sont indiqués dans le **tableau I**^{1,3}.

Les principaux facteurs de risque sont donc : âge avancé, histoire familiale de varices, obésité, antécédent de phlébite et blessure au niveau de la jambe. Le ratio femme/homme atteint d'IVC serait de 3 pour 1, mais une étude indique que les femmes ne seraient pas plus à risque que les hommes¹. Le déclenchement d'une grossesse fait également partie de ces facteurs et pourrait exacerber les symptômes. Certains facteurs environnementaux et comportementaux pourraient également être associés, par exemple, la position debout prolongée et le travail assis.

Pathophysiologie et symptômes de l'insuffisance veineuse chronique

Le rôle du système veineux périphérique consiste à entreposer le sang et à le guider pour qu'il retourne au cœur. Le bon fonctionnement de ce système dépend d'une série de valves et de pompes musculaires. Une fois que le sang a atteint les membres inférieurs, il doit voyager contre la gravité et contre la pression thoraco-abdominale afin de retourner dans la circulation centrale d'une personne en position debout¹. Le retour du sang des extrémités est alors tributaire de plusieurs facteurs⁶.

Le système veineux des extrémités inférieures est divisé en deux parties : le système superficiel et le système profond. Les veines profondes se situent entre des groupes de larges muscles dans le compartiment myofascial. Normalement, durant la contraction des muscles, la pression exercée dans le compartiment est appliquée dans les veines et permet au sang de retourner vers le cœur en passant à travers les valves veineuses⁶. Des valves bicuspidées sont installées dans ces systèmes et permettent au sang de se diriger dans la bonne direction et d'empêcher ainsi son retour¹.

Les systèmes superficiels et profonds sont connectés par les jonctions saphéno-fémorale et saphéno-poplitée, ainsi que par les veines perforées. La présence de ce passage permet de drainer le sang veineux hors de la peau et des tissus sous-cutanés. Lorsqu'une personne reste debout pendant quelques minutes, la pression hydrostatique du système veineux augmente et active les pompes musculaires (volontaires et involontaires) afin de réduire la pression⁶. En présence d'insuffisance veineuse chro-

II Signes et symptômes de l'insuffisance veineuse chronique^{1,3,4}

Jambes lourdes	Télangiectasies	Atrophie blanche
Crampes	Œdème	Ulcères veineux
Douleur	Eczéma veineux	
Fatigue	(dermatite de stase)	
Paresthésie	Hyperpigmentation	

nique, le corps a de la difficulté à réduire cette pression adéquatement. L'augmentation de la pression au niveau des veines est mal tolérée par la microcirculation⁶. Le retour veineux devient moins efficace à la suite d'une incompétence valvulaire, de la perforation d'une valve, d'une obstruction veineuse ou d'une combinaison de ces anomalies. La diminution de la contraction des muscles entourant ces veines peut également contribuer au problème (comme on le voit chez les patients blessés/immobilisés)⁶.

Une hypertension se produit alors dans les veines inférieures, surtout lorsque le patient est debout ou qu'il se déplace⁶. Le dysfonctionnement des valves situées à la jonction du système profond et superficiel fait augmenter la pression dans les veines superficielles et cause ainsi une dilatation et des varices⁶.

Le changement hémodynamique peut se propager dans la microcirculation et engendrer des microangiopathies veineuses. On assiste alors à une élongation, à une dilatation et à un épaissement des membranes, avec une augmentation de leur contenu en collagène et en fibres élastiques¹. Les dommages causés ainsi aux capillaires les rendent plus perméables et la pression engendre une accumulation de fluide dans l'espace interstitiel, accompagnée d'œdèmes¹.

L'hypertension prolongée cause l'œdème des tissus, l'inflammation, ainsi que de l'hypoxie et des symptômes¹. Les dommages aux tissus sont secondaires à l'effet des cytokines et entraînent un affaiblissement de la peau en présence de pathogènes et d'allergènes³. Des changements au niveau de la peau avec une hyperpigmentation, une fibrose des tissus sous-cutanés ainsi qu'une ulcération peuvent alors apparaître¹.

Une panoplie de signes et de symptômes se manifeste selon la gravité de l'IVC. Vous trouverez au **tableau II** les différents signes et symptômes liés à l'IVC.

Les manifestations les plus courantes de l'IVC sont les varices, l'œdème des membres inférieurs, les douleurs aux jambes, ainsi que les changements cutanés³. Les œdèmes associés à cette pathologie sont unilatéraux ou asymétriques. Dans le cas contraire, on peut plutôt penser à de l'insuffisance cardiaque, à de l'hypoalbuminurie ou à l'effet indésirable de certains médicaments, comme les bloqueurs des canaux calciques³.

Complications possibles

Tel que mentionné plus haut, l'IVC comprend un large spectre de signes, de symptômes et de niveaux de gravité. Par exemple, les varices peuvent devenir de plus en plus larges et tortuées¹. Elles sont alors à risque de provoquer des thrombophlébites superficielles. Les œdèmes débutent dans la région périmalleolaire et se déplacent sur la jambe en fonction de l'accumulation de fluide. Ceci peut engendrer un inconfort,

une douleur et l'impression d'avoir les jambes lourdes¹. À long terme, une obstruction du système veineux profond peut se produire et causer une claudication ou des crampes intenses au niveau des jambes. Les patients sont alors de plus en plus susceptibles de souffrir de cellulite ou d'un ulcère de la jambe. Un retard dans la guérison des plaies peut avoir lieu.

Les varices, bien qu'elles semblent « bénignes », ont un impact considérable sur la vie des patients. Les conséquences de type cosmétique peuvent nuire à leur qualité de vie. Les conséquences plus graves, comme les ulcères, auraient une prévalence d'environ 0,3 %¹. Le pronostic de ces ulcères est habituellement mauvais, plus de 50 % d'entre eux peuvent nécessiter une thérapie durant plus d'un an et être source d'absentéisme au travail¹. Il en coûterait ainsi 1 milliard \$ chaque année aux États-Unis pour traiter ce problème¹.

Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques

Le traitement initial habituel de l'IVC consiste en des mesures traditionnelles pour réduire les symptômes et prévenir les complications secondaires. L'élévation des jambes trois fois par jour pendant au moins 30 minutes est conseillée afin de minimiser l'œdème et de réduire la pression intra-abdominale². L'utilisation de bas de compression est également utile. Le port de bas de 30 à 40 mm Hg permettrait d'améliorer les symptômes de douleur, d'enflure et de pigmentation, ainsi que la qualité de vie du patient. Chez les patients avec ulcères, les bas favorisent la guérison et contribuent à prévenir l'apparition de nouveaux ulcères. Les bas de 20 à 30 mm Hg conviennent aux patients avec un score CEAP de 2 à 3 et les bas de 30 à 40 mm Hg, à ceux dont le score varie entre 4 et 6. Les bas avec une pression de 40 à 50 mm Hg sont indiqués pour ceux qui ont des ulcères récurrents¹. Cependant, de nombreux patients peuvent avoir de la difficulté à utiliser les bas (en présence d'arthrose ou d'obésité par exemple³).

L'exercice est également important dans tous ces cas. Il permet de réhabiliter les pompes musculaires et d'améliorer les symptômes de l'IVC¹. En cas d'échec ou d'insatisfaction du patient face à ces mesures, il existe d'autres traitements, mais ils dépendent du type d'atteinte¹. Pour les cas plus graves ou particuliers, on a recours aux traitements chirurgicaux¹.

Peu de produits se sont montrés efficaces pour soulager ces symptômes. La pentoxifylline (Trental) est utilisée occasionnellement, mais son efficacité est variable et les bénéfices observés sont habituellement faibles³. Les flavonoïdes ont aussi été étudiés. Ils auraient des propriétés vénoactives. Utilisés surtout en Europe, ils auraient

pour mécanisme d'action d'améliorer le tonus veineux et la perméabilité capillaire (mécanisme inconnu). Les flavonoïdes affecteraient ainsi les leucocytes et l'endothélium en modifiant le degré d'inflammation et en réduisant l'œdème¹.

Antistax

Peu de médicaments ont démontré leur efficacité pour traiter les symptômes subjectifs d'insuffisance veineuse chronique (jambes enflées, douleurs, jambes lourdes)⁷. L'efficacité de cette plante serait attribuée à la présence de divers flavonols (quercétine glucoside, kaempférol glucoside et quercétine glucuronide)⁷.

Les comprimés d'Antistax Forte^{MD} contiennent 360 mg d'extrait sec de feuilles de vigne rouge (*Vitis vinifera L., folium*). Le fabricant indique que le produit « renforce et protège (les) parois veineuses de l'intérieur, réduit la formation d'œdèmes, diminue la sensation de lourdeur et les douleurs ».

La vigne rouge est originaire d'Afrique et du sud-ouest de l'Europe. Elle est utilisée depuis de nombreuses années, surtout en Europe, pour les symptômes associés à l'insuffisance veineuse chronique⁵. Les effets bénéfiques des feuilles de vigne sont reconnus depuis des siècles (on les a découverts sur d'anciens papyrus égyptiens ainsi que dans les écrits d'Hippocrate quatre à cinq siècles avant J.-C.). Chez les vignerons, en France, on ramassait les feuilles de vigne rouge afin d'en faire des infusions et des pâtes. On utilisait ces préparations pour traiter les jambes douloureuses et enflées⁵.

Le mécanisme d'action par lequel cette plante exerce ses effets bénéfiques n'a pas été complètement élucidé. On suppose que la présence de procyanidines et de flavonoïdes aurait un effet protecteur au niveau des veines⁵. On l'utilise pour le traitement et la prévention de l'insuffisance veineuse chronique (ainsi que pour certains troubles de fragilité capillaire, dont les ecchymoses et les pétéchies) dans plusieurs pays d'Europe depuis au moins 30 ans⁵.

Le fabricant recommande une posologie de 1 à 2 comprimés d'Antistax 1 fois par jour le matin avant le petit-déjeuner et durant 12 semaines (trois mois)⁵.

Efficacité

Plusieurs études ont permis d'évaluer l'efficacité de ce produit. Dans une première étude randomisée, contrôlée, menée sur 248 patients (atteints d'un CEAP de grade 3-4a), ces derniers recevaient deux comprimés de 360 mg d'Antistax une fois par jour durant 12 semaines⁷. Les investigateurs ont évalué le changement de volume des membres inférieurs ainsi que les symptômes d'IVC grâce à une échelle visuelle analogue. L'extrait de vigne rouge a permis de diminuer le volume des membres infé-



Résolution du cas clinique

Résolution du cas clinique

Vous recommandez à Mme HT de prendre de l'Antistax pendant deux semaines, puis de vérifier s'il y a amélioration des symptômes. Dans le cas où elle ressent un bienfait, cette prise peut se poursuivre pendant 10 autres semaines. Vous lui en expliquez la posologie, les effets indésirables possibles, et vous insistez sur la surveillance des symptômes de thrombose.

rieurs de 27,1 g, comparativement à 7,2 g chez les patients sous placebo (résultat statistiquement significatif). Bien que ces chiffres semblent peu significatifs, il convient de préciser qu'un faible volume des membres inférieurs (en moyenne 220 g) est modifiable étant donné la présence des os, du gras et des muscles. La diminution du volume est donc non négligeable. Le produit a amélioré les symptômes d'IVC (sensation de tension dans les jambes, impression de jambes lourdes et douleurs dans les jambes). Cependant, seul le symptôme de « douleur dans les jambes » a diminué de manière statistiquement significative avec l'Antistax ($p = 0,047$). Les patients jugeaient que les résultats étaient bons ou satisfaisants à 71 % (54 % pour le placebo) (résultat non statistiquement significatif). Les patients qui avaient des problèmes de santé et subissaient des traitements pouvant influencer sur les résultats étaient exclus (insuffisance cardiaque décompensée, œdème non veineux, maladie artérielle périphérique, phlébite aiguë, thrombose, insuffisance rénale, traitement vénoactif durant les quatre dernières semaines, thérapie de compression ou bas de support durant les deux dernières semaines, chirurgie veineuse ou sclérothérapie).

Dans une autre étude randomisée contrôlée, 260 patients ont été assignés à 360 mg ou 720 mg d'extrait de vigne rouge, ou au placebo pendant 12 semaines. On a constaté une diminution statistiquement significative du volume des membres inférieurs après 12 semaines : -75,9 g (95 % CI: -106,1 à -45,8 g) et -99,9 g (95 % CI:



Conseils aux patients

Méthode d'utilisation

- Prendre 1 à 2 comprimés d'Antistax 1 fois par jour le matin avant le petit-déjeuner, durant 12 semaines (3 mois).
- Si une thrombophlébite est suspectée (œdème, chaleur, douleur et inconfort inhabituel au niveau d'une jambe), ne pas prendre le produit; le patient devrait être adressé au médecin.
- Si le patient ne connaît aucune amélioration après deux semaines à la suite de l'instauration du traitement, le produit devrait être cessé et le patient devrait être adressé au médecin.
- Le produit ne remplace pas les bas de compression, le patient devrait continuer de les utiliser.

-130,3 à -69,6 g) chez les groupes recevant 360 mg et 720 mg respectivement. Une amélioration des symptômes d'IVC était également perçue par les patients après six semaines, et ce, dans tous les groupes, mais seulement chez ceux recevant le traitement actif à la semaine 12⁸.

Plusieurs autres études (randomisées et observationnelles) ont été effectuées avec l'extrait de vigne rouge AS195 qu'on retrouve dans l'Antistax^{8,10,11}. Certaines d'entre elles démontrent une diminution de l'œdème au niveau des jambes ainsi qu'une amélioration des symptômes d'insuffisance veineuse, alors que d'autres obtiennent des résultats négatifs (certaines n'ont jamais été publiées par Boehringer Ingelheim)⁵.

Innocuité

Les études citées plus haut ont évalué l'innocuité du produit. En général, il est bien toléré. Les effets indésirables rapportés étaient légers et temporaires. On a noté de la constipation, des épisodes de nausées et de dermatite, des maux de tête, un amincissement des cheveux ainsi que de l'urticaire^{5,7}. L'effet le plus sérieux a été un rash érythémateux, dans certains cas. Le recul que l'on a avec ce produit semble acceptable et son innocuité ne semble pas être un problème. Ses bénéfices sont discutables étant donné les résultats qui varient d'une étude à l'autre, mais le risque associé est faible.

Aucune interaction pharmacodynamique n'aurait été détectée avec des extraits complets de vigne rouge ou avec certains constituants isolés⁵. Le fabricant précise dans la monographie que les interactions n'auraient pas été étudiées. La vigne rouge pourrait, selon certaines références, interagir avec les médicaments antiplaquettaires et anticoagulants¹². Elle pourrait également être un inducteur du cytochrome 1A2; il faudrait alors faire attention aux substrats de cette voie (clozapine, olanzapine, fluvoxamine, etc.)¹².

Ce produit ne devrait pas être utilisé chez les femmes enceintes ou qui allaitent étant donné l'absence de données. La compagnie n'a pas de données non plus pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Conclusion

L'Antistax pourrait être considéré comme un traitement en vente libre intéressant chez les patients souffrant des symptômes d'insuffisance veineuse chronique. Les résultats des diverses études varient, mais une amélioration de certains symptômes était présente dans la majorité des cas. Cependant, d'autres études seraient requises afin de comparer son efficacité avec les traitements plus classiques (bas de compression par exemple). ■

Références

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

1. **Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2014 Jul 22; 130(4): 333-46.**
2. Douketis JD. Chronic Venous Insufficiency and Postphlebotic Syndrome. In: Merck Manual 2014. [En ligne. Page consultée le 10 juillet 2015.] <http://www.merckmanuals.com/professional/cardiovascular-disorders/peripheral-venous-disorders/chronic-venous-insufficiency-and-postphlebotic-syndrome>
3. **Raju S, Neglén P. Clinical practice. Chronic venous insufficiency and varicose veins. *N Engl J Med*. 2009 May 28; 360(22): 2319-27.**
4. Eklöf, Bo, et coll. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *Journal of Vascular Surgery*, vol. 40, n° 6, 1248-52.
5. **European Medicines Agency. Assessment Report on *Vitis vinifera* L., folium. 2010 July 15. [En ligne. Page consultée le 12 juillet 2015.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/01/WC500100390.pdf**
6. Chwała M, Szczeklik W, Szczeklik M, Aleksiejew-Kleszczyński T, Jagielska-Chwała M. Varicose veins of lower extremities, hemodynamics and treatment methods. *Adv Clin Exp Med*. 2015 Jan-Feb; 24(1): 5-14.
7. **Efficacy and Tolerability of a Red-vine-leaf Extract in Patients Suffering from Chronic Venous Insufficiency - Results of a Double-blind Placebo-controlled Study.**
8. Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U, Vix JM, Peil H, Petrini O, van Toor BS, de Mey C. Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (*Folia vitis viniferae*) in chronic venous insufficiency (stages I-II). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arzneimittelforschung*. 2000 Feb; 50(2): 109-17.
9. Schaefer E, Peil H, Ambrosetti L, Petrini O. Oedema protective properties of the red vine leaf extract AS 195 (*Folia vitis viniferae*) in the treatment of chronic venous insufficiency. A 6-week observational clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2003; 53(4): 243-6.
10. Monsieur R, Van Snick G. Action de l'extrait de feuilles de vigne rouge AS 195 dans l'insuffisance veineuse chronique. *Praxis* 2006; 95: 187-90.
11. Kalus U, Koscielny J, Grigorov A, Schaefer E, Peil H, Kiesewetter H. Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red vine leaves AS 195: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Drugs R D*. 2004; 5(2): 63-71.
12. Grape. In: *Natural Medicines Comprehensive Database*. Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty. [En ligne. Page consultée le 14 juillet 2015.] <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/PrintVersion.aspx?id=472&AspxAutoDetectCookieSupport=1>

1. Parmi les énoncés suivants au sujet de l'Antistax, lequel est faux ?

- A. Le mécanisme d'action n'est pas bien connu.
- B. Les interactions ont été bien étudiées et documentées.
- C. La posologie usuelle recommandée est de 360 à 720 mg 1 fois par jour avant le petit-déjeuner.
- D. Les patients peuvent ressentir une amélioration après deux semaines d'utilisation.

2. Parmi les énoncés suivants au sujet de l'insuffisance veineuse chronique, lequel est faux ?

- A. Une histoire familiale de varices, une grossesse et une phlébite sont des facteurs de risque d'insuffisance veineuse chronique.
- B. Un œdème des membres inférieurs bilatéral est habituellement retrouvé chez les patients souffrant de ce problème.
- C. Environ 17 % de la population souffrirait d'IVC.
- D. Les jambes lourdes, les crampes, l'œdème et l'eczéma veineux sont des signes et des symptômes classiques de l'IVC.

Texte rédigé par **Danielle Desroches**, B. Pharm. M. Sc., et **Jean-François Provencher**, étudiant au Pharm. D., étudiant en pharmacie à la pharmacie Danielle Desroches.

Texte révisé par Ryoko Harada, B. Pharm., M. Sc., Pharm. D.

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

Texte original soumis le 15 octobre 2015.

Texte final remis le 12 novembre 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.

Mise à jour sur la pharmacothérapie du VIH

Objectifs d'apprentissage

1. Discuter des traitements antirétroviraux disponibles depuis 2010, incluant leur pharmacocinétique et leurs effets indésirables.
2. Discuter des nouvelles lignes directrices québécoises et des facteurs impliqués dans le choix d'une association de traitement antirétroviral.
3. Mettre au point des outils cliniques afin de prendre en charge une clientèle atteinte du VIH.

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une maladie relativement récente. Le premier cas de VIH a été diagnostiqué en Amérique du Nord en 1981¹. Ce domaine de recherche est extrêmement dynamique et il existe maintenant 25 antirétroviraux approuvés au Canada, qui se répartissent en six classes de médicaments en fonction de leur mécanisme d'action. Chaque classe a des propriétés uniques et un potentiel variable d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Les nouveaux traitements antirétroviraux élargissent l'arsenal thérapeutique, ce qui a pour effet d'améliorer la survie des patients. À la thérapie



**Présentation
du cas clinique**
1/4

M. Untel se présente avec une ordonnance de pantoprazole. Après vérification de son dossier pharmacothérapeutique, vous constatez qu'il y a interaction avec le Complera^{MD} qu'il reçoit depuis six mois. Vous discutez de ses problèmes gastriques. Il vous mentionne que ces problèmes sont récents et consécutifs à des voyages d'affaires à l'étranger où les repas étaient copieux et accompagnés d'alcool. Il ressent les symptômes sous forme de brûlures d'estomac deux ou trois fois par semaine. Que faites-vous ?

antirétrovirale (TAR) et au traitement des comorbidités qui nous étaient familiers s'ajoute aujourd'hui la prise en compte du vieillissement, ce qui a pour effet d'ajouter d'autres médicaments. Cette polypharmacie rend parfois complexe la gestion de la pharmacothérapie médicamenteuse des patients atteints du VIH. Le présent article a pour objectif de faire une revue de la pharmacothérapie antirétrovirale et une mise à jour de l'article portant sur le sujet publié dans la chronique « Les pages bleues », en 2010².

Épidémiologie

En 2011, on estimait à 71 300 le nombre de Canadiens infectés par le VIH, dont 19 300 au Québec³. Les hommes représentaient 76,7 % des cas et les femmes, 23,3 %⁴. Parmi ces 71 300 cas, on estime qu'environ une personne porteuse du VIH sur quatre l'ignorait⁴.

Au Québec, ce sont 358 nouveaux cas de VIH qui ont été enregistrés par l'INSPQ en 2013, ce qui montre une transmission toujours active, nécessitant encore des efforts de prévention⁵. La majorité de ces nouveaux diagnostics concernait des personnes âgées de 25 à 49 ans (63,1 %)⁵. Parmi les groupes de personnes atteintes, on retrouvait des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) (53,5 %), des immigrants issus de pays où le VIH est endémique (23,5 %), des hétérosexuels (11,4 %) et des utilisateurs de drogues injectables (UDI) (5,9 %)⁵. L'ensemble des cas de VIH étant distribué inégalement dans la province, c'est à Montréal qu'on retrouve près des deux tiers des cas (63,3 %)⁵.

Physiopathologie et principes de traitement

Le VIH est un rétrovirus qui infecte les cellules immunitaires exprimant la molécule CD4 à leur surface : principalement les lymphocytes T CD4+, coordinateurs essentiels du système immunitaire. À partir de son matériel génétique et par réplication, le virus se reproduit dans ces cellules et forme des réservoirs de virus dormants.

L'atteinte graduelle des lymphocytes T CD4+ par le VIH affaiblit le système immunitaire qui ne peut plus alors combattre les infections opportunistes. Sans

traitement, l'infection due au VIH évolue vers le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) après environ 10 ans, délai qui varie d'une personne à l'autre. Selon la définition par le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) des États-Unis, un patient séropositif est atteint du sida quand son taux de CD4 passe sous le seuil de 200 cellules/mm³ ou que son pourcentage de lymphocytes T CD4⁺ est inférieur à 14 %, ou lors de l'apparition de certaines maladies définissant le sida (lymphome de Burkitt, forme invasive du cancer du col de l'utérus, etc.) ou infections opportunistes (pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, maladie de Kaposi, toxoplasmose cérébrale, etc.)⁶.

À ce jour, aucune TAR ne peut éradiquer le virus, mais le but est de supprimer la réplication virale afin d'obtenir une charge virale indétectable (inférieure à 40 ou 50 copies/mL).

Une charge virale indétectable permet d'améliorer la fonction immunitaire, de retarder la progression de la maladie, de diminuer le risque de résistance du virus, de réduire le risque de transmission afin d'éviter la propagation du virus dans la population générale. Au Québec, dans 5 % à 10 % des cas de transmission du VIH, les sujets sont infectés par un virus résistant^{7,8}.

Deux paramètres biologiques sont utilisés pour vérifier l'efficacité du traitement antirétroviral. La charge virale, qui est plutôt un indicateur de la réponse à la TAR, et la numération des CD4, qui permet d'évaluer le niveau d'atteinte du système immunitaire. Généralement, la TAR devrait diminuer la charge virale d'un log (10 fois) après 2 à 8 semaines de traitement et la rendre graduellement indétectable après 16 à 24 semaines⁹. Après ce délai, si la charge virale est toujours détectable, une modification du traitement devrait être envisagée. Même si le taux de CD4 reste élevé (> 500 cellules/mm³), la présence d'une virémie élevée augmente le risque de cancer et de maladies cardiovasculaires, rénales, hépatiques et neurologiques¹⁰.

Prévention de la transmission

Face à l'impossibilité d'éradiquer le VIH après la transmission, le meilleur moyen de combattre l'infection est la prévention. Avant tout, il faut rappeler que le condom reste la protection la plus simple et la plus fiable lors de rapports sexuels. Une TAR efficace conduisant à une charge virale indétectable peut aussi être considérée comme un moyen de prévention de la transmission, avec un taux de succès de plus de 96 % chez les couples hétérosexuels¹¹. De plus, deux approches de traitement préventif sont maintenant possibles pour réduire le risque de transmission du



Cas clinique (suite) 2/4

Après avoir obtenu le consentement du patient, vous téléphonez à son médecin et lui suggérez d'opter pour un AntiH2, soit la ranitidine. Le médecin accepte de modifier l'ordonnance en faveur de la ranitidine 300 mg par voie orale die durant quatre à huit semaines. Vous expliquez au patient les mesures non pharmacologiques et lui suggérez de prendre de la ranitidine 4 heures après ou 12 heures avant le Complera^{MD}. Vous l'informez qu'après quatre semaines un arrêt de l'AntiH2 pourrait être tenté. Vous convenez d'un suivi dans deux semaines.

VIH pour le patient séronégatif qui en fait la demande. Lorsque la thérapie antirétrovirale est prise avant le contact à risque de transmission, il s'agit d'une prophylaxie préexposition au VIH (PreP). Tandis que si la thérapie antirétrovirale est prise après le contact à risque de transmission, il s'agit d'une prophylaxie postexposition au VIH (PPE).

Prophylaxie préexposition au VIH (PreP)

La PreP permet à une personne séronégative de réduire, grâce à la prise d'une TAR, son risque d'être infectée par le VIH. La PreP n'est pas encore approuvée au Canada, mais elle l'est déjà aux États-Unis^{12,13}. Au Québec, plusieurs médecins spécialisés ont déjà commencé à la prescrire puisque plusieurs études en ont démontré l'efficacité.

La PreP s'est avérée efficace chez les HARSAH ayant des relations anales non protégées avec des partenaires inconnus ou séropositifs et chez les couples sérodiscordants, lorsque le partenaire séropositif présente une charge virale détectable¹³. Toutefois, pour éviter de développer une résistance, il faut s'assurer que le patient est séronégatif avant de commencer la PreP. Selon le patient, la prise régulière ou sur demande peut être envisagée.

Prise en continu

Les personnes à risque doivent commencer la TAR avant l'exposition au VIH et la poursuivre régulièrement ensuite. Dans les études iPrex et The Partners, le ténofovir/emtricitabine (Truvada^{MD}), pris à raison d'un comprimé une fois par jour, a été utilisé comme PreP et a permis de diminuer le risque relatif d'infection par le VIH de 86 % à 92 % chez les patients ayant une bonne observance^{14,15}.

Prise sur demande

Actuellement, les lignes directrices américaines ne recommandent pas la prise sur demande ou occasionnelle du ténofovir/emtricitabine (Truvada^{MD}) comme PreP. Le schéma posologique préconisé dans l'étude ipergay est de deux comprimés de



Risque de transmission du VIH à la suite de diverses expositions à une personne infectée par le VIH¹⁷

Type d'exposition	Risque	Recommandation de traiter
Relation orale insertive	0,005 %	Non
Relation orale réceptive	0,01 %	À considérer
Relation vaginale insertive	0,05 %	Oui
Relation vaginale réceptive	0,1 %	Oui
Relation anale insertive	0,065 %	Oui
Relation anale réceptive	0,5 %	Oui
Partage de matériel d'injection	0,67 %	Oui
Morsure humaine	Rare	Oui*
Contact sexuel femme-femme	Rare	À considérer
Exposition à du sang sur une muqueuse ou une peau non saine	Rare	Oui
Piqûre sur une aiguille à la traîne	Non documenté	Non**

* En cas de présence de sang dans la salive et bris de peau.

** Exceptions : piqûre avec une seringue contenant du sang frais, environnement où existe la probabilité de transmission du VIH (p. ex., lieux fréquentés par des utilisateurs de drogues injectables).

ténofovir/emtricitabine (Truvada^{MD}) dans les 24 heures précédant la relation sexuelle (au plus tôt 24 heures et pas moins de deux heures avant), suivis d'un comprimé 24 et 48 heures plus tard, pour un total de quatre comprimés pour un rapport sexuel¹⁶. La PreP sur demande a permis de réduire de 86 % la transmission du VIH lors d'activités sexuelles à risque élevé entre hommes¹⁶. Toutefois, l'efficacité de cette méthode était moindre chez les hommes ayant des rapports sexuels moins fréquents¹⁶.

Prophylaxie postexposition au VIH (PPE)

La PPE est une TAR dispensée à une personne séronégative ayant eu un contact avec des sécrétions infectées par le virus du VIH^{17,18}. Toutefois, toutes les situations de contact avec des sécrétions infectées par le VIH ne sont pas susceptibles de devenir infectieuses (**Tableau I**). Principalement, la PPE est recommandée lors d'une situation d'échange de seringues contaminées, lors de rapports sexuels non protégés, incluant les relations orales réceptives avec éjaculation, avec un individu infecté par le VIH ou appartenant à un groupe à risque (HARSAH, UDI, provenant de zones endémiques). De plus, une PPE est indiquée si la personne source présente des symptômes de primo-infection, moment où la charge virale est très élevée et où les risques

de transmission le sont donc aussi¹⁷. Généralement, les tests de dépistage deviennent positifs entre 4 et 12 semaines après la transmission¹⁹. La TAR peut être adaptée, selon le statut virologique et la présence de résistance chez la personne source, quand ces informations sont connues.

Afin d'éviter la propagation, le traitement devrait commencer le plus tôt possible et jusqu'à un maximum de 72 heures après le contact avec la personne source. Après cette période, la PPE n'est plus indiquée^{17,18}. L'association officiellement préconisée au Québec est celle de la lamivudine/zidovudine (Combivir^{MD}) ou du ténofovir/emtricitabine (Truvada^{MD}), associé au lopinavir/ritonavir (Kaletra^{MD}) durant une période de 28 jours¹⁷. Mais, en pratique, à cause des effets indésirables, notamment gastro-intestinaux, et des interactions médicamenteuses, l'association la plus fréquemment utilisée aujourd'hui est celle du ténofovir/emtricitabine (Truvada^{MD}), associé au raltégravir (Isentress^{MD})²⁰. Lorsque la présence d'une résistance au raltégravir est identifiable chez la personne-source atteinte du VIH, l'association darunavir/ritonavir (Prezista^{MD} + Norvir^{MD}) peut être utilisée en remplacement du raltégravir. Elle cause moins d'effets gastro-intestinaux que le lopinavir/ritonavir (Kaletra^{MD}) et la prise unique quotidienne facilite l'observance^{20,21}.

Il est important d'aviser les patients que certains effets indésirables peuvent survenir lors de la prise de la PPE, ce qui rend l'utilisation d'antiémétiques ou d'antidiarrhéiques parfois nécessaire chez certains patients. Enfin, des études montrent que l'observance de la PPE est souvent insuffisante^{18,22}. Le suivi du pharmacien est d'autant plus important.

Quand commencer la thérapie antirétrovirale (TAR) ?

Le moment optimal pour commencer la TAR a longtemps été sujet à débat. En effet, la quantité limitée d'études sur le traitement précoce de la maladie, la peur que se développent des résistances à long terme, réduisant ainsi les options de traitement, et la toxicité des médicaments disponibles ont porté les cliniciens à repousser le début du traitement selon différents critères : titrage des CD4, apparition d'infections opportunistes, patient à haut risque de transmettre l'infection, etc^{9,10}. L'arrivée de traitements moins toxiques et plus efficaces, ainsi que la publication de certaines études ont cependant mené à des changements dans les recommandations de certaines lignes directrices. En effet, les lignes directrices québécoises et américaines mentionnent qu'une TAR peut être offerte lors de la primo-infection^{9,10}. De plus, les lignes directrices américaines suggèrent également la TAR chez tous les patients, sans tenir compte de leur niveau de CD4+. Chez ceux avec des

II

Classes d'antirétroviraux

INTI Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		INNTI Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		IP Inhibiteurs de la protéase		IE Inhibiteurs de fusion		INI Inhibiteurs de l'intégrase	
Nom générique	Nom commercial	Nom générique	Nom commercial	Nom générique	Nom commercial	Nom générique	Nom commercial	Nom générique	Nom commercial
Abacavir (ABC)	Ziagen ^{MD}	Delavirdine (DLV)	Rescriptor ^{MD}	Atazanavir (ATV)	Reyataz ^{MD}	Enfuvirtide (T20)	Fuzeon ^{MD}	Dolutégravir (DTG)	Tivicay ^{MD}
Didanosine (ddi)	Videx ^{MD}	Éfavirenz (EFV)	Sustiva ^{MD}	Darunavir (DRV)	Prezista ^{MD}			Elvitégravir/cobicistat (EVG/c**)	Stribild ^{MD} (contient aussi TDF+FTC)
Emtricitabine (FTC)		Névirapine (NVP)	Viramune ^{MD}	Darunavir/cobicistat (DRV/c**)	Prezcobix ^{MD}			Raltégravir (RAL)	Isentress ^{MD}
Lamivudine (3TC)	3TC ^{MD}	Étravirine (ETR)	Intelence ^{MD}	Fosamprénavir (FPV)	Telzir ^{MD}			Cabotégravir (GSK-744)*	
Stavudine (d4T)	Zerit ^{MD}	Rilpivirine (RPV)	Edurant ^{MD}	Indinavir (IDV)	Crixivan ^{MD}				
Zidovudine (AZT)	Retrovir ^{MD}	Doravirine*		Lopinavir/ritonavir(LPV/r**)	Kaletra ^{MD}				
				Nelfinavir (NFV)	Viracept ^{MD}				
Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse				Ritonavir (RTV ou r)	Norvir ^{MD}	Antagonistes du corécepteur CCR5			
				Saquinavir (SQV)	Invirase ^{MD}				
				Tipranavir (TPV)	Aptivus ^{MD}				
Nom générique	Nom commercial					Nom générique	Nom commercial		
Fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)	Viread ^{MD}					Maraviroc (MVC)	Celsentri ^{MD}		
Ténofovir alafénamide fumarate (TAF)*									

Associations d'antirétroviraux actuellement disponibles :
Atripla^{MD} (TDF/FTC/EFV), Combivir^{MD} (AZT/3TC), Complera^{MD} (RPV/TDF/FTC), Kaletra^{MD} (LPV/r**), Kivexa^{MD} (ABC/3TC), Prezcobix^{MD} (DRV/c**), Stribild^{MD} (EVG/c**/TDF/FTC), Triumeq^{MD} (DTG/ABC/3TC), Trizivir^{MD} (ABC/AZT/3TC), Truvada^{MD} (TDF/FTC)

* Médicament utilisé en recherche au Québec.
** Cobicistat (c) et ritonavir (r) utilisés comme agents de potentialisation dans ces associations.

CD4+ > 500 cellules/mm³ sans indication impérative de traitement, cette recommandation est cependant de niveau BIII (recommandation de force modérée basée sur des opinions d'experts).

Toutefois, les essais START et TEMPRANO, deux études randomisées, contrôlées, publiées en juillet 2015, ont fourni des données de qualité permettant de confirmer cette dernière recommandation^{23,24}. Ainsi, un avis a été émis par les National Institutes of Health (NIH), aux États-Unis, afin de recommander une TAR pour tous les patients adultes et adolescents, sans égard à leur taux sérique de CD4+, passant d'un niveau BIII à AI, soit une recommandation forte basée sur des résultats d'études randomisées contrôlées²⁵. La mise à jour de la ligne directrice qui a été publiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en septembre 2015 suit la même recommandation²⁶.

Raisons potentielles de retarder la TAR

Malgré l'engouement que peuvent susciter les nouvelles recommandations des lignes directrices américaines, il faut considérer que certaines situations pourraient justifier un délai avant l'administration d'une TAR. Afin d'en tirer pleinement profit et d'éviter le développement de résistances, l'observance de la TAR doit être excellente^{9,10,27,28}. Le patient doit donc être prêt à s'engager et présenter les conditions favorables à l'adhésion au traitement. Dans le cas contraire, il peut être judicieux de décider, en collaboration avec le patient, de retarder la TAR de quelque temps, afin de corriger une situation à haut risque d'inobservance (problèmes aigus de toxicomanie, problèmes psychosociaux importants, etc.).

Traitements pharmacologiques

Que ce soit sous de nouvelles formes posologiques d'anciennes molécules ou de nouveaux médicaments disponibles s'ajoutant à l'arsenal thérapeutique (**Tableau II**), l'arrivée de plusieurs nouveaux produits sur le marché a significativement transformé les options de traitement depuis les cinq dernières années.

Nouvelles formes pharmaceutiques depuis 2010

En 2012, la névirapine en formule à longue durée d'action (Viramune XR^{MD}) est apparue sur le marché canadien. Les comprimés de 400 mg permettent donc une administration uniquotidienne plutôt que biquotidienne. La formule à longue durée d'action n'étant pas sécable, les comprimés à libération immédiate doivent être utili-

sés durant les 14 premiers jours de traitement pendant lesquels on utilisera une dose de 200 mg une fois par jour, afin de réduire le risque d'éruptions cutanées²⁹.

Les comprimés de darunavir (Prezista^{MD}) à 800 mg sont venus peu à peu remplacer ceux de 400 mg administrés depuis 2013, permettant ainsi de réduire quelque peu le fardeau posologique associé à la TAR. Le darunavir doit toujours être utilisé avec un agent potentialisateur, soit le ritonavir (Norvir^{MD}) ou le cobicistat. Les patients qui reçoivent une dose unique quotidienne de 800 mg de darunavir doivent prendre un comprimé de ritonavir 100 mg au même moment ou utiliser l'association de darunavir 800 mg et cobicistat 150 mg (Prezcobix^{MD})⁴⁴. Aucune coformulation combinant le darunavir 600 mg et un potentialisateur n'est disponible pour le moment. Les patients recevant cette dose deux fois par jour sont donc contraints d'utiliser du ritonavir deux fois par jour en même temps que le darunavir. Le cobicistat n'est pas disponible seul pour le moment.

Nouvelles molécules

Les nouveaux antirétroviraux sont tous offerts sous forme combinée : un comprimé associant trois médicaments ou plus, permettant la prise d'une TAR complète en un seul comprimé par jour. Lorsque, au contraire, une formulation ne contenant qu'un ingrédient actif est utilisée, elle doit toujours être combinée à d'autres antirétroviraux.

Rilpivirine

La rilpivirine (RPV) est un nouveau médicament qui vient s'ajouter à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Elle est disponible en comprimés de 25 mg (Edurant^{MD}) et à la même teneur, au sein d'une association à dose fixe de rilpivirine/ténofovir/emtricitabine (Complera^{MD})^{30,31}. Dans les deux cas, le médicament s'administre une fois par jour avec un repas d'au moins 390 kcal, incluant 12 g de gras, afin d'améliorer son absorption. Il a été démontré que la prise d'une boisson nutritive riche en protéines, à la place du repas, réduit de 50 % l'absorption de la RPV³⁰.

La RPV s'est avérée aussi efficace et mieux tolérée que l'éfavirenz, mais elle doit être évitée chez les patients ayant une virémie de plus de 100 000 copies/mL ou ayant un décompte des CD4+ de moins de 200 cellules/mm³, car ils sont plus à risque d'échecs virologiques^{31,32}. Les patients confrontés à un tel échec avec la RVP sont plus à risque d'acquérir une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et une résistance croisée à la classe des INNTI, incluant

Lors du suivi téléphonique, le patient vous mentionne qu'il va beaucoup mieux, mais il en profite pour vous consulter sur une de ses préoccupations. Il vit actuellement une relation stable avec son conjoint. Il comprend que sa charge virale est indétectable, ce qui amène un risque de transmission faible. Cependant, son conjoint aimerait avoir de l'information sur la PreP. Vous la lui remettez et lui suggérez de rencontrer son médecin. Afin de préparer cette rencontre, vous proposez d'envoyer à ce dernier une opinion pharmaceutique et de la documentation sur ce sujet.

l'étravirine. Un test de résistance doit être fait avant de commencer la RPV, étant donné la possibilité de transmission de résistances aux INNTI chez des patients naïfs (c.-à-d. qui n'ont jamais été exposés aux antirétroviraux)¹⁰.

La RPV nécessite un milieu gastrique acide afin d'être absorbée. Pour cette raison, l'utilisation concomitante des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est contre-indiquée. L'administration des antiacides doit se faire 2 heures avant ou 4 heures après la RPV, et celle des antagonistes des récepteurs H2, 12 heures avant ou 4 heures après la RPV^{30,31}.

La RPV est principalement métabolisée par le CYP3A4 et doit être utilisée avec vigilance avec les inhibiteurs puissants de ce cytochrome. Aucun ajustement de dose n'est suggéré lors de l'administration avec des inhibiteurs de la protéase seuls ou potentialisés^{30,31}. La coadministration de la RPV avec des inducteurs puissants du CYP3A4 est en général contre-indiquée, car cela pourrait mener à des échecs thérapeutiques. Concernant la rifabutine (Mycobutin^{MD}), elle peut être utilisée, à condition d'augmenter la dose de RPV à 50 mg po DIE¹⁰.

Aucun ajustement de dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, mais son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique grave. Lorsqu'employée seule, la RPV ne nécessite aucun ajustement de dose en cas d'insuffisance rénale, mais chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale, elle doit être utilisée avec précaution³⁰. Lors de l'utilisation de la coformulation rilpivirine/ténofovir/emtricitabine (Complera^{MD}), l'administration devrait être évitée chez les patients dont la clairance à la créatinine (Clcr) est inférieure à 50 ml/min³¹.

La RPV est en général bien tolérée. Elle cause le même type de réactions indésirables que l'éfavirenz, mais les effets neurologiques, les éruptions cutanées et les dyslipidémies sont moins fréquents, ce qui se traduit par un plus faible taux d'abandons³². À dose thérapeutique, la RPV cause un allongement de l'intervalle QT. L'administration d'autres médicaments pouvant potentialiser ses concentrations ou

l'ajout de médicaments pouvant causer des risques de torsades de pointe devraient faire l'objet de précautions³⁰.

Dolutégravir

Le dolutégravir (DTG) est un nouvel inhibiteur de l'intégrase (INI) formulé en comprimés de 50 mg (Tivicay^{MD}) et en association dans la formule dolutégravir/abacavir/lamivudine (Triumeq^{MD})^{34,35}. Les études cliniques randomisées portant sur des patients naïfs ont montré la supériorité du DTG par rapport à l'éfavirenz, à la rilpivirine, au darunavir/ritonavir et à l'atazanavir/ritonavir, ainsi que sa non-infériorité par rapport au raltégravir³⁶. Par ailleurs, le DTG semble avoir une plus haute barrière à la résistance, puisqu'aucune mutation n'a conféré une résistance chez les patients naïfs recevant cet INI, en association avec d'autres antirétroviraux. De plus, il reste souvent efficace dans le cas des virus résistant aux autres médicaments de cette classe³⁶.

Le DTG 50 mg, seul ou en association, s'administre une fois par jour, sans égard aux repas, chez les patients naïfs ou expérimentés n'ayant jamais reçu d'INI. Lors d'un échec antérieur à un autre INI chez les patients expérimentés, le DTG doit être administré deux fois par jour³⁴.

Le DTG pourrait créer certaines interactions médicamenteuses. Il est principalement métabolisé par l'UGTA1A et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4³⁴. En plus des interactions liées à ces voies métaboliques, l'inhibition ou l'induction de la glycoprotéine P et du BCRP (*human breast cancer resistance protein*) modifiera également ses concentrations plasmatiques³⁴. Chez les patients n'ayant jamais reçu d'INI, on peut augmenter la posologie du DTG à deux fois par jour lorsqu'une baisse significative des concentrations plasmatiques est prévisible en raison d'interactions pharmacocinétiques. Chez les patients ayant des résistances aux INI, on devra plutôt éviter ce genre d'interactions afin d'éviter les échecs à la TAR³⁴. Certains médicaments fréquemment utilisés interagissent de façon importante avec le DTG. En présence de cet INI, la metformine voit son élimination diminuée, pouvant nécessiter un ajustement de dose lors de l'introduction ou du retrait du DTG. Les cations polyvalents (Al, Mg, etc.) doivent être pris six heures avant ou deux heures après le DTG. Les suppléments de calcium et de fer font exception, car ils peuvent être pris au même moment que le DTG, lors d'un repas³⁴.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire dans les cas légers à modérés d'insuffisance hépatique, mais le DTG n'est pas recommandé à un stade avancé. Dans les cas d'insuffisance rénale, aucun ajustement de dose n'est requis. Cependant, puisque les concentrations plasmatiques du DTG diminuent en cas d'insuffisance



**Cas clinique
(suite)
4/4**

Quelques semaines plus tard, M. Untel se présente avec son conjoint. Il vous remet une ordonnance de Truvada^{MD} et mentionne que le médecin a apprécié la documentation fournie. Il vous remercie pour vos conseils concernant ses maux d'estomac, les mesures non pharmacologiques ayant suffi pour éviter leur résurgence après la fin du traitement. Vous lui précisez que si la prise d'antiacides liquides devenait nécessaire, il devrait vous consulter à nouveau afin de faire un rappel sur les moments de prise optimaux.

rénale, ce médicament n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance rénale sévère ($\text{Clcr} < 30 \text{ mL/min}$) ayant déjà été traités par d'autres INI. Aucune information n'est disponible quant à l'utilisation du DTG en dialyse³⁴.

Généralement bien toléré, le DTG a présenté un profil d'innocuité similaire ou plus favorable que celui des molécules auxquelles il a été comparé lors des essais cliniques³⁶. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés pendant ces essais étaient l'insomnie et les céphalées¹⁰.

Elvitégravir

L'elvitégravir (EVG) fait partie de la classe des INI. Il s'administre une fois par jour, avec de la nourriture. Contrairement aux autres agents de sa classe, il doit toujours être potentialisé dans le but d'atteindre des concentrations plasmatiques thérapeutiques³⁷. Il n'est disponible qu'en comprimé de 150 mg, coformulé avec elvitégravir/cobicistat/ténofovir/emtricitabine (Stribild^{MD}), formant ainsi une TAR complète. Cette association est indiquée chez les patients n'ayant aucune mutation conférant une résistance à la classe des INI et aux composantes de ce comprimé, puisque cet INI est considéré comme ayant une faible barrière à la résistance¹⁰. L'EVG seul est indiqué en association avec un nombre limité d'IP devant être potentialisés avec du cobicistat et avec un troisième agent antirétroviral³⁸.

Chez les patients naïfs, l'association elvitégravir/cobicistat/ténofovir/emtricitabine (Stribild^{MD}) s'est montrée non inférieure dans deux études la comparant à un traitement composé d'éfavirenz/ténofovir/emtricitabine (Atripla^{MD}) ou d'atazanavir/ritonavir (Reyataz^{MD}/Norvir^{MD}) + ténofovir/emtricitabine (Truvada^{MD}) concernant l'atteinte d'une virémie < 50 copies/mL après 144 semaines^{39,40}. Chez les patients expérimentés indétectables n'ayant aucun antécédent d'échec virologique, le passage à l'elvitégravir/cobicistat/ténofovir/emtricitabine (Stribild^{MD}) était non inférieur au maintien d'une thérapie efficace composée de ténofovir/emtricitabine (Truvada^{MD}) combinée à un IP potentialisé ou à un INNTI. Le comprimé à prise unique quotidienne elvitégravir/cobicistat/

ténofovir/emtricitabine (Stribild^{MD}) peut donc être utilisé dans ces cas, afin de simplifier la thérapie³⁷.

Les antiacides et l'EVG doivent être espacés de deux heures dans le but d'éviter la chélation de ces agents³⁷. Cependant, l'effet des suppléments de calcium sur les concentrations plasmatiques d'EVG n'a pas été évalué, mais on s'attend à ce qu'il ne soit pas significatif au point d'espacer la prise des deux médicaments. Par prudence, on peut cependant espacer de deux heures la prise de ces médicaments chez les patients ayant une observance sous-optimale ou chez ceux ayant eu un échappé virologique. Lors de l'apparition d'une résistance au raltégravir, l'EVG ne peut plus être utilisé à cause d'une résistance croisée avec cet élément de la classe^{38,41}.

L'EVG est métabolisé par le CYP3A4 et les UGT1A1 et 1A3, en plus d'induire de façon modérée le CYP2D6⁴¹. On peut donc voir survenir des interactions en lien avec ces voies métaboliques. Toutefois, l'EVG devant toujours être potentialisé, la majorité des interactions majeures seront en lien avec l'utilisation du cobicistat.

Aucun ajustement n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale pour ce qui est de l'EVG. L'association elvitégravir/cobicistat/ténofovir/emtricitabine ne devrait pas être débutée chez les patients ayant une Clcr < 70 mL/min et devrait être cessée lorsque la fonction rénale estimée du patient atteint un seuil de 50 mL/min³⁷. Le cobicistat est un potentialisateur pharmacocinétique qui peut causer une augmentation des médicaments nécessitant un ajustement en présence d'insuffisance rénale. Une surveillance accrue de cette interaction devra être faite et certains traitements seront à éviter à cause du manque d'études sur les ajustements posologiques nécessaires⁴².

En cas d'insuffisance hépatique, aucun ajustement ne semble nécessaire aux stades A et B de la maladie, selon le score Child-Pugh. On ne recommande pas l'utilisation de l'EVG lorsque l'insuffisance hépatique est au stade C³⁷.

Dans une étude de phase III comparant l'EVG au raltégravir, au sein d'une TAR incluant un IP potentialisé, le nouvel INI s'est montré bien toléré en général, avec un profil d'innocuité similaire à celui du raltégravir⁴⁵. Les effets indésirables les plus fréquents de l'EVG sont la diarrhée, les nausées et les maux de tête. Même si le profil d'innocuité de l'EVG seul est intéressant, la présence d'un agent potentialisateur augmente l'incidence des effets indésirables et le nombre d'interactions médicamenteuses.

Cobicistat

Le cobicistat (COBI) est un inhibiteur puissant du CYP3A et ne présente aucun effet antirétroviral, contrairement au ritonavir (RTV)⁴². Il est donc utilisé pour potentialiser

d'autres traitements antirétroviraux, afin d'atteindre des concentrations plasmatiques plus élevées. Des études comparatives ont montré la bioéquivalence entre 150 mg de COBI et 100 mg de RTV pour potentialiser le darunavir 800 mg po DIE et l'atazanavir 300 mg po DIE⁴³. Pour le moment, il n'est disponible qu'en association avec le darunavir 800 mg (Prezcobix^{MD}) et dans le comprimé à dose fixe elvitégravir/cobicistat/ténofovir/emtricitabine (Stribild^{MD})^{37,44}.

Le COBI est un substrat et un inhibiteur métabolique important du CYP3A4, et dans une moindre mesure, du CYP2D6. De plus, il inhibe la glycoprotéine P, le BCRP ainsi que les OATP 1B1 et 1B3⁴². Comme avec le RTV, les interactions avec ce potentialisateur sont très nombreuses et nécessitent la consultation de sources spécialisées.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée⁴². Aucune étude n'a été menée chez les patients à un stade avancé d'insuffisance hépatique. En présence d'insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses de COBI, même à un stade avancé de la maladie. Son utilisation concomitante est toutefois à éviter avec certains médicaments qui interagissent avec le COBI et dont la posologie doit être modifiée en cas d'insuffisance rénale, car peu de données sont disponibles à ce sujet. Par ailleurs, le COBI peut faire augmenter la créatinine sérique en diminuant son élimination rénale et, ainsi, interférer avec l'estimation de la fonction rénale, sans affecter la fonction rénale glomérulaire réelle. Il est donc conseillé d'obtenir la créatinine sérique de base chez les patients qui commencent à prendre ce médicament, afin de faciliter le suivi de leur fonction rénale. Lorsque le COBI est utilisé en concomitance avec le ténofovir/emtricitabine (Truvada^{MD}), on tolère une augmentation de la créatinine d'environ 35 mmol/L par rapport au niveau de base. Une augmentation plus marquée de la créatinine demande un suivi étroit de la fonction rénale afin d'exclure une possible néphrotoxicité due au ténofovir⁴².

Sur le plan des effets indésirables, le COBI serait comparable au RTV. Dans une étude randomisée-contrôlée comparant les deux potentialisateurs, ils ont tous deux montré un profil similaire d'innocuité, tant pour le type d'effets indésirables que pour leur fréquence⁴³.

Médicaments en phase de développement

Ténofovir alafénamide (TAF)

Le TAF est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI) et une prodrogue du ténofovir (TDF)⁴⁶. Contrairement au TDF, la conversion du TAF en un

métabolite actif se produit principalement à l'intérieur de la cellule. Conséquemment, le TAF peut atteindre une concentration intracellulaire cinq à sept fois plus élevée que le TDF, tandis que sa concentration plasmatique est de 90 % inférieure à celle du TDF^{47,48}. Par conséquent, le TAF aurait moins d'effets négatifs sur les reins et la densité minérale osseuse.

Les études cliniques de phase III à 48 semaines, qui comparent un traitement par TAF à celui par TDF, combiné à l'élvitégravir/cobicistat/emtricitabine, ont démontré une efficacité virologique et immunologique du TAF similaire à celle du TDF⁴⁷. Le taux de suppression de la charge virale (< 50 copies/mL) était de 92 % avec elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/TAF, comparativement à 90 % avec elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/TDF (Stribild^{MD}). Le TAF démontre une innocuité générale similaire, mais une diminution moindre de la densité minérale osseuse et moins de néphrotoxicité.

Doravirine (MK-1439)

La doravirine est une nouvelle génération de la classe INNTI⁴⁹. Les études cliniques de phase II (doravirine/ténofovir/emtricitabine vs éfavirenz/ténofovir/emtricitabine) ont démontré qu'à 24 semaines la doravirine avait une efficacité virologique et immunologique similaire à celle de l'éfavirenz (suppression de la charge virale à moins de 40 copies/mL : 73 % avec doravirine/ténofovir/emtricitabine vs 72 % avec éfavirenz/ténofovir/emtricitabine [Atripla^{MD}]), mais un faible taux de développement de résistance⁵⁰. La doravirine montre une bonne tolérance, surtout au niveau du système nerveux central, en comparaison avec l'éfavirenz.

La doravirine semble active contre les mutations de résistance à l'éfavirenz. Elle causerait peu d'interactions médicamenteuses, car elle n'inhibe ni n'induit les enzymes métabolisant les médicaments de manière significative *in vitro*⁵¹. Les essais cliniques de phase III sont actuellement en cours.

Cabotégravir oral ou injectable (GSK 744)

Le cabotégravir est un INI et un analogue du dolutégravir⁵². Il se présente sous formulation injectable en nanosuspension pour permettre une action de longue durée, ou comme un comprimé oral à prise quotidienne. Le médicament sous forme parentérale (sous-cutanée [SC]) ou intra-musculaire [IM]), qui a une demi-vie de 21 à 50 jours, pourrait être administré toutes les quatre à huit semaines, ce qui faciliterait l'observance. Ce traitement serait utilisé en traitement de maintenance, associé à la rilpivirine. Dans ce cas, la rilpivirine pourrait s'administrer sous la forme

d'un comprimé oral à prise unique quotidienne ou sous la nouvelle forme d'une injection en nanosuspension pour action de longue durée, administrée toutes les quatre à huit semaines.

L'étude de phase II (LATTE) menée chez les patients naïfs a démontré qu'à 96 semaines le cabotégavir oral pris avec deux INTI pendant la phase d'induction de six mois, puis avec la rilpivirine pendant la phase de maintenance, a obtenu un taux de suppression virale comparable à celui de l'éfavirenz combiné à deux INTI (suppression de la charge virale < 50 copies/mL : 76 % avec le cabotégavir vs 63 % avec l'éfavirenz 63 %) ⁵³. Le cabotégavir est généralement bien toléré (taux d'abandons dus aux effets indésirables de 3 % avec le cabotégavir et de 13 % avec l'éfavirenz). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les maux de tête et les nausées. Dans l'étude de phase I, l'administration SC et IM a aussi démontré une bonne tolérance ⁵¹. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la douleur, l'érythème et des nodules au site d'injection.

Le cabotégavir est actif contre les isolats résistant au raltégavir *in vitro*. Il provoquerait peu d'interactions médicamenteuses, car il n'est ni inducteur ni inhibiteur des CYP, mais d'autres études seront nécessaires. Deux études de phase II, avec administration SC ou IM, sont en cours.

Mise à jour des nouvelles lignes directrices québécoises

En février 2015, de nouvelles lignes directrices québécoises ont été publiées⁹. La plupart des options de traitement ont été modifiées. La présente mise à jour se veut une aide pour permettre de comprendre le choix des associations qui sont offertes pour traiter les patients naïfs. Ensuite, quelques notions sur les changements de thérapie vous seront exposées.

Options de traitement chez les patients naïfs

Le traitement de première intention demeure l'association d'un traitement de fond, soit deux INTI, avec un troisième agent provenant de la classe des INNTI, des IP ou des INI^{9,10}. Le ritonavir ou le cobicistat ajouté à certains IP ou à l'élvitégravir agit comme agent potentialisateur pharmacocinétique. Dans le **tableau III**, les traitements de première intention sont indiqués, avec des commentaires sur les principales caractéristiques qui devraient orienter le choix de traitement⁹. Ces associations ont été choisies principalement parce qu'elles sont bien tolérées, faciles d'utilisation et qu'elles présentent moins de risques d'interactions médicamenteuses.

Lors de l'instauration du traitement antirétroviral, il est important d'individualiser la TAR en fonction des caractéristiques de chaque patient. Ainsi, on considérera

III Associations préconisées chez les patients naïfs adultes (en première intention de traitement)⁹

2 INTIs		+	1 agent d'une autre classe thérapeutique INNTI, INI ou IP	
Traitement de fond	Commentaires		Troisième agent	Commentaires
Ténofovir + Emtricitabine (TDF/FTC)	- Ajustement de posologie si Clcr < 50 ml/min - Prudence si présence de médicaments néphrotoxiques ou en cas d'insuffisance rénale - Associé à une plus grande ↓ de la densité minérale osseuse qu'ABC - Préférée en cas de coinfection par l'hépatite B		INNTI	Éfavirenz (EFV) - Efficacité comparable à l'EVG/cobicistat, au RAL ou au DTG, mais moins bien toléré que le RAL ou le DTG - Exacerbation des symptômes psychiatriques - Éviter l'EFV au début de la grossesse, si possible - Formulation d'EFV 400 mg à venir, serait aussi efficace avec moins d'incidence d'effets indésirables
			Rilpivirine (RPV)	- Meilleure tolérance mais moins efficace qu'EFV si virémie >100 000 copies/ml ou si CD4 < 200 cellules/mm³ - Prolonge l'intervalle QT - Pas suffisamment d'études pour l'associer à l'ABC/3TC
Abacavir + lamivudine (ABC/3TC)	- Utiliser seulement si le test HLA-B*5701 est négatif - Lorsque combiné avec l'ATV ou l'EFV, pourrait être moins efficace si virémie >100 000 copies/ml ↑ risque infarctus contradictoire avec ABC		INI	Dolutégravir (DTG) - Combiné à ABC/3TC (Kivexa^{MD}), supérieur à l'EFV/TDF/FTC (Atripla^{MD}), car meilleure tolérance - Supérieur au DRV/ritonavir, car moins de diarrhées - Non inférieur au RAL - La plus haute barrière de résistance de la classe des INI - Meilleure pénétration du SNC si démence associée au VIH - La dose indiquée de DTG passe à 50 mg BID en association avec EFV, FPV/ritonavir, TPV/ritonavir, carbamazépine, rifampine, ou pour les patients expérimentés présentant certaines résistances aux INI
				Elvitégravir + cobicistat (EVG/cobicistat) - Non inférieur à EFV/TDF/FTC (Atripla^{MD}), ou ATV/ritonavir plus TDF/FTC (Truvada^{MD}) - Ne pas instaurer chez les patients avec ClCr < 70 ml/min et discontinuer quand ClCr < 50 ml/min
				Raltégravir (RAL) - Aussi efficace et moins d'effets indésirables sur le SNC qu'EFV - Supérieur aux deux régimes à base d'IP (ATV/ritonavir et DRV/ritonavir), car meilleure tolérance
			IP	Atazanavir + ritonavir (ATV/ritonavir) - Non inférieur à LPV/r 2 fois/jour - Lors d'un échec, les patients sous ATV/r étaient moins susceptibles d'acquérir une résistance aux autres agents de la trithérapie en comparaison à l'EFV
				Darunavir + ritonavir (DRV/ritonavir) - Doit toujours être potentialisé - Mieux toléré et moins d'abandons de traitement qu'ATV en raison de l'hyperbilirubinémie associée à l'ATV - Meilleure pénétration du SNC que l'ATV si démence associée au VIH - Plus haute barrière génétique à la résistance que les INNTI - Le DRV/r 800 mg-100 mg DIE s'utilise en première intention. Si mutations conférant une résistance au DRV chez des patients ayant déjà été traités, le DRV/r 600 mg bid pourrait être utilisé

Thérapie antirétrovirale (TAR) complète en un seul comprimé 1 fois/jour:
Atripla^{MD} (EFV/TDF/FTC), Complera^{MD} (RPV/TDF/FTC), Stribild^{MD} (EVG/COBI/TDF/FTC), Triumeq^{MD} (DTG/ABC/3TC)

les caractéristiques de la maladie (profil de résistance, niveau de CD4, virémie), l'état de santé du patient et ses comorbidités, la pharmacothérapie concomitante, la pharmacogénétique (test HLA-B*5701 pour l'abacavir), les différences entre les traitements disponibles (type d'effets indésirables, nombre de comprimés par jour, efficacité, etc.) ainsi que les caractéristiques personnelles du patient et ses préférences (horaire de travail, habitudes de vie, etc.). Les coformulations actuelles permettent dans la plupart des cas de débiter par un comprimé en une seule prise par jour.

Les associations d'INTI préconisées sont l'abacavir/lamivudine (Kivexa^{MD}) et le ténofovir/emtricitabine (Truvada^{MD})⁹. En raison d'une meilleure tolérance et d'une bonne efficacité, elles ont remplacé les médicaments qui les ont précédées : la stavudine, associée à la neuropathie et à la lipoatrophie, la zidovudine, associée à la lipoatrophie et à l'anémie, et la didanosine, associée à l'hypertension portale non cirrhotique. Ces agents sont encore utilisés en présence de résistance ou d'intolérance.

Les INI préconisés sont le raltégravir, le dolutégravir et l'elvitégravir/cobicistat⁹. L'ajout récent de ces deux derniers agents dans cette classe permet d'obtenir, avec le Triumeq^{MD} et le Stribild^{MD}, une thérapie antirétrovirale en un comprimé et en une seule prise par jour. En raison de son efficacité, de sa haute barrière génétique à la résistance et de sa tolérabilité, le dolutégravir est très utilisé actuellement chez les patients naïfs³⁹.

Les INNTI préconisés sont l'éfavirenz et la rilpivirine⁹. Cependant, l'échec virologique à ces agents pourrait causer une résistance croisée à plusieurs médicaments de cette classe. Après l'échec à l'éfavirenz, si le nombre de mutations de résistance aux INNTI est limité, l'étravirine pourrait être utilisée en association avec un IP.

Les IP préconisés sont l'atazanavir/ritonavir (300 mg-100 mg) et le darunavir/ritonavir (800 mg-100 mg)⁹. Les IP sont puissants et efficaces, mais la tendance est à réserver cette classe aux patients qui présentent des résistances. L'ajout de ritonavir ou de cobicistat permet de potentialiser les IP dans le but d'augmenter l'efficacité et de simplifier les schémas thérapeutiques. Les IP sont associés à un taux plus élevé d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses^{9,10}.

Solutions de rechange chez les patients naïfs

Lorsque les associations préconisées ne peuvent être utilisées en raison de comorbidités, de toxicité ou de conditions particulières, on dispose de certaines solutions de rechange, mais elles peuvent présenter plus de toxicité et être moins efficaces. Généralement, les associations non recommandées ne sont utilisées que lorsque leurs bénéfices surpassent les risques. Par contre, les associations contre-indiquées ne devraient jamais être utilisées (**Tableau IV**).

IV Thérapies antirétrovirales de rechange, non recommandées ou contre-indiquées⁹

	Traitement de fond	Commentaires	+	Troisième agent	Commentaires
Solutions de rechange	Ténofovir + lamivudine	- Ajuster si Clcr < 50 ml/min - Utiliser avec précaution si présence d’autres médicaments néphrotoxiques ou en cas d’insuffisance rénale		Fosamprénavir/ritonavir DIE ou BID	Associé à un risque accru de maladie cardiovasculaire
	Zidovudine + lamivudine	Effets indésirables : lipoatrophie, anémie, etc.		Lopinavir/ritonavir DIE ou BID	Associé à un risque accru de maladie cardiovasculaire
	Traitement de fond			Commentaires	
Solutions de rechange lorsque les INTI sont CONTRE-INDIQUÉS	Darunavir/ritonavir DIE + raltégravir BID			Utiliser si VIH <100 000 copies/ml et CD4+>200/mm³	
	Lopinavir/ritonavir BID + raltégravir BID			Non inférieur à TDF/FTC (Truvada^{MD}) + lopinavir/ritonavir	
	Lopinavir/ritonavir BID + lamivudine BID			Non inférieur et mieux toléré que lopinavir/ritonavir + deux INTI	
	Traitement de fond	Commentaires	+	Troisième agent	Commentaires
Associations non recommandées SAUF si les bénéfices peuvent surpasser les risques	Stavudine + didanosine	Toxicité : lipoatrophie, neuropathie périphérique, pancréatite		Atazanavir (sans ritonavir)	- Selon la combinaison utilisée, l'ATV peut s'administrer non potentialisé à 400 mg po die - Avec le TDF, l’atazanavir 300 mg doit être potentialisé par le RTV
	Stavudine + lamivudine	Toxicité : lipoatrophie, neuropathie		Delavirdine	- Efficacité virologique moindre - Nombre de comprimés et de prises par jour représente un désavantage
	Zidovudine + lamivudine + abacavir	- Toxicité - Efficacité virologique moindre - À éviter si HLA-B*5701 positif		Indinavir Indinavir/r	- N’est plus recommandé en raison de sa toxicité (néphrolithiase) - Associé à un risque accru de maladie cardiovasculaire
				Nelfinavir	Efficacité virologique moindre
				Tipranavir/r	Efficacité virologique moindre
				Ritonavir	Non recommandé seul à doses thérapeutiques en raison d’un taux élevé d’effets indésirables
				Saquinavir	Faible biodisponibilité
				Saquinavir/ritonavir BID	Le saquinavir potentialisé par du ritonavir associé à une ↑ des intervalles QT et PR
	Traitement de fond			Commentaires	
Associations contre-indiquées	Lamivudine + emtricitabine			- Monothérapie - Échec virologique	
	Ténofovir + didanosine + INNTI			Prudence car possibilité d’échecs cliniques (par exemple: ddi + TDF + EFV)	
	Ténofovir + abacavir + lamivudine			Haut taux d’échec virologique chez les sujets naïfs	
	Ténofovir + didanosine + lamivudine			Haut taux d’absence de réponse virologique chez les sujets naïfs	
	Zidovudine + stavudine			- Diminution de l’effet clinique - Hépatotoxicité, neuropathies périphériques	

Changement de traitement

Les raisons les plus fréquentes de modifier une TAR sont la présence d'une toxicité ou d'effets indésirables, l'inobservance et la situation d'échec thérapeutique. Si le changement a pour but de remplacer un médicament, il s'agit de **substitution** ou de **transfert**. Lorsque le changement vise la réduction du nombre de prises, il s'agit de **simplification**. Lors d'un échec d'une TAR, le changement de thérapie est appelé « thérapie de relais ou de seconde intention ».

Un échec thérapeutique peut s'expliquer par divers facteurs : des perturbations pharmacocinétiques, la résistance à des médicaments ou un problème d'inobservance (qui peut causer aussi des résistances)⁹. En situation d'échec, une intensification du traitement sera généralement inefficace. L'analyse des tests de résistance, le dosage plasmatique des IP et des INNTI (pharmacométrie) et la revue des antécédents thérapeutiques permettront de faire un choix adéquat pour le patient. Si possible, le choix d'une thérapie de relais inclura de nouvelles classes d'antirétroviraux et l'utilisation d'au moins deux antirétroviraux actifs, toujours dans le but d'obtenir une charge virale indétectable. Un suivi étroit de la part du pharmacien et des conseils au patient sont essentiels pour favoriser l'adhésion au traitement.

Interactions médicamenteuses

Au profil pharmacothérapeutique s'ajoutent fréquemment des agents qui peuvent interférer avec l'absorption des antirétroviraux et, dans plusieurs cas, en diminuer l'efficacité. Les **tableaux V-a** et **V-b** présentent les notifications au regard de la prise concomitante d'antirétroviraux et d'aliments, d'antagonistes des récepteurs H₂, d'inhibiteurs de la pompe à protons, d'antiacides, de laxatifs et de minéraux.

Il serait impossible dans le cadre de cet article d'analyser toutes les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux, car elles sont trop nombreuses, particulièrement avec les IP. L'ajout ou le retrait de médicaments du profil pharmacothérapeutique du patient, y compris les médicaments en vente libre, les produits naturels, les suppléments vendus dans les centres sportifs, l'alcool, le tabac et les drogues illicites, sont autant d'éléments à prendre en compte dans l'évaluation des interactions avec les médicaments du patient.

Conclusion

L'arrivée sur le marché d'un test de détection du VIH en vente libre pourrait générer un accroissement des demandes d'information de la part de la population sexuellement active. Le pharmacien communautaire est bien placé pour répondre

V-a Restrictions alimentaires et consignes avec les agents réducteurs d'acidité gastrique concernant les antirétroviraux^{9, 41*}

Classe	Nourriture	Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Antagonistes des récepteurs H2 (AntiH2)	Cations polyvalents (Ca, Al, Mg, Fe, Zn)**
INTI				
Tous les INNTI sauf didanosine				
Didanosine	1½ hr ac ou 2 hrs pc			
INNTI				
Éfavirenz	De préférence à jeun. Éviter matières grasses			
Étravirine	Avec nourriture			
Névirapine				
Rilpivirine	Prendre au moins 390 calories (12 g gras)	Contre-indiqués	AntiH2 12 h avant ou 4 h après la rilpivirine	Antiacides 2 h avant ou au moins 4 h après rilpivirine
INI				
Raltégravir				Ne pas donner avec les antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium Les antiacides avec carbonate de calcium (p. ex., Tums ^{MD}) diminuent également la C12 h mais la diminution est cliniquement non significative.
Dolutégravir				Mg, Al, Ca, Fe (antiacides, laxatifs, suppléments de fer etc.) 6 h avant ou 2 h après dolutégravir Sauf Ca et Fe si en mangeant
Elvitégravir EVG/COBI/TDF/FTC (Stribild ^{MD})	Avec nourriture			Antiacides au moins 2 h avant ou après Stribild ^{MD}

* De plus, les monographies de chaque produit ont été révisées.
** Par exemple : Antiacides, laxatifs, sucralfate, supplément de calcium, de fer et multivitamines, etc.
La couleur verte indique qu'il n'y a aucune consigne particulière à respecter, la couleur jaune qu'il y a certaines recommandations à donner ou interventions à effectuer; La couleur rouge identifie les associations à éviter.

Classe	Nourriture	Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Antagonistes des récepteurs H2 (AntiH2)	Cations polyvalents (Ca, Al, Mg, Fe, Zn)**
IP				
Atazanavir	Avec nourriture	Ne pas dépasser oméprazole 20 mg die ou équivalent + ATV 300 mg + RTV 100 mg (si jugé nécessaire, augmenter à ATV 400 mg + RTV 100 mg) + pharmacométrie + Espacer de 12 heures Équivalence IPP : Oméprazole-20 mg die Ésoméprazole-20 mg die Pantoprazole-40 mg die Rabéprazole-20 mg die Lansoprazole-30 mg die Dexlansoprazole-30mg die	Ajouter ritonavir soit ATV 300 mg + RTV 100 mg + pharmacométrie Patients naïfs : maximum 40 mg BID de famotidine ou équivalent Patients expérimentés : maximum de 20 mg BID de famotidine ou équivalent Avec TDF, donner ATV 400 mg/RTV 100 mg Prendre une dose d'antiH2 en même temps que l'atazanavir/ritonavir et l'autre dose 12 hrs plus tard.	Antiacides 1 h avant ou 2 h après atazanavir
Darunavir + ritonavir ou cobicistat	Avec nourriture			
Fosamprénavir			Anti-H2 2 h après fosamprénavir Envisager d'ajouter ritonavir	Antiacides 1 h avant ou 2 h après le fosamprénavir
Indinavir	si seul = à jeun (avec RTV avec nourriture)	Contre-indiqué ou ajouter ritonavir		Antiacides 2 h avant ou après l'indinavir
Lopinavir/ritonavir	Comprimé : avec ou sans nourriture			
	Liquide : en mangeant			
Saquinavir	Avec nourriture	Monitorer la toxicité du saquinavir		
Nelfinavir	Avec nourriture	Contre-indiqué		
Tipranavir	Avec nourriture	Contre-indiqué		Antiacides 1 h avant ou 2 h après le tipranavir
I CCR5				
Maraviroc				

* De plus, les monographies de chaque produit ont été révisées.
** Par exemple : Antiacides, laxatifs, sucralfate, supplément de calcium, de fer et multivitamines, etc.
La couleur verte indique qu'il n'y a aucune consigne particulière à respecter, la couleur jaune qu'il y a certaines recommandations à donner ou interventions à effectuer; La couleur rouge identifie les associations à éviter.

Conseils aux patients et boîte à outils

Feuillets de conseils aux patients

- 1) Qu'est-ce que le VIH ? <http://www.catie.ca/fr/guides-pratiques/vous-et-votre-sante/>
- 2) Fiches-conseils sur les antirétroviraux <http://www.guidetherapeutiquevih.com/feuillets-antiretroviraux.asp>
- 3) Prophylaxie postexposition (PPE) <http://www.catie.ca/fr/pdm/automne-2010/prophylaxie-post-exposition-ppe-peut-empecher-infection-vih-apres-exposition>
- 4) Prophylaxie préexposition (PreP) <http://www.catie.ca/fr/feuillets-info/prevention/prophylaxie-pre-exposition-ppre>
- 5) Conseils sur les effets indésirables <http://www.catie.ca/fr/guides-pratiques/effets-secondaires-medicaments-anti-vih>

Sites d'analyse des interactions médicamenteuses

- 1) <http://www.guidetherapeutiquevih.com/interactions-entre-medicaments.asp>
- 2) <http://www.hiv-druginteractions.org/Interactions.aspx>
- 3) http://www.hivclinic.ca/main/drugs_interact.html
- 4) <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=ar-00-02>
- 5) <http://www.medscape.com/druginfo/druginterchecker>

Lignes directrices

- 1) Lignes directrices québécoises <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000733/>
- 2) Lignes directrices américaines <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- 3) Lignes directrices européennes <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
- 4) Lignes directrices OMS <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/fr/>
- 5) Lignes directrices québécoises PPE <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000319/http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000582/>
- 6) Lignes directrices américaines PreP <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>
- 7) Prévention des infections opportunistes chez les adultes infectés par le VIH
<http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/publication.nsf/fb143c75e0c27b69852566aa0064b01c/47100529b57acda285256bce00682558?OpenDocument>
- 8) Pharmacométrie des antirétroviraux <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000311/>

Formation

- 1) PNMVS : Programme national de mentorat sur le VIH-sida <http://www.pnmvs.org/>
- 2) Clinical care options <http://www.clinicaloptions.com/>
- 3) Virochannel <http://virochannel.com/fr/>

Numéros de téléphone de référence

- 1) Programme national de mentorat sur le VIH-SIDA 514 282-9606
- 2) Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS) 514 890-8148
- 3) Portail VIH/sida du Québec Montréal : 514 523-4636. Sans-frais : 1 877 767-8245

aux questions de la population générale et son implication auprès de la clientèle atteinte du VIH est reconnue dans les équipes multidisciplinaires. Toutefois, l'évolution des connaissances concernant le VIH demande qu'il mette régulièrement à jour ses connaissances. À cette fin, plusieurs outils (**voir Conseils aux patients et boîte à outils à la page 23**) sont disponibles. De plus, une formation s'adressant aux pharmaciens est donnée annuellement par le Programme national de mentorat sur le VIH-sida. ■

Références

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

1. Fauci A, Lane C. Human Immunodeficiency Virus Disease: Aids and Related Disorders. Section 14. Infections Due to Human. Chapitre 226. Dans : *Harrison's principles of internal medicine. Human immunodeficiency virus HIV disease: AIDS and related disorders*. 19^e édition. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. **Gauthier J. La pharmacothérapie du VIH. Québec Pharmacie 2010; 57(1): 17-25.**
3. Agence de la santé publique du Canada. Actualités en épidémiologie du VIH/sida. Chapitre 1 : Estimations de la prévalence et de l'incidence de l'infection à VIH au Canada pour 2011. Octobre 2014. Ottawa. [En ligne. Page consultée le 27 septembre 2015.] http://www.phac-aspc.gc.ca/aids-sida/publication/epi/2010/pdf/FR_Chapter1_Web.pdf
4. Agence de la santé publique du Canada. Résumé : Estimations de la prévalence et de l'incidence de l'infection à VIH au Canada, 2011. Ottawa. 2012. [En ligne. Page consultée le 27 septembre 2015.]; <http://www.phac-aspc.gc.ca/aids-sida/publication/survreport/assets/pdf/estimat2011-fra.pdf>
5. Bitera R, Fauvel M, Alary M, et coll. Programme de surveillance de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au Québec. Rapport annuel 2013. INSPQ 2014. [En ligne. Page consultée le 27 septembre 2015.]; https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1919_Programme_Surveillance_Infection_VIH_2013.pdf
6. Centers for Disease Control and Prevention. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 2014; 63: RR-03: 1-10.
7. Salomon H, Winberg MA, Brenner B, et coll. Prevalence of HIV-1 resistant to antiretroviral drugs in 81 individuals newly infected by sexual contact or injecting drug use. *Investigators of the Quebec Primary Infection Study. AIDS* 14 (2) 2000. F17-F23.
8. Brenner BG, Roger M, Oliveira M, et coll. Transmission networks of drug resistance acquired in primary/early stage HIV infection. *AIDS*. 2008; 22(18): 2509-15.
9. **Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH. La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH : Guide pour les professionnels de la santé du Québec. Ministère de la santé et des services sociaux 2015.**

10. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Washington DC, 2015. [En ligne. Page consultée le 27 septembre 2015.] <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>**
11. Cohen MS, McCauley M, Gamble TR. HIV treatment as prevention and HPTN 052. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012 Mar; 7(2): 99-105.
12. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec. Avis intérimaire sur la prophylaxie préexposition au virus de l'immunodéficience humaine. année 2013. [En ligne. Page consultée le 22 septembre 2015.] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2013/13-308-03W.pdf>
13. **Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline. US Public Health Service 2014. [En ligne. Page consultée le 22 septembre 2015.] <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23109>**
14. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et coll. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010; 363(27): 2587-99.
15. Baeten JM, Donnel D, Ndase P, et coll. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012; 367(5): 399-410.
16. Molina JM, Capitant C, Spire B, et coll. On Demand PrEP With Oral TDF-FTC in MSM: Results of the ANRS Ipergay Trial. Dans: Program and abstracts of the 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, USA, Feb 23-26, 2015. Abstract 23LB.
17. **Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Guide pour la prophylaxie après une exposition au VIH, au VHB et au VHC dans un contexte non professionnel. 2010. [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2015.] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2010/10-333-01.pdf>**
18. Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, et coll. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-2): 1-20.
19. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Guide québécois de dépistage : infections transmissibles sexuellement et par sang. Mise à jour 2014. [En ligne. Page consultée le 22 septembre 2015.] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2014/14-308-01W.pdf>
20. Mayer KH, Mimiaga MJ, Geiman M, et coll. Raltegravir, tenofovir DF, and emtricitabine for postexposure prophylaxis to prevent the sexual transmission of HIV: safety, tolerability, and adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 59(4): 354-9.
21. Boffi El Amari E, Schmid P, Bernasconi E, et coll. Prophylaxie post-exposition (PEP) au VIH en dehors du milieu médical. *Forum Med Suisse* 2014; 14(8):151-3.
22. Ford N1, Irvine C, Shubber Z, et coll. Adherence to HIV postexposure prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014; 28(18): 2721-7.
23. INSIGHT START Study Group, et coll. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373(9): 795-807.
24. Temprano ANRS 12136 Study Group, et coll. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373(9): 808-22.

25. National Institutes of Health. Starting antiretroviral treatment early improves outcomes for HIV-infected individuals. NIH News. Press release. le 27 mai 2015. [En ligne. Page consultée le 22 septembre 2015.] <http://www.nih.gov/news/health/may2015/niaid-27.htm>
26. World Health Organisation. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. 2015 [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2015.] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1
27. Chesney MA. The elusive gold standard. Future perspectives for HIV adherence assessment and intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43 Suppl 1: S149-55.
28. World Health Organization (WHO). Adherence to long term therapies—evidence for action. 2003. [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2015.] http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf
29. Monographie Viramune XR^{MD}. [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2015.] http://www.boehringer-ingenelheim.ca/content/dam/internet/opu/ca_FR/documents/monographie/ViramuneXRPMFR.pdf
30. Monographie Edurant^{MD}. [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2015.] https://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/product/pdf/edu08132014cpmf_sndf.pdf
31. Monographie Complera^{MD}. [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2015.] http://www.gilead.ca/pdf/ca/complera_pm_french.pdf
32. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, et coll. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS*. 2014; 28(7): 989-97.
33. Imaz A et Podzamczar D. The role of rilpivirine in clinical practice: strengths and weaknesses of the new nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for HIV therapy. *AIDS Rev*. 2012 Oct-Dec; 14(4): 268-78.
34. Monographie Tivicay^{MD}. [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2015.] <http://www.viivhealthcare.ca/com/pdf/product-monograph/Tivicay-french.pdf>
35. Monographie Triumeq^{MD}. [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2015.] <http://www.viivhealthcare.ca/com/pdf/product-monograph/Triumeq-French.pdf>
36. Despéguel N, Anger D, Martin M, et coll. Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Patients in Canada. *Infect Dis Ther*. 2015. 4(3): 337-53.
37. Monographie Stribild^{MD}. [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2015.] http://www.gilead.ca/pdf/ca/stribild_pm_french.pdf
38. Monographie Vitekta^{MD}. [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2015.] http://www.gilead.ca/pdf/ca/vitekta_pm_french.pdf
39. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, et coll. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 65(3): e118-120.
40. Clumeck N, Molina J, Henry K, et coll. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (STB) has durable efficacy and differentiated safety compared to atazanavir boosted by ritonavir plus emtricitabine/tenofovir DF at week 144 in treatment-naïve HIV-1 infected patients. Abstract LBPS7/2. Presented at: 14th European AIDS Conference. 2013. Brussels, Belgium.

41. Therrien R. *Guide thérapeutique VIH/VHC* [En ligne. Page consultée le 15 septembre 2015.] <http://guidetherapeutiquevih.com>
42. Monographie Cobicistat (Tybost^{MD}). [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2015.] http://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/hiv/tybost/tybost_pi.pdf?la=en
43. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, et coll. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis*. 2013; 208(1): 32-9.
44. Monographie Prezcoibix^{MD}. [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2015.] <http://www.janssen therapeutics.com/shared/product/prezcoibix/prescribing-information.pdf>
45. Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, et coll. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, noninferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012;12: 27-35.
46. Tenofovir alafenamide. AIDSinfo Drug Database. [En ligne. Page consultée le 17 septembre 2015.] <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/514/tenofovir-alafenamide/0/professional>
47. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et coll. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials, *Lancet* 2015; 385(9987): 2606-15.
48. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, et coll. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 63(4):449-55.
49. Doravirine, AIDSinfo Drug Database. [En ligne. Page consultée le 17 septembre 2015.] <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/546/doravirine/0/professional>
50. Gatell J, Raffi F, Plettenber A, et coll. Efficacy and safety of doravirine 100mg QD vs efavirenz 600mg QD with TDF/FTC in ART-naïve HIV-infected patients: week 24 results. Abstract présenté au: 8th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; July 19-22, 2015; Vancouver, Canada. Abstract TUAB0104. [En ligne. Page consultée le 17 septembre 2015.] http://www.ias2015.org/WebContent/File/IAS_2015__MED2.pdf
51. Feng M, Wang D, Grobler JA, et coll. In vitro Resistance Selection with Doravirine (MK-1439), a Novel Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor with Distinct Mutation Development Pathways. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Jan; 59(1): 590-8.
52. Cabotegravir, AIDSinfo Drug Database. [En ligne. Page consultée le 17 septembre 2015.] <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/513/cabotegravir/0/professional>
53. David A, Margolis CC, Brinson GH. Cabotegravir and Rilpivirine As 2-Drug Oral Maintenance Therapy: LATTE W96 Results. Program and abstracts of the 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, USA, Feb 23-26, 2015. Abstract 554LB

3. Quelle association n'est pas un choix préconisé en première intention chez les patients n'ayant jamais eu de traitement antirétroviral ?

- A. Ténofovir/emtricitabine/éfavirenz (Atripla^{MD})
- B. Rilpivirine/ténofovir/emtricitabine (Complera^{MD})
- C. Abacavir/lamivudine/zidovudine (Trizivir^{MD})
- D. Elvitégravir/cobicistat/ténofovir/emtricitabine (Stribild^{MD})
- E. Dolutégravir/abacavir/lamivudine (Triumeq^{MD})

4. Concernant le ténofovir, lequel parmi les énoncés suivants est faux ?

- A. Le ténofovir devrait être ajusté si la clairance à la créatinine est inférieure à 50 mL/min.
- B. Le ténofovir est à éviter si le patient est positif à l'allèle HLA-B*5701.
- C. L'ajout de médicaments néphrotoxiques devrait faire l'objet de précautions (p. ex., anti-inflammatoires non stéroïdiens).
- D. Le ténofovir est associé à une plus grande diminution de la densité minérale osseuse que l'abacavir.
- E. Le ténofovir est préféré à l'abacavir en présence de coinfection avec l'hépatite B.

5. Lorsqu'un traitement de première intention est mis en place, certaines caractéristiques pourraient être prises en compte. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- A. L'éfavirenz devrait être évité chez les patients ayant des troubles psychiatriques.
- B. Le Stribild^{MD} ne devrait pas être instauré chez les patients dont la clairance estimée de la créatinine est inférieure à 70 mL/min.
- C. Le dolutégravir possède la plus haute barrière de résistance parmi tous les produits de la classe des INI.
- D. L'étravirine possède la plus haute barrière de résistance parmi tous les produits de la classe des INTI.
- E. Le darunavir a une plus haute barrière génétique à la résistance que les INNTI.

6. Quelle association est contre-indiquée avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ?

- A. Ténofovir/emtricitabine (Truvada^{MD}) et darunavir/cobicistat (Prezcobix^{MD})
- B. Abacavir/lamivudine (Kivexa^{MD}) et lopinavir/ritonavir (Kaletra^{MD})
- C. Dolutégravir/abacavir/lamivudine (Triumeq^{MD})
- D. Rilpivirine/ténofovir/emtricitabine (Complera^{MD})
- E. Ténofovir/emtricitabine/éfavirenz (Atripla^{MD})

7. Lequel de ces médicaments doit être administré deux fois par jour chez les patients expérimentés présentant des résistances à la classe à laquelle il appartient ?

- A. Ténofovir/emtricitabine (Truvada^{MD})
- B. Abacavir/lamivudine (Kivexa^{MD})
- C. Rilpivirine (Edurant^{MD})
- D. Darunavir/ritonavir (Prezcobix^{MD})
- E. Dolutégravir (Tivicay^{MD})



HELIXIA^{MD} TOUX pour adultes

HELIXIA TOUX, une formule
efficace pour soulager la toux
chez vos patients adultes

HELIXIA^{MD} TOUX (*Hedera helix*) est un sirop expectorant pour adultes et adolescents de 12 ans et plus.

HELIXIA^{MD} TOUX est recommandé pour ses propriétés expectorantes (facilite l'expulsion de mucus), qui aident à soulager la toux¹.

La formule d'HELIXIA^{MD} TOUX

L'ingrédient médicinal du sirop HELIXIA^{MD} TOUX est l'extrait de feuilles de lierre séchées *Hedera helix* L. Chaque mL de sirop HELIXIA^{MD} TOUX contient 7 mg d'extrait de source naturelle provenant de 35 à 52,5 mg de feuilles de lierre séchées^{1,2}.

- Ne cause pas de somnolence
- Contient du sorbitol comme succédané de sucre

Interactions médicamenteuses

Il n'y a pas d'interaction connue entre HELIXIA^{MD} TOUX et d'autres produits de santé naturels, des médicaments ou des aliments².

- Les patients qui prennent des médicaments avec ou sans ordonnance pour traiter un problème de santé—comme le diabète—devraient consulter leur pharmacien au sujet des interactions éventuelles avant de choisir tout produit contre la toux ou le rhume.

Posologie

Posologie recommandée pour les adultes (et les adolescents de 12 ans et plus) : 5 mL (1 c. à thé) 3 fois par jour¹

- Il est recommandé de prendre le sirop HELIXIA^{MD} TOUX pendant au moins une semaine, ou plus longtemps, selon la nature et la gravité des symptômes².
- Il est recommandé aux patients de continuer de prendre le sirop HELIXIA^{MD} TOUX pendant 2 à 3 jours après la résolution des symptômes².
- Il est conseillé de consulter un professionnel de la santé lorsque l'utilisation dépasse 4 semaines².

HELIXIA^{MD} TOUX est offert en bouteilles de **100 mL** et **200 mL**, et en sachets à dose unique de **5 mL**, prêts à utiliser.

Plus de 20 ans d'utilisation*

Lancé en Allemagne en 1991, HELIXIA^{MD} TOUX est aujourd'hui commercialisé dans plus de 85 pays².

Pour des renseignements permettant de faciliter l'évaluation des bienfaits et des risques, veuillez consulter les sections mise en garde, précaution et mode d'emploi à <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/lnhpd-bdpsnh/language-langage.do?lang=fra&url=Search-Recherche>. Demandez toujours au patient de lire l'étiquette. Pour obtenir plus d'information au sujet d'HELIXIA^{MD} TOUX, veuillez composer le 1 888 550-6060 ou nous contacter par courriel à medinfo@pendopharm.com.

Références

1. Licence de produit Helixia^{MD} TOUX.
2. Notice Helixia^{MD} TOUX.

* L'importance clinique comparative n'a pas été démontrée.



HELIXIA^{MD} est une marque déposée de Pharmascience Inc.
Distribué par PENDOPHARM, une division de Pharmascience Inc.,
Montréal, Canada H4P 2T4



Texte rédigé par **Françoise Dubé**, B.Sc., B. Pharm., M.Sc., pharmacienne au CSSS du Sud de Lanaudière, Hôpital Pierre-Le Gardeur.

Texte révisé par Vicky Gélinas, B. Pharm., M.Sc., Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec

Remerciements: Dr Alain Charbonneau, microbiologiste.

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

Texte original soumis le 7 avril 2015.

Texte final remis le 17 juillet 2015.

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.

Rhinite non allergique associée aux bêtabloquants

Objectifs d'apprentissage

- | | | |
|--|--|--|
| 1. Être en mesure de reconnaître une rhinite non allergique d'origine médicamenteuse. | 2. Identifier les médicaments susceptibles d'induire une rhinite. | 3. Connaître le traitement d'une rhinite non allergique d'origine médicamenteuse. |
|--|--|--|

Les bêtabloquants font partie des médicaments bien connus des professionnels de la santé puisque leur utilisation est très répandue dans le milieu médical. Ils ont d'ailleurs fait leur apparition sur le marché dès les années 1960¹. Ils sont prescrits fréquemment et occupent une place importante dans l'arsenal thérapeutique pour plusieurs indications, notamment le syndrome coronarien aigu. Plusieurs effets indésirables ont été rapportés depuis leur commercialisation, dont les céphalées, la fatigue, les étourdissements, l'impuissance et l'hypotension^{2,3}. La plupart d'entre eux



Présentation du patient

P.B., un homme de 57 ans (74,5 kg) se présente à la clinique externe de microbiologie en février 2014 pour le suivi d'une médiastinite traitée par antibiothérapie intraveineuse. L'infection est bien maîtrisée, mais il se plaint de rhinorrhée abondante et claire et d'une raucité de la voix apparues progressivement, selon lui, il y a quelques semaines. Il n'a pas de céphalées ni d'autres symptômes infectieux. La formule sanguine est normale. À la suite de l'examen physique et d'un questionnaire plus approfondi, le microbiologiste lui prescrit une radiographie des sinus, ainsi qu'une recherche d'antigènes du virus respiratoire syncytial. P.B. est atteint d'une maladie cardiaque athérosclérotique, de dyslipidémie, d'hypertension, et il a cessé de fumer il y a trois mois.

À l'analyse du dossier antérieur, ce patient a été hospitalisé récemment, et à plusieurs reprises. La première hospitalisation a eu lieu six semaines plus tôt dans notre établissement (Hôpital Pierre-Le Gardeur), en raison d'un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), premier épisode au cours duquel il a subi trois pontages à l'Hôtel-Dieu de Montréal. À la mi-janvier 2014, il est admis pour une infection médiastinale. Il quitte l'hôpital quelques jours plus tard avec un antibiotique intraveineux. Il consulte à nouveau à l'urgence en février 2014 pour récurrence possible des symptômes de médiastinite. L'historique de la médication du patient à travers ces différents épisodes est présenté au tableau **I**.

I Historique de la médication du patient

Médication	Durée de traitement
Ézétimibe 10 mg die hs	Avant l'hospitalisation de décembre 2013 à ce jour
Zopiclone 7,5 mg ½ co hs	
Acétaminophène-Codéine 300-30 mg 1 co q4-6h prn	
Aspirine 80 mg die	Depuis le congé de l'hôpital en décembre 2013 à ce jour
Atorvastatine 40 mg die	
Bisoprolol 10 mg die	
Docusate de sodium 200 mg bid	
Hydromorphone 2 mg q4-6 h prn	
Céfazoline 2 G IV q8h	Du 20 janvier 2014 à février 2014
Bio-K 2 capsules die	
Lansoprazole 30 mg, 1 caps die prn	De juillet 2013 à février 2014
Pantoprazole 40 mg die	Depuis le congé de l'urgence en février 2014 à ce jour
Sennoside 8,6 mg, 1 à 2 co hs prn	
Naproxène 250 mg bid prn	
Acétaminophène 1000 mg qid prn	

s'atténuent avec le temps et disparaissent habituellement après quelques semaines de traitement, sans nécessité d'intervention. Mais qu'en est-il de la rhinite, un effet indésirable qui paraît banal et est méconnu des professionnels de la santé? Il est pourtant rapporté pour le bisoprolol (Monocor^{MD}), avec une incidence de 2,9 % à 8,3 %, comparativement à 3 % pour le placebo^{2,4}. Pour ce qui est du métoprolol (Lopresor^{MD}), la rhinite semble moins fréquente et moins souvent décrite dans la littérature médicale. La base de données Micromedex ne rapporte d'ailleurs pas cet effet indésirable^{3,5}. Cet article traitera d'un cas de rhinite non allergique (RNA), celui de P.B., associée à la prise de deux bêtabloquants : le bisoprolol et le métoprolol (**voir la Présentation du patient et son Historique de médication – tableau 1 – ci-contre**).

Évolution de la réaction

P.B. est revu en clinique externe quatre jours après la première visite en février 2014. Entre-temps, son médecin de famille lui a prescrit de la mométasone (Nasonex^{MD}) 50 mcg à raison de deux vaporisations dans chaque narine une fois par jour, sans amélioration des symptômes de rhinorrhée. Le microbiologiste constate alors que la radiographie prise quelques jours plus tôt ne montre aucun signe de sinusite aiguë. Le dépistage du virus respiratoire syncytial est négatif. Pourtant, le patient se plaint toujours de rhinorrhée incommodante. Le médecin suspecte une sinusite secondaire à la céfazoline (Ancef^{MD}), puisque c'est la dernière médication à avoir été ajoutée. Il décide de cesser la céfazoline et de la remplacer par de l'amoxicilline-clavulanate (Clavulin^{MD}) 875 mg bid pendant 14 jours.

En mars, le patient est revu et aucune amélioration n'est notée. On demande alors une consultation en allergie et en oto-rhino-laryngologie, ainsi qu'une tomодensitométrie des sinus paranasaux. Une autre visite médicale a lieu trois jours plus tard. L'état du patient s'est détérioré. Il se plaint de problèmes respiratoires, d'une difficulté à dormir à cause de ses sécrétions et d'avoir peur d'étouffer, ce qui le met dans un état de panique et d'anxiété élevé.

Après une analyse du profil médicamenteux plus approfondie et une recherche dans la littérature scientifique, l'équipe médicale décide de suspendre le bisoprolol temporairement, le suspectant d'être la cause de la rhinite. Le médecin lui prescrit aussi du lorazépam (Ativan^{MD}) à raison de 0,5 mg ou 1 mg toutes les six heures au besoin pour diminuer les symptômes d'anxiété.

Fin de l'épisode

P.B. rencontre l'oto-rhino-laryngologiste (ORL) et le microbiologiste à nouveau vers la fin mars. Il a cessé le bisoprolol depuis une semaine. Ses symptômes ont disparu à 75 % selon lui, et il dit mieux respirer à nouveau. Le rapport de la tomодensitométrie



Rhinite non allergique de causes non infectieuses ni structurales⁹

Rhinite d'origine médicamenteuse	Rhinite sénile
Rhinite gustative	Rhinite atrophique
Rhinite médicamenteuse	Rhinite vasomotrice
Rhinite hormonale	Rhinite due à une fuite du liquide céphalo-rachidien
Rhinite non allergique à éosinophile	

faite en mars ne montre aucune anomalie structurelle du nez. L'ORL ne dénote aucune anomalie à l'examen. Il conclut à une rhinite vasomotrice au bisoprolol. Étant donné l'importance de prescrire un bêtabloquant à ce patient, on décide de tenter le métoprolol à raison de 25 mg bid.

Lors de son suivi au début d'avril, les symptômes de congestion, de difficultés respiratoires et de raucité de la voix reviennent. Une consultation en cardiologie pour évaluer les possibilités d'un traitement alternatif est demandée. Le patient est vu le jour même, le métoprolol est alors cessé et le cardiologue prescrit du telmisartan (Micardis^{MD}) à raison de 40 mg une fois par jour pour une semaine, puis de 80 mg une fois par jour par la suite.

Pour terminer, le patient est vu par l'allergologue de l'hôpital en mai : il n'a plus aucun symptôme de rhinorrhée à ce moment. On procède quand même à un dépistage d'allergie pour allergènes environnementaux par tests cutanés, qui s'avèrent tous négatifs.



Médicaments pouvant causer une rhinite non allergique par mécanisme d'action^{8,9,10}

Inflammation locale	Neurogène	Idiopathique
Aspirine	Alfuzosine	Amiloride
Ibuprofène	Clonidine	β-Bloquants oraux
Indométhacine	Doxazosine	β-Bloquants ophtalmiques
Kétoprofène	Méthyldopa	Bloqueurs des canaux calciques
Kétorolac	Phentolamine	Chlorpromazine
Naproxène	Prazosine	Contraceptifs oraux
Sulindac	Sildénafil	Gabapentine
	Tadalafil	Hydralazine
	Tamsulosine	Hydrochlorothiazide
	Vardénafil	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
		Œstrogènes exogènes
		Risperidone

IV Suivi et surveillance de la thérapie

Rhinorrhée

Congestion

Écoulement nasal postérieur

Difficultés respiratoires

Anxiété

Discussion

La rhinite est une inflammation de la muqueuse nasale ayant pour symptômes principaux la rhinorrhée, la congestion nasale, des éternuements et un écoulement nasal postérieur⁶. Ce dernier, à long terme, peut causer une irritation de la gorge, entraînant de la toux et une raucité de la voix⁷. On estime que 10 % à 40 % de la population des pays industrialisés en serait atteinte. La rhinite se divise en deux catégories, soit la rhinite allergique et la rhinite non allergique⁶.

La rhinite allergique, la plus commune, implique un processus médié par les IgE contre des allergènes environnementaux et s'accompagne souvent de symptômes généraux tels que la fatigue, des malaises et des céphalées. Elle se déclenche dans 80 % des cas chez les personnes de moins de 20 ans, s'accompagne de prurit et implique une variation saisonnière⁸.

Quant à la rhinite non allergique (RNA), elle se présente dans 70 % des cas chez les patients de plus de 20 ans et majoritairement chez les femmes⁶. Elle est plus complexe, se divise en plusieurs catégories, énumérées au **tableau II**, et ne comprend pas les rhinites infectieuses ni celles dues à une anomalie structurale ou mécanique des voies respiratoires supérieures⁹. En fait partie la rhinite non allergique d'origine médicamenteuse (RNAOM), à ne pas confondre avec la rhinite médicamenteuse, à savoir une congestion nasale rebond à la suite de l'arrêt des décongestionnants topiques après une utilisation prolongée^{8,9}.

La RNAOM peut se diviser en trois catégories selon le mécanisme d'action de la réaction impliquée, soit inflammatoire, neurogène ou idiopathique¹⁰.

Dans la première catégorie, nous retrouvons l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui peuvent provoquer une inflammation de la muqueuse nasale chez certains patients prédisposés, par inhibition de la COX-1, ce qui entraîne un dérèglement du métabolisme de l'acide arachidonique¹¹. Ce syndrome est connu sous le nom d'hypersensibilité à l'aspirine, ou de maladie de Widal, souvent associée

à cette triade : asthme-polypes nasaux-intolérance à l'aspirine^{11,12}. Une rhinorrhée persistante suivie d'une congestion nasale ne répondant à aucun traitement fait partie des premiers symptômes de cette maladie. Elle se transforme par la suite en rhinosinusite chronique, avec apparition de polypes nasaux dans 70 % des cas, en anosmie, puis en asthme persistant^{11,12}.

Pour ce qui est de la deuxième catégorie, certains médicaments agissant sur les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques font partie des médicaments pouvant causer une rhinite en affectant le système nerveux autonome^{6,10}. Ils déséquilibrent les tonus sympathiques et parasympathiques de la muqueuse nasale, et peuvent ainsi causer une rhinite. Le blocage de l'influx sympathique sur la muqueuse nasale a pour effet de diminuer l'action de la norépinéphrine et du neuropeptide Y, médiateurs vasoconstricteurs, causant ainsi de la rhinorrhée et de la congestion nasale¹⁰. À l'inverse, l'activation du système parasympathique libère de l'acétylcholine et un peptide intestinal vasoactif, ce qui stimule les sécrétions nasales et induit une vasorelaxation menant à une congestion nasale⁶. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 seraient aussi impliqués dans cette catégorie par leur effet sur les tissus érectiles de la muqueuse nasale^{6,10}.

Le **tableau III** présente une liste non exhaustive des médicaments pouvant causer une RNAOM^{8,9,10}. Ils sont classés par mécanisme impliqué dans la muqueuse nasale. La catégorie « idiopathique » regroupe tous les médicaments dont le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé. D'ailleurs, bien que les bêtabloquants aient une action sur les récepteurs adrénergiques, ils sont classés dans cette catégorie puisque leur mécanisme d'action au niveau de la muqueuse nasale ne peut être expliqué.

Diagnostic

Les symptômes de la RNA sont non spécifiques, ce qui complique son diagnostic. La sinusite bactérienne, la sinusite virale et la rhinite allergique sont les pathologies d'abord suspectées chez ces patients⁸. La RNA est un diagnostic que l'on établit principalement à l'aide d'un questionnaire approfondi des symptômes (durée, intensité, apparition, exposition à des allergènes, variation saisonnière, contexte aigu versus chronique) et d'une histoire médicale complète (trauma, allergie, asthme, eczéma, antécédents familiaux, médicaments utilisés)^{8,13}. Plusieurs tests peuvent être effectués afin d'exclure les diagnostics différentiels de la RNA, dont une radiographie des sinus, une endoscopie nasale, une culture bactérienne ou virale, une tomodensitométrie des sinus et un test percutané aux allergènes^{8,14}. Par la suite, il s'agit d'identifier le type de

RNA dont souffre le patient (énuméré précédemment au **tableau II**) afin d'instaurer le bon traitement^{6,13}. Le **tableau IV** met en évidence les principaux symptômes de la RNAOM du patient.

Imputabilité

Le patient rapporte que ses symptômes de rhinite ont commencé quelques semaines après le début du traitement par bisoprolol et qu'ils se sont amplifiés jusqu'à altérer sa qualité de vie de façon significative. Il n'existe que peu de cas répertoriés, mais la monographie du bisoprolol et celle du métoprolol mentionne l'effet indésirable^{2,3}. Celui-ci est apparu avec chacun des deux bêtabloquants et l'état du patient s'est amélioré à l'arrêt de chacun d'eux. Les autres causes de rhinite ont été écartées. Cela permet d'obtenir un résultat de 6 à l'aide de l'algorithme de Naranjo, ce qui indique un lien probable entre la rhinite et le bisoprolol¹⁵. Bien qu'il n'existe aucun rapport de cas de rhinite dans la base de données MedEffet Canada, ni avec le bisoprolol ni avec le métoprolol, quelques sources en font tout de même mention^{2,3,4,16}. Par contre, il n'existe que très peu de données, dans la littérature médicale, sur l'association entre la rhinite et les bêtabloquants. Un rapport de cas publié en 1994 décrit cinq patients sous bêtabloquants non sélectifs, atteints d'une rhinite sévère qui ne répondait à aucun traitement. Celle-ci s'est résorbée uniquement à l'arrêt de ces derniers¹⁷. Nous pouvons faire un parallèle avec le cas décrit ci-haut, puisque ce patient n'a vu ses symptômes s'améliorer qu'à l'arrêt du bisoprolol, puis à l'arrêt du métoprolol. Cependant, ces bêtabloquants sont cardiosélectifs, alors que, dans le rapport de cas, trois des patients avaient tenté la prise d'un agent cardiosélectif sans récurrence de rhinite. Enfin, la réapparition des symptômes lors de la prise d'un agent de la même classe augmente la probabilité que les bêtabloquants soient bien les responsables de cet effet indésirable.

Parmi les médicaments que prenait le patient, la céfazoline a d'abord été suspectée puisque l'apparition de l'effet indésirable semblait concorder avec l'ajout de ce médicament. Pourtant, aucun cas de rhinite avec céfazoline ajoutée n'est rapporté dans la littérature médicale¹⁸. Son arrêt n'a d'ailleurs pas amélioré les symptômes du patient, ils se sont même détériorés. Parmi les autres médicaments du patient, seuls l'aspirine et le naproxène (Naprosyn^{MD}) ont déjà été associés à la rhinite^{10,11,12}. Or, le patient n'a pris le naproxène que pendant quelques jours, et non de façon continue pendant tout cet épisode. Quant à la prise d'aspirine, les symptômes du patient se sont résolus malgré la poursuite de ce traitement. Il n'y a donc aucune concordance dans le temps avec l'effet indésirable et ces deux médicaments, ce qui rend très peu probable leur imputabilité.

Par ailleurs, parmi les diagnostics différentiels, la sinusite infectieuse a d'abord été suspectée. Toutefois, aucune inflammation des sinus n'a été démontrée par la radiographie et le traitement antibiotique par l'amoxicilline-clavulanate n'a apporté aucune amélioration à l'état du patient. L'hypothèse d'une rhinite allergique a alors été soulevée. C'est pour cette raison qu'une consultation avec un allergologue a été demandée. Les résultats des tests aux allergènes environnementaux se sont tous révélés négatifs et ont donc permis d'écarter ce diagnostic.

Traitement

Contrairement aux autres types de rhinite pouvant répondre à certains traitements pharmacologiques, la RNAOM ne répond à aucun d'entre eux, la plupart du temps. C'est le cas de notre patient chez qui la mométasone intranasale a été tentée, sans toutefois améliorer ses symptômes. Aucune mesure non pharmacologique ne s'est révélée efficace non plus^{6,10}. Chez les patients pour qui la médication ne peut être cessée, les glucocorticoïdes topiques intranasaux peuvent être une option, mais la réponse pharmacologique est variable et modérée. L'azelastine (Asteline^{MD}), un antihistaminique topique, permettrait d'optimiser le traitement en l'ajoutant aux glucocorticoïdes topiques en cas d'inefficacité, mais ce médicament n'est pas disponible au Canada¹⁰. Quant aux anticholinergiques nasaux, bien qu'ils n'aient pas été étudiés dans la RNAOM, leur utilisation et leur efficacité sont documentées pour les autres formes de RNA^{6,13}. Ils pourraient donc être tentés, compte tenu de leur profil d'innocuité rassurant.

La difficulté consiste à diagnostiquer le type de rhinite dont le patient est atteint et, dans le cas où une RNAOM est suspectée, de détecter le médicament en cause. Dans le cas de P.B., il a été possible de cesser les bêtabloquants pour une autre classe de médicament (le telmisartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine). Il est préférable d'éviter les médicaments et la classe de médicament ayant causé la RNAOM chez ce patient, puisque les symptômes étaient marqués. L'évaluation d'une solution de rechange en matière de traitement doit être individualisée, adaptée à chaque patient, compte tenu de l'importance des bêtabloquants dans le traitement des maladies cardiovasculaires.

Conclusion

La RNA n'est pas un effet indésirable mettant la vie des patients en danger, mais elle peut affecter leur qualité de vie à différents degrés. Le diagnostic de RNAOM et l'identification des médicaments responsables ont été primordiaux pour notre patient dont les symptômes étaient très sérieux. Plusieurs molécules peuvent causer cet effet

secondaire, dont les bêtabloquants, classe pharmacologique faisant souvent partie du profil médicamenteux de nos patients. Il est donc important pour les cliniciens de reconnaître les signes et les symptômes d'une RNAOM, d'identifier le médicament responsable et de le cesser puisqu'aucun autre traitement ne sera efficace pour soulager les symptômes. L'analyse du profil pharmaceutique est essentiel pour poser un diagnostic et le pharmacien est le professionnel le mieux outillé pour détecter les médicaments susceptibles de causer cet effet indésirable peu connu. ■

Références

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

1. Snow PJD. Effect of propranolol in myocardial infarction. *Lancet* 1965; 2(7412): 551-3.
2. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada. Monographie du bisoprolol. [En ligne. Page consultée le 11 novembre 2014.] http://www.e-therapeutics.ca/cps.showMonograph.action?newSearch=true&simpleIndex=brand_generic&simpleQuery=bisoprolol&=brandExactMatch=false#
3. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada. Monographie du métoprolol. [En ligne. Page consultée le 11 novembre 2014.] <http://www.e-therapeutics.ca/cps.select.preliminaryFilter.action?simplePreliminaryFilter=m%C3%A9toprolol%2C+tartrate+de#m292400n00074>
4. Micromedex Healthcare series. Monographie du Bisoprolol (Monacor^{MD}) [En ligne. Page consultée le 11 novembre 2014.] www.thomsonhc.com
5. Micromedex Healthcare series. Monographie du Métoprolol (Lopresor^{MD}) [En ligne. Page consultée le 11 novembre 2014.] www.thomsonhc.com
6. **Lieberman P, Pattanaik D. Non-allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14 (6): 439: 1-11.**
7. Morice AH. Post-nasal drip syndrome: a symptom to be sniffed at? *Pulm Pharmacol Ther.* 2004; 17(6): 343-5.
8. Quillen DM, Feller DB. Diagnosing Rhinitis: Allergic vs nonallergic. *Am Fam Physician* 2006; 73(9): 1583-90.
9. Kaliner MA. Classification of non-allergic rhinitis syndrome with a focus on vasomotor rhinitis, proposed to be known henceforth as nonallergic rhinopathy. *World Allergy Organ J* 2009; 2 (6): 98-101.
10. **Varghese M, Glau MC, Lockey RF. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2010; 40(3): 381-4.**
11. Lapointe P. Triade Asthme-Polypes nasaux-AINS. Comment la reconnaître et prévenir une exacerbation des symptômes. *Actualité pharmaceutique, Cahier de formation continue*, décembre 2011-janvier 2012; [En ligne. Page consultée le 10 décembre 2014.] <http://www.professionsante.ca/files/2011/12/LPharm-Dec-Jan-2012.pdf>

12. Varghese M, Lockey RF. Aspirin-exacerbated asthma. *Allerg, Asthma Clin Immunol*. 2008; 4(2): 75-83.
13. Bernstein JA. Nonallergic rhinitis: therapeutic options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013; 13(4): 410-6.
14. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et coll. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allerg, Asthma Clin Immunol*. 2011; 7(2).
15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et coll. A method of estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30(2): 239-45.
16. Santé Canada. MedEffet. [En ligne. Page consultée le 20 avril 2014.] www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php
17. Bergsmark J, Gadeholt G. Nasal polyps and chronic sinusitis as a possible adverse effect of non-selective beta-blockers. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994; 114(18): 2116-7.
18. Micromedex Healthcare series. Monographie de la céfazoline (Ancef^{MD}) [En ligne. Page consultée le 28 novembre 2014.] www.thomsonhc.com



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 23 novembre 2016. Donne 4 UFC.

8. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A. La céfazoline fait partie des médicaments pouvant causer une rhinite non allergique d'origine médicamenteuse.
- B. Le syndrome de Widal est causé par les AINS et l'aspirine qui entraînent une inflammation de la muqueuse nasale par inhibition de la COX-2 chez les patients prédisposés.
- C. La rhinite gustative, la rhinite hormonale et la rhinite vasomotrice sont des types de rhinite non allergique.
- D. La norépinéphrine et le neuropeptide-Y sont des médiateurs vasodilatateurs qui peuvent causer de la rhinorrhée.

9. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- A. La gabapentine, le ramipril et les contraceptifs oraux peuvent causer une rhinite non allergique d'origine médicamenteuse.
- B. On estime l'incidence de la rhinite dans les pays industrialisés à plus de 10 %.
- C. La rhinite non allergique est un diagnostic d'exclusion.
- D. Il existe plusieurs données dans la littérature médicale sur l'association entre la rhinite et les bêtabloquants.



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

COMITÉ DE RÉDACTION

Avez-vous entendu parler de...

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

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

À vos soins

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

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

À votre service sans ordonnance

Nancy Desmarais, B. Pharm.

Julie Martineau, B. Pharm.

Place aux questions

Noura A. Shahid, B. Pharm.

Les pages bleues

Sarah Girard, Pharm. D.

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

Pharmacovigilance

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

Retombées des pharmaciens

Nicolas Paquette-Lamontagne, B. Pharm.,
M. Sc., MBA, PMP

PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES

MONTRÉAL

Sylvie-Anne Breton, 514 843-2953

Pauline Shanks, 514 843-2558

Nancy Dumont, 514 843-2132

TORONTO

Pam Chodda Young, 416 764-1433

Norman Cook, 416 764-3918

Scott Tweed, 1 800 668-8151

GESTIONNAIRE, PRODUCTION

Alex Gratton, 514 843-2533

COORDONNATRICE DE LA PRODUCTION

Maria Tomasino, 514 843-2147

LES ÉDITIONS ROGERS MEDIA

Steve Maich, premier vice-président
et directeur général

Derek DeCloet, vice-président contenu

Brinda Luckoo, directrice principale, Next Issue
Canada et Diffusion

Sean McCluskey, directeur principal des opérations

Garth Thomas, directeur principal,
publications professionnelles

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

Chris Johnston, directrice, planification
des affaires

Janet Smith, Éditrice exécutive, Groupe Santé

Rick Campbell, directeur des rédactions,
Groupe Santé

ABONNEMENT OU CHANGEMENT D'ADRESSE

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

Pour nous joindre :
quebecpharmacie@halldata.com

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

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

Toutes les annonces de produits
pharmaceutiques sur ordonnance ont été
approuvées par le Conseil consultatif de
publicité pharmaceutique.
Envoi de poste – publications,
convention n° 40070230.





Québec Pharmacie

*vous remercie et
vous donne rendez-vous
pour le numéro
de décembre – janvier.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !

