



FIBRISTAL^{MD} MAINTENANT EN DEUX CYCLES DE TRAITEMENT, D'UNE DURÉE LIMITÉE DE TROIS MOIS CHACUN¹

Le 1^{er} et le seul médicament indiqué pour le traitement des signes et symptômes modérés à graves de fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer qui sont admissibles à la chirurgie^{1,2}.
La durée du traitement est de deux cycles, chacun étant limité à 3 mois¹.

CONTRE-INDICATIONS :

- Pendant la grossesse et chez les femmes qui allaitent.
- Chez les femmes ayant des saignements génitaux d'étiologie inconnue ou pour des raisons autres que des fibromes utérins.
- Chez les femmes atteintes d'un cancer de l'utérus, du col utérin, de l'ovaire ou du sein.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS PERTINENTES :

- L'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux n'est pas recommandée.
- L'emploi chez les patientes présentant une insuffisance hépatique, sauf si la patiente est suivie de près.
- L'emploi chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale modérée ou grave.
- L'emploi chez les patientes atteintes d'asthme grave insuffisamment contrôlé par des glucocorticoïdes oraux.
- Des changements au niveau de l'histologie de l'endomètre peuvent être observés chez les patientes. Ces changements sont désignés comme

« Changements endométriaux associés au modulateur du récepteur de la progestérone » (*Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes – PAEC*) et sont réversibles après l'arrêt du traitement.

- Investiguer si l'épaississement de l'endomètre persiste encore 3 mois après la fin du traitement.
- L'emploi concomitant d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4, d'inducteurs du CYP3A4 et de puissants inducteurs enzymatiques.
- Si les saignements excessifs persistent après les premiers 10 jours de traitement, les patientes devraient en informer un médecin.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS :

Pour de plus amples renseignements concernant les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et les renseignements posologiques, veuillez consulter la monographie du produit à http://fibrystal.ca/docs/Fibrystal_Product_Monograph_F.pdf. La monographie est également disponible en nous appelant au 1-855-892-8766.

RÉFÉRENCES : 1. Monographie de FIBRISTAL^{MD}, Actavis Specialty Pharmaceuticals Co., décembre 2015.
2. Données internes – Le premier et le seul, Actavis Specialty Pharmaceuticals Co., mars 2015.



FIBRISTAL^{MD} est une marque déposée d'Allergan Sales, LLC, utilisée sous licence par Actavis Specialty Pharmaceuticals Co. © 2016 Allergan. Tous droits réservés.



Pr
fibrystal^{MC}
acétate d'ulipristal
RECONSIDÉREZ
LE TRAITEMENT DES FIBROMES



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

juillet – août 2016 | vol. 63 | n° 4

Produits pour la pousse des cheveux



Ticagrelor et statines

Antibiothérapie guidée
par la procalcitonine

Oligohydrose, troubles de l'humeur
et cauchemars sous topiramate

4 UFC DE L'OPQ

eCortex.ca

SOULAGEZ LES PIRES SYMPTÔMES D'ALLERGIE DE VOS PATIENTS AVEC NASACORT.

CONSEILLEZ-LEUR LE TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CONTRE LES SYMPTÔMES GÊNANTS DE LA RHINITE ALLERGIQUE¹.



Disponible
**SANS
ORDONNANCE**

Nasacort Allergie 24H^{MC}

www.nasacort.ca

Nasacort Allergie 24H^{MC}, marque de commerce de Aventis Pharma S.A.

DISTRIBUÉE PAR : PENDOPHARM

une division de Pharmascience Inc., Montréal, QC, Canada H4P 2T4

1-888-550-6060

medinfo@pendopharm.com

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE: Adultes et enfants de 12 ans et plus : Nasacort Allergie 24H^{MC} est indiqué pour le soulagement temporaire de multiples symptômes de la rhinite allergique aperiodique et saisonnière tels que : la congestion nasale; l'écoulement nasal; les éternuements; la démangeaison du nez. L'usage régulier du médicament est essentiel, étant donné qu'un soulagement complet ne peut être obtenu qu'après 2 à 3 jours de traitement.

RÉFÉRENCE: 1. Small P, Frenkiel S, Becker A, *et al.*, Rhinitis: A Practical and Comprehensive Approach to Assessment and Therapy. *Journal of Otolaryngology*. Apr2007 Supplement 1, Vol. 36, pS5-S27. 23p.

Pour des renseignements permettant de faciliter l'évaluation des bienfaits et des risques, veuillez consulter la monographie du produit, accessible à <http://www.nasacort.ca/pdf/fr/nasacort-product-monograph.pdf>. Demandez toujours au patient de lire l'étiquette. Les conditions d'autorisations de mise en marché sont également disponibles sur demande en téléphonant au 1-888-550-6060.

Éditorial

Qu'en savez-vous ?



À votre service sans ordonnance

Produits pour
la pousse des
cheveux



Place aux questions

Interaction entre
le ticagrelor
(Brilinta^{MD}) et les
statines : qu'en
est-il au juste ?



Les pages bleues

Antibiothérapie
guidée par la
procalcitonine dans
le traitement des
infections respiratoires



Pharmacovigilance

Oligohydrose,
troubles de l'humeur
et cauchemars
sous topiramate



QUESTIONS DE



répondez sur
eCortex





Qu'en savez-vous ?

Que savez-vous de votre patient ? Bien sûr qu'il prend des médicaments, mais autrement, la collecte de renseignements demeure généralement faible quand un patient utilise les services d'un pharmacien. Bien qu'on ait la chance de voir nos patients à plusieurs reprises, nous documentons généralement peu une histoire de vie en lien avec la prise de médicaments. Les collectes sont souvent faites par automatisme, incomplètes, sans âme.

Si je vous demandais d'extraire de vos données le nombre de patients MPOC, ou le nombre de patients avec insuffisance cardiaque, peut-être auriez-vous de la difficulté à le faire. Vous seriez certainement capable de dire combien de femmes reçoivent des anovulants ou combien de patients diabétiques sur insuline font partie de votre clientèle, car dans ces deux cas il est assez évident qu'une certaine corrélation peut être faite avec les médicaments pris.

Chez les patients avec des maladies chroniques, êtes-vous en mesure d'établir un profil évolutif de la gravité de la maladie en lisant une documentation correcte sur ce que vit le patient ? Bien sûr, vous pourriez dire que celui-ci a changé quatre fois d'antihypertenseur dans les trois dernières années, mais sauriez-vous dire pourquoi ?

Je constate, dans une des facettes de ma vie professionnelle, que la lacune de collecte est importante. Certains pharmaciens n'en font aucune et ils deviennent alors plus des exécutants d'ordonnances que des pharmaciens, au sens propre du terme. Je repose donc la question : qu'en savez-vous ?

Est-ce que votre collègue qui prend la relève demain saura quelle intervention vous avez faite ou encore ce qui se passe chez le patient ? Je crois que nous sommes généralement « pilule-centristes », alors que nous devrions être « patient-centristes » grâce à la capacité de bien maîtriser la technologie avancée qu'est devenu le médicament contemporain.

Une autre question peut aussi se poser. Dans un article récent du *British Journal of Medicine*¹, il était mentionné que le tiers des décès aux États-Unis peuvent être attribués

à des erreurs médicales, après les décès associés aux maladies cardiovasculaires et au cancer. Dans ce contexte, vous sentez-vous à l'aise de penser que la documentation inscrite au dossier vous permet adéquatement de contribuer à réduire les erreurs associées à une ordonnance inadéquate pour votre patient? Je suis persuadé que le pharmacien réussit à prévenir beaucoup d'erreurs par son repérage des problématiques de prescription. Mais il n'est pas à l'abri de ses propres erreurs. Dans le même article, on suggère de rendre les erreurs plus flagrantes (avec des alertes par exemple), d'avoir des outils visant à sauver le patient si une erreur s'est produite et, finalement, d'instaurer une culture de la sécurité. Cette culture de la sécurité passe par beaucoup de mesures prises par une équipe de pharmaciens qui s'assure de la maintenir efficace.

Cela passe aussi par la documentation. Le « Ce qui n'est pas écrit n'a pas été fait » mentionné lors d'un précédent Rendez-Vous de l'OPQ m'a beaucoup marqué et continue à m'inciter à bien documenter mes dossiers. La perfection n'étant pas de ce monde, on doit quand même tenter de bien faire, en tenant compte des impératifs de la charge de travail, et alors se doter d'outils rapides. Les SOAP, FARM et Q1Q2Q3 sont des méthodes bien connues. Les utilisez-vous?

Je vous souhaite d'avoir une bonne documentation et je vous pose à nouveau la question : qu'en savez-vous? ■

Référence

1. Makary MA, Daniel M. Medical error—The third leading causes of death in the US. *BMJ* 2016; 353: i2139.



Suivez le rythme de l'actualité

**L'actualité
pharmaceutique**
L'INFOLETTRE DES PHARMACIENS

**L'ACTUALITÉ
médicale**
L'INFOLETTRE DES MÉDECINS

*Abonnez-vous dès maintenant
ProfessionSanté.ca*

Texte rédigé par **Emmanuel Bebawi**, Pharm. D., M.Sc., Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (CISSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal).

Révision : Noura A. Shahid, B. Pharm., Pharmacie Noura A. Shahid, et Geneviève Duperron, B. Pharm., Pharmacie Geneviève Duperron, Blainville.

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

Texte original soumis le 22 septembre 2014.

Texte final remis le 15 décembre 2015.

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

Responsable de cette chronique :



Sandra Bélanger, B. Pharm.



Geneviève Tirman, B. Pharm., diplôme de 2^e cycle en pharmacie communautaire

Interaction entre le ticagrelor (Brilinta^{MD}) et les statines : qu'en est-il au juste ?

Introduction

Le ticagrelor (Brilinta^{MD}), un inhibiteur réversible du récepteur P2Y₁₂, est un antiplaquettaire qui a gagné en popularité à la suite de l'étude multicentrique de phase III, PLATO, qui a démontré qu'il était supérieur au clopidogrel (Plavix^{MD})¹. Le ticagrelor est donc indiqué pour la réduction des événements thrombotiques chez les patients souffrant du syndrome coronarien aigu (SCA), particulièrement lorsqu'il y a installation d'un tuteur par intervention coronarienne percutanée^{1,2}. Un grand nombre de patients

Objectifs d'apprentissage

1. Se familiariser avec l'interaction entre le ticagrelor (Brilinta^{MD}) et les statines.
2. Être en mesure d'évaluer adéquatement l'impact clinique de cette interaction chez les patients.



Présentation du cas clinique

M. IM, 60 ans, se rend à la pharmacie avec ses ordonnances de départ à la suite d'un infarctus du myocarde pour lequel on lui a posé des tuteurs métalliques. Sur l'ordonnance, on trouve du ticagrelor 90 mg bid et de l'atorvastatine 80 mg die. Votre logiciel détecte une interaction : risque de myopathies.

souffrant de SCA se verront prescrire une statine en plus de leur antiplaquettaire³. Les statines se sont avérées très bénéfiques dans de nombreuses études pour traiter la maladie cardiovasculaire en SCA, particulièrement à hautes doses. Plusieurs auteurs rapportent toutefois une interaction médicamenteuse entre le ticagrelor et certaines statines (atorvastatine, simvastatine et lovastatine)²⁻⁴. L'objectif ici est donc d'évaluer cette interaction et de proposer une conduite à tenir pour la gérer.

Mécanisme d'action de l'interaction

Le ticagrelor est une molécule qui est métabolisée par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 et 3A5 en son métabolite actif AR-C124910XX⁵. C'est aussi un faible inhibiteur du CYP 3A4 et de la P-glycoprotéine (P-GP)². L'atorvastatine, la simvastatine et la lovastatine sont métabolisées par le CYP 3A4 et éliminées en partie par les P-GP². Ainsi, il y a une interaction potentielle entre le ticagrelor et ces statines. Cette interaction causerait potentiellement une augmentation des concentrations sériques des statines par l'inhibition du CYP 3A4 et de la P-GP par le ticagrelor. Cette hausse des concentrations sériques pourrait se traduire par une augmentation des effets indésirables des statines, tels que les myopathies^{2,4,7}.

L'étendue de l'interaction

Une étude pharmacocinétique a tenté de démontrer l'effet inhibiteur du ticagrelor sur le métabolisme et l'élimination de l'atorvastatine et de la simvastatine. Lorsque coadministrés, le ticagrelor augmente la concentration maximale observée ($C_{\max}$) et l'aire sous la courbe (ASC) de la simvastatine de 81 % et 56 %, respectivement². Certains sujets ont présenté une augmentation de l'ASC de deux à trois fois. Pour ce qui est du métabolite actif, la simvastatine acide, il y avait une augmentation de la $C_{\max}$ et de l'ASC de 64 % et 52 % respectivement². Quant à l'atorvastatine, une hausse de la $C_{\max}$ et de l'ASC de 23 % et 36 % respectivement a été observée². La coadministration d'atorvastatine et de simvastatine avec le ticagrelor n'avait aucun effet sur le profil pharmacocinétique du ticagrelor ou du AR-C124910XX². Cette donnée est rassurante puisqu'elle signifie qu'il n'y aurait pas de baisse de l'efficacité du ticagrelor ni de hausse du risque de saignement. Aucune étude n'a été effectuée

I Résumé de la gestion de l'interaction entre les statines et le ticagrelor en plus des facteurs de risque de myopathies^{5-8, 12}

Statine	Gestion de l'interaction
Lovastatine	Ne pas dépasser 40 mg par jour
Simvastatine	Ne pas dépasser 40 mg par jour
Atorvastatine	Théoriquement, aucun ajustement nécessaire. Envisager de ne pas dépasser 40 mg par jour si présence de plusieurs facteurs de risque de myopathies
Rosuvastatine	Aucun ajustement nécessaire
Pravastatine	Aucun ajustement nécessaire

Facteurs de risque de myopathies : sexe féminin, faible poids (IMC peu élevé), âge (> 65 ans), dysfonction rénale, dysfonction hépatique, hypothyroïdie, antécédent d'augmentation des CK personnel ou familial, antécédents de myopathies, prise concomitante d'autres médicaments à risque (p. ex., gemfibrozil, amiodarone, cyclosporine, etc.), consommation de pamplemousses

jusqu'à présent pour évaluer l'effet sur la lovastatine, mais l'effet serait possiblement similaire à celui de la simvastatine⁶. À noter que, dans cette étude, aucune myalgie ou rhabdomyolyse n'a été rapportée. Par contre, elle comporte plusieurs limites. D'abord, comme une seule dose de chaque statine a été administrée pour évaluer l'interaction, les niveaux plasmatiques ne correspondent pas à ceux de l'état d'équilibre. De plus, le devis de cette étude ne permet pas de tirer de conclusions quant à l'impact clinique de cette interaction.

À ce jour, aucune étude clinique n'a évalué l'effet de cette interaction. Par contre, l'étude PLATO, étude de phase III multicentrique, randomisée, à double insu, a comparé l'efficacité du ticagrelor à celle du clopidogrel. Elle portait sur un total de 18 624 patients, et environ 90 % d'entre eux étaient traités par des statines métabolisées par le CYP3A4 (51 % des patients recevaient l'atorvastatine et 44 %, la simvastatine)^{2,4}. Il y avait, par contre, une restriction quant à la dose permise pour la simvastatine et la lovastatine, soit une dose maximale journalière de 40 mg. Les doses moyennes des statines utilisées dans cette étude ne sont pas rapportées. Or, en se basant sur l'étude PROVE-IT, il est possible d'assumer qu'un grand nombre de patients auraient reçu l'atorvastatine à raison de 80 mg en coadministration avec le ticagrelor. Les effets indésirables, tels que les myalgies et la rhabdomyolyse, n'ont pas été rapportés dans

l'étude PLATO. Cependant, plus de 90 % des patients dans le groupe ticagrelor ont reçu une statine en concomitance, sans éprouver de problèmes liés à l'innocuité⁷.

Gestion de l'interaction

Le **tableau 1** présente un résumé de la gestion de l'interaction entre les statines et le ticagrelor, en plus des facteurs de risque de myopathies.

A) Simvastatine

La Food and Drug Administration (FDA) a émis en juin 2011 une mise en garde concernant les dangers de l'usage de simvastatine à haute dose⁸. La mise en garde restreignait la dose maximale à 40 mg par jour au lieu de 80 mg, afin de diminuer le risque de myopathies, incluant la rhabdomyolyse⁸. La dose de 80 mg par jour est réservée aux patients prenant déjà cette dose, qui l'ont bien tolérée depuis plus d'un an et dont le traitement doit être poursuivi³. Notons également que l'incidence de rhabdomyolyse est plus élevée avec la simvastatine qu'avec les autres statines lorsqu'administrées avec des inhibiteurs du CYP3A4³. Ainsi, la coadministration de ticagrelor et de simvastatine à des doses supérieures à 40 mg/jour résulterait en une exposition à la simvastatine supérieure à celle d'une dose de 80 mg/jour. Par conséquent, il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 40 mg pour la simvastatine lors d'un traitement concomitant de ticagrelor^{3, 5-7}.

B) Lovastatine

Aucune donnée pharmacocinétique ou clinique n'a été répertoriée concernant la lovastatine. Par contre, tel que mentionné ci-haut, il est attendu que le ticagrelor affecte la lovastatine avec la même ampleur que pour la simvastatine⁶. Ainsi, il est également recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 40 mg de lovastatine lors d'une coadministration de ticagrelor⁵⁻⁷.

C) Atorvastatine

Le ticagrelor augmente la C_{max} et l'ASC de l'atorvastatine. Cependant, l'ampleur de cette augmentation est considérée comme modeste et non cliniquement significative⁶. Ainsi, il n'y aurait pas d'ajustement de dose d'atorvastatine à envisager. Par contre, en pratique, nous limitons la dose d'atorvastatine à 40 mg par jour si le patient présente plusieurs facteurs de risque de myopathies.

D) Autres statines

La rosuvastatine et la pravastatine sont des choix permettant d'éviter l'interaction. Le ticagrelor n'aurait aucun effet sur la pharmacocinétique de ces deux statines⁵⁻⁷. Elles

représenteraient donc des choix intéressants en présence de plusieurs facteurs de risque de myopathies.

Effet bénéfique : augmentation de l'efficacité ?

Certains auteurs stipulent que l'interaction entre le ticagrelor et les statines métabolisées par le CYP 3A4 pourrait être bénéfique⁴. Dans l'étude PLATO, les patients recevant le ticagrelor auraient été exposés à des niveaux sériques d'atorvastatine, de simvastatine ou de lovastatine (pour une même dose) supérieurs, comparativement aux patients du groupe clopidogrel. En effet, il a été démontré dans plusieurs études que les doses plus élevées de statines, particulièrement au début du SCA, sont associées à des bénéfices cliniques⁹⁻¹¹.

Conclusion

Le ticagrelor est un médicament qui prend de plus en plus de place dans l'arsenal thérapeutique du SCA. Il sera donc inévitablement prescrit en concomitance avec des statines. Jusqu'à présent, il ne semble pas y avoir de grandes inquiétudes concernant l'innocuité de cette interaction avec les statines métabolisées par le CYP 3A4. En revanche, la vigilance est de mise pour l'ajustement de dose des statines lorsqu'approprié. Enfin, le jugement clinique est nécessaire pour individualiser la dose selon les facteurs de risque de myopathies. ■

Références

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

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et coll. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361(11): 1045-57.
2. **Teng R, Mitchell PD, Butler KA. Pharmacokinetic interaction studies of co-administration of ticagrelor and atorvastatin or simvastatin in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2013; 69(3): 477-87.**
3. Florentin M, Elisaf MS. Simvastatin interactions with other drugs. *Expert Opinion on Drug Safety* 2012; 11 (3): 439-44.
4. Dinicolantonio JJ, Serebruany VL. Exploring the ticagrelor-statin interplay in the PLATO trial. *Cardiology* 2013; 124(2): 105-7.
5. **Ferri N, Corsini A, Bellosta S. Pharmacology of the new P2Y12 receptor inhibitors: Insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Drugs* 2013; 73 (15): 1681-709.**
6. **Ticagrelor (Brilique). Summary of product characteristics. 2010 [Online] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24114622> [Consulté le 15 décembre 2015.]**

7. Teng R. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile of the oral antiplatelet agent ticagrelor. *Clinical pharmacokinetics* 2012; 51(5): 305-18.
8. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm> [Consulté le 15 décembre 2015.]
9. Auer J, Weber T, Eber B. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2004; 351(7): 714-7; author reply -7.
10. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et coll. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670-81.
11. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparzone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: Results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2009 ;54(6): 558-65.
12. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011; 78(6): 393-403.



eCortex.ca

Répondez à cette question en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 2 août 2017. Donne 4 UFC.

1. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A. Le ticagrelor est une molécule qui est métabolisée par les cytochromes P450 (CYP) 3A4, ainsi qu'un faible inhibiteur de celui-ci. C'est uniquement via ce mécanisme qu'on soupçonne un risque d'augmentation des concentrations sériques des statines.
- B. L'interaction entre le ticagrelor et les statines, particulièrement la simvastatine et l'atorvastatine, est inquiétante. En effet, les études ont démontré un risque significatif de baisse d'efficacité du ticagrelor ainsi qu'un risque de hausse de saignement chez les patients lors de la prise de cette association.
- C. Dans l'étude PLATO, les patients recevant une statine en concomitance avec le ticagrelor ont ressenti des effets indésirables graves liés à l'innocuité, telle la rhabdomyolyse.
- D. Malgré qu'aucune donnée pharmacocinétique ou clinique n'ait été répertoriée concernant la lovastatine, il est considéré que le ticagrelor affecte les concentrations sériques de la lovastatine et qu'on ne doit pas dépasser une dose journalière de 40 mg en association avec le ticagrelor.
- E. En présence de plusieurs facteurs de risque de myopathies, la rosuvastatine est le seul choix permettant d'éviter l'interaction. En effet, le ticagrelor n'aurait aucun effet sur la pharmacocinétique de cette statine.

CE QUE VOS PATIENTS DEVRAIENT SAVOIR À PROPOS DE NYDA® ET DES POUX DE TÊTE



NYDA®: Un traitement topique pour les cheveux en cas d'infestation par les poux (*pediculosis humanus capitis*)¹.

CONSEILS POUR LA PRISE EN CHARGE D'UNE INFESTATION DE POUX

Avant le traitement avec NYDA®¹:

- À l'aide d'un peigne, inspectez les cheveux de tous les membres de la famille et des proches.
- Traitez tous ceux qui ont des poux le même jour afin d'éviter toute nouvelle infestation.
- On peut utiliser un peigne normal avant le traitement afin de démêler les cheveux. Ce peigne doit être lavé avec soin après usage.

Autres recommandations tirées de diverses lignes directrices canadiennes¹:

- La plupart des objets de la maison qui ont été en contact avec la personne infestée—qui pourraient héberger des poux et des lentes—doivent être soigneusement examinés et adéquatement traités.
- Les vêtements portés au cours des 48 heures précédant le traitement, les chapeaux, les serviettes de toilette ainsi que les draps et les taies d'oreiller doivent être lavés à l'eau chaude ou nettoyés à sec et mis à sécher à l'air chaud pendant 20 minutes ou enfermés dans un sac en plastique pendant deux semaines, puis lavés normalement.
- Les articles qui ne peuvent pas être lavés ou nettoyés à sec, comme les matelas, les meubles rembourrés ou les sièges d'auto doivent être soigneusement passés à l'aspirateur.
- Les peignes, les brosses et autres articles de soins des cheveux peuvent être désinfectés en les plongeant dans de l'eau chaude (à plus de 54 °C ou 130 °F) pendant 5 à 10 minutes.
- Il est conseillé de traiter tous les membres d'une même famille en même temps.
- Tous les membres de la famille devraient éviter d'échanger des objets personnels (peignes, brosses, accessoires de coiffure, chapeaux, serviettes de toilette, vêtements, etc.), que ce soit entre eux ou avec des amis.
- N'utiliser ni médicaments topiques pour le cuir chevelu ni produits pour le soin des cheveux pendant le traitement avec NYDA®.

L'ingrédient actif de NYDA® est la diméticone

NYDA® utilise une solution de diméticone 100 cSt, 50 % p/p. La diméticone 100 cSt est un liquide clair, incolore et hydrophobe¹.

NYDA® tue les poux par asphyxie

Le « point d'attaque » du mode d'action physique de NYDA® est l'appareil respiratoire de l'insecte—NYDA® agit en asphyxiant les poux, les nymphes et les embryons dans les œufs¹.

La faible viscosité et la volatilité de la diméticone permettent à la solution NYDA® de pénétrer dans l'appareil respiratoire de l'insecte quel que soit son stade de développement et son évaporation entraîne l'épaississement de la solution. La diméticone restante, de haute viscosité, scelle l'appareil respiratoire, entraînant une asphyxie irréversible et la mort des poux quel que soit le stade de leur développement (pou adulte, larves ou œufs)¹.

Des études ont montré que NYDA® n'a aucun effet sur l'insecte si le produit n'est appliqué que sur la partie externe de la tête ou de sa bouche¹.

NYDA® tue également les œufs

Utilisé conformément aux instructions, NYDA® est également efficace contre les nymphes et les œufs (lentes)¹. Quand on traite une infestation par les poux, le but ultime est de tuer les poux adultes et les nymphes (à l'intérieur des œufs), ainsi que d'éliminer toutes les larves vivantes qui se trouvent sur la tête de la personne infestée².

Dans une étude *in vitro* effectuée sur une mèche de cheveux, la réponse au traitement ovicide avec NYDA® a été de 100 % au bout de huit heures³.

NYDA® empêche le développement de toute résistance au traitement

Le mode d'action de NYDA®—la mort par asphyxie—empêche les insectes de développer une résistance au produit¹.

La résistance au traitement peut nuire à l'efficacité

Les poux de tête peuvent devenir résistants aux autres traitements—c'est-à-dire que le traitement ne sera plus capable de tuer efficacement tous les poux⁴. L'efficacité de NYDA® est basée exclusivement sur son mode d'action¹.

L'efficacité de NYDA® a été démontrée

À la suite d'une application de NYDA®, les poux commencent à mourir au bout de 30 minutes; cependant, le produit doit rester sur les cheveux pendant huit heures, comme recommandé¹.

Un essai clinique comparant un produit topique à la diméticone (NYDA®) à une lotion à base de perméthrine a montré, après un jour de traitement, un taux de guérison moyen de 94,5 % avec le produit à base de diméticone, contre 66,7 % avec la lotion à base de perméthrine ($p < 0,0001$). Au neuvième jour, le taux de guérison était de 97,2 % avec le produit à base de diméticone, contre 67,6 % avec la lotion à base de perméthrine ($p < 0,0001$)^{1,5*}.

* Étude à l'insu, contrôlée et randomisée, menée au Brésil sur 145 enfants âgés de 5 à 15 ans infestés de poux de tête. Deux applications de diméticone ou de perméthrine à 1 % ont été faites à sept jours d'intervalle. Les critères d'évaluation étaient la guérison (absence de poux de tête vivants) après la première application, puis avant et après la deuxième application, le degré de démangeaison et les effets secondaires.

NYDA® est conçu pour être facile à utiliser

Chaque emballage de NYDA® contient un vaporisateur à bec pratique conçu pour délivrer NYDA® à la source du problème, ainsi qu'un peigne à poux¹.

- Le peigne est conçu pour glisser facilement dans la chevelure.
- Il est conçu pour que les poux soient faciles à voir sur un fond orange.
- Les dents du peigne sont très rapprochées (0,2 mm), permettant d'attraper les poux par les pattes, les lentes et les œufs vides. L'Institut national de la santé publique du Québec recommande d'utiliser un peigne à poux aux dents espacées de 0,2 mm, car cela évite que les plus petits insectes passent à travers les dents du peigne².

Pour des renseignements permettant de faciliter l'évaluation des bienfaits et des risques, veuillez consulter la monographie du produit accessible à <http://www.nyda.ca/fr/wpcontent/uploads/sites/2/2014/05/NYDA-Pristine-Product-Monograph-FRENCH-2012-01-10-FINAL-TPD-2011-09-20-version.pdf>. Demandez toujours au patient de lire l'étiquette.

References : **1.** Monographie de produit de NYDA®. Pediapharm Licensing Inc., 11 septembre 2012. **2.** Guide d'intervention. Lignes directrices pour le contrôle de la pédiculose du cuir chevelu dans les écoles et les services de garde éducatifs à l'enfance. La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Gouvernement du Québec, 2012. **3.** Strycharz JP et coll. Ovicidal response of NYDA formulations on the human head louse (*Anoplura: Pediculidae*) using a hair tuft bioassay. *Journal of Medical Entomology*, 2012;49(2):336-42. **4.** CDC. Head Lice - Treatment frequently asked questions. www.cdc.gov/parasites/lice/head/gen_info/faqs_treat.html (consulté le 5 août 2014). **5.** Heukelbach J, Pilger D, Oliveira FA et coll. A highly efficacious pediculicide based on dimeticone: Randomized observer blinded comparative trial. *BMC Infectious Diseases*, 2008;8:115.



Ce Conseil Patient est publié par Les Éditions Rogers Limitée, 1200, avenue McGill College, bureau 800, Montréal (Québec) H3B 4G7. Tél. : 514 843-2102, Téléc. : 514 843-2183. Ce Service Conseil ne peut être reproduit, en tout ou en partie, sans l'autorisation écrite de l'éditeur. © 2015

Texte rédigé par **Julie Santerre**, B. Pharm, étudiante en DESS pharmacie communautaire, Université Laval, Pharmacie Laurie-Eve Lavoie.

Révision : Geneviève Tirman, B.Pharm, diplôme de 2^e cycle en pharmacie communautaire, pharmacienne, chargée d'enseignement, Faculté de pharmacie, Université Laval.

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

Texte soumis le 6 janvier 2016.

Texte final remis le 29 mai 2016.

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 actes réservés aux pharmaciens autorisés par la Loi 41).

Responsables de cette chronique :



Nancy Desmarais, B. Pharm., diplôme de 2^e cycle en pharmacie communautaire



Julie Martineau, B. Pharm., diplôme de 2^e cycle en pharmacie communautaire

Produits pour la pousse des cheveux

La perte de cheveux est perçue avant tout comme un problème esthétique. Par contre, ce n'est pas un phénomène banal. En effet, elle peut être le résultat d'une pathologie beaucoup plus sérieuse. Il faut donc être en mesure non seulement de conseiller le patient sur les soins des cheveux, mais aussi d'identifier les causes sous-jacentes. Dans cet article, nous discuterons des différentes causes de la perte des cheveux, des traitements médicamenteux offerts sans ordonnance ainsi que des mesures non pharmacologiques à appliquer.

Objectifs d'apprentissage



1. Comprendre la physiopathologie et les causes de la perte des cheveux.
2. Connaître les traitements pharmacologiques en vente libre permettant de ralentir la perte de cheveux ou d'en promouvoir la croissance.
3. Connaître les mesures non pharmacologiques permettant de limiter la perte des cheveux.



Cas clinique (1/2)

Mme J.D., 50 ans, se présente à votre pharmacie et vous dit avoir observé récemment une plus grande perte de cheveux et un changement de texture. Elle n'a aucune allergie, ne prend aucune médication régulière et est non fumeuse. Elle vous dit aussi être dans sa première année de ménopause et avoir vécu un grand stress dernièrement en raison d'un changement de travail. Elle vous demande si les cheveux perdus vont repousser, car elle ressent de la gêne face à cette perte. Aussi, elle voudrait avoir un produit pour les aider à repousser rapidement.

Physiopathologie

La chute des cheveux fait partie intégrante du cycle de vie du cheveu. Le cycle de vie du cheveu comporte trois phases de durée variable. La première phase du cycle, soit la croissance du cheveu, dite « phase anagène », consiste en la formation du cheveu et en la croissance par division du follicule pileux. En moyenne, le cheveu pousse de 1 cm par mois durant cette phase. C'est aussi durant cette phase qu'un individu sans pathologie du cuir chevelu a la majorité de ses cheveux. Elle dure normalement de un à six ans. Suit la phase d'involution, ou « phase catagène », qui entraîne le cheveu vers son apoptose. Elle est de courte durée, soit deux à trois semaines. Une petite fraction seulement des follicules pileux s'y trouve. La dernière phase du cycle, dite « phase télogène », prend environ trois à six mois avant d'entraîner la mort du cheveu. En fait, le cheveu mort est expulsé par le nouveau cheveu qui pousse dans le follicule pileux, résultant en la chute des cheveux. Heureusement pour l'être humain, ces trois phases sont désynchronisées afin de ne pas provoquer une chute complète de tous les cheveux¹.

Selon le cycle de vie normal du cheveu, nous perdons environ 100 cheveux par jour, mais d'autres poussent pour les remplacer². Chez certains individus, il existe un déséquilibre entre la perte des cheveux et la repousse. Cette situation crée un éclaircissement et/ou un amincissement des cheveux ou, plus simplement, de l'alopecie. L'alopecie se définit comme une chute des cheveux qui perturbe leur cycle normal de cycle et de croissance². Il existe une multitude de causes pouvant entraîner une alopecie, celle-ci pouvant être permanente ou temporaire, masculine ou féminine.

Le vieillissement est une des causes de la perte de cheveux, dites « permanentes ». D'ailleurs, particulièrement après l'âge de 50 ans, l'éclat, la texture et l'hydratation naturelle des cheveux commencent à s'altérer.

Certaines causes sont dites « réversibles », c'est-à-dire que lorsqu'elles disparaissent, les cheveux repoussent et reprennent leur apparence normale en six à neuf mois³. Il existe deux phases de modification du cycle de vie du cheveu : celle dite « télogène *effluvium* » et celle dite « anagène *effluvium* ». La première concerne les facteurs provoquant un nombre anormal de follicules pileux entrant dans la dernière phase du cycle de vie du cheveu. Physiquement, elle provoque une perte excessive et un

Réversibles

1. Téglogène *effluvium*

- Grossesse
- Troubles psychiatriques (asthénie d'origine psychique, alcoolisme, dépression, trichotillomanie)
- Stress sévère (psychologique, postinfection)
- Désordres endocriniens (hypothyroïdie, insuffisance surrénalohypophysaire)
- Chirurgie majeure
- Maladie grave
- Médicaments (sauf chimiothérapie)

2. Anagène *effluvium*

- Chimiothérapie

3. Autres

- Malnutrition
- Déficience (fer, zinc, calcium, magnésium, iode)
- Anémie
- Pathologies de peau (teigne, fausse teigne amiantacée, psoriasis, eczéma)
- Syphilis
- Causes mécaniques (chaleur, brossage, coiffure, appui prolongé)
- Causes cosmétiques (produits chimiques)

Irréversibles

- Alopécie androgénique (dihydrotestostérone)
- Alopécie *areata* ou pelade (maladie auto-immune)
- Alopécie postménopausique
- Brûlures
- Néoplasme
- Hérité
- Vieillessement
- Pathologies de peau (Lupus érythémateux chronique, Lichen plan pilaire)

éclaircissement des cheveux. La seconde se caractérise par une perte de cheveux soudaine et affecte un plus grand nombre de cheveux⁴.

Les différentes causes sont énumérées dans le **tableau I**.

Le rôle du pharmacien prend tout son sens lorsqu'il est question d'alopécie d'origine médicamenteuse. Au **tableau II** figure une liste des différents médicaments associés à une alopécie. Outre les antinéoplasiques, les deux classes médicamenteuses les plus souvent impliquées sont les psychotropes et les antihypertenseurs⁶.

À l'arrêt de la plupart des médicaments, les cheveux repoussent en quelques mois. Toutefois, pour ce qui est des contraceptifs oraux, la perte de cheveux n'a pas lieu durant



Médicaments pouvant entraîner la perte de cheveux

Classes	Médicaments
Antidépresseurs	Désipramine, fluoxétine, imipramine, lithium
Neuroleptiques	Phénothiazines, butyrophénones
Anticoagulants	héparines, héparinoïdes, coumadin
Antinéoplasiques	
Anticonvulsivants	Acide valproïque, carbamazépine, hydantoïne
Bêtabloquants	propranolol, métoprolol, nadolol
Diurétiques antagonistes de l'aldostérone	
IECA	Énalapril, captopril
Antithyroïdiens	Iode, PTU
Contraceptifs oraux	
Antihypercholestérolémie	Fibrates, cholestyramine
Antiacnéiques	Vitamine A, isotrétinoïne
Interférons	
Agonistes dopaminergiques	
AINS	Ibuprofène, indométhacine, salicylates, colchicine
Antigoutteux	Allopurinol
Anti-H ₂	Cimétidine
Androgènes	

la prise, mais bien, deux à trois mois après la cessation. Cette particularité s'expliquerait par un mécanisme semblable à celui de la privation hormonale après la grossesse⁶.

Épidémiologie

L'alopécie affecte les deux sexes, mais, dans une plus grande proportion, les individus de sexe masculin. Chez l'homme, l'alopécie est dite « calvitie masculine » ou « alopécie androgénique ». Les deux principales causes sont les variations hormonales et l'hérédité. L'apparition a lieu à n'importe quel âge après la puberté, le pic d'incidence étant dans la quarantaine⁷. Visuellement, il s'agit d'un recul des cheveux associé à un dégarnissement progressif du front, des tempes ainsi que du sommet du crâne. L'alopécie est présente chez 50 % des hommes au cours de leur vie et chez environ 80 % des hommes de 70 ans et plus².

La calvitie féminine, ou « alopécie féminine », touche environ 40 % des femmes de 50 ans. L'aspect visuel diffère de chez l'homme, car il s'agit plutôt d'un amincissement des cheveux sur le dessus du crâne. Aussi, le rôle des hormones est mitigé selon les données actuelles².

À la lumière de ces statistiques, il est évident que l'alopécie est une pathologie fréquente dans la population. Ainsi, il ne faut pas sous-évaluer les impacts



Mesures non pharmacologiques

À éviter ou à éliminer	À favoriser
Sécher les cheveux en les frottant avec une serviette	Envelopper dans la serviette pour absorber l'eau
Utilisation d'un séchoir à cheveux, de bigoudis chauffants, d'un fer à friser/défriser	Limiter l'utilisation à 1 fois par semaine Séchoir à cheveux : utilisation d'un diffuseur et/ou de la chaleur la plus basse
Exposition au soleil	
Brosser/peigner les cheveux mouillés (Plus élastiques, ils se brisent plus facilement.)	
Utilisation de produits coiffants, surtout ceux avec la mention « tenue longue durée ».	
Coloration des cheveux et permanentes	Traitements à un minimum de 8 à 10 semaines d'intervalle
	Emploi des 2 types de procédés : un à la fois et intervalle minimal de 2 semaines
	Suivre les instructions du fabricant, sinon, graves réactions (brûlures, démangeaisons, rougeurs au cuir chevelu, perte de cheveux et graves réactions allergiques)
Produits défrisants (à proscrire, brûlures du cuir chevelu possible et perte de cheveux irréversible)	Suivre les instructions du fabricant, sinon, graves réactions (brûlures, démangeaisons, rougeurs au cuir chevelu, perte de cheveux et graves réactions allergiques)
Brossage excessif (abîme, pointes fourchues)	
Coiffure des cheveux (tresses, queues de cheval, port d'extensions) (alopécie de traction possible)	Extension de cheveux : portées pour un maximum de 2 à 3 mois, favoriser extensions professionnelles
	Utiliser brosses/peignes avec poils naturels
Exposition au chlore	Port du bonnet de bain recommandé
	Rinçage à l'eau + lavage des cheveux avec shampoing formulé pour la natation + revitalisant immédiatement après la baignade

psychologiques négatifs (faible estime de soi, dépression, isolement social et professionnel) qui lui sont associés, surtout chez la femme.

Mesures non pharmacologiques

Les mesures non pharmacologiques servent à limiter les dommages ainsi que la perte des cheveux. Concrètement, elles concernent les soins des cheveux. D'ailleurs, des changements simples peuvent prévenir des dommages futurs³. Le but des mesures



Cas clinique (2/2)

L'âge et le stress pourraient expliquer l'augmentation de la perte des cheveux. L'âge et la ménopause expliquent quant à eux le changement de texture des cheveux. Il faudra expliquer à Mme J.D. qu'en vieillissant et avec la ménopause il est normal de perdre davantage de cheveux, également que la texture est appelée à changer. Ces deux facteurs étant non modifiables, il faudra mettre l'accent sur les mesures non pharmacologiques. Aucun traitement pharmacologique n'est nécessaire, puisqu'une perte de cheveux liée au stress s'estompe en six à neuf mois. Si le problème reste préoccupant pour la patiente, il convient de l'adresser à un médecin.



Conseils aux patients

Mesures non pharmacologiques

- Ne favorisent pas la pousse des cheveux, aident à prévenir les dommages futurs associés à une plus grande perte de cheveux.
- Utiliser un shampoing hydratant et un revitalisant en tout temps.
- Éviter/limiter toutes les sources de chaleur intense sur les cheveux.
- Limiter les coiffures qui tirent sur les cheveux (queues de cheval, tresses).
- Éviter l'exposition au soleil, au chlore.
- Éviter/limiter l'utilisation de produits chimiques et respecter leur mode d'emploi.
- Éviter tout ce qui pourrait assécher et/ou endommager les cheveux.

Traitement

- Application de 1 ml à l'aide de l'applicateur fourni BID sur le cuir chevelu sec.
- Possibilité d'observer une plus grande perte de cheveux en début de traitement.
- Ne pas cesser le traitement pour ne pas perdre les bénéfices obtenus.
- Évaluer les bénéfices obtenus par rapport au prix du produit pour la poursuite à long terme du traitement.

Efficacité

- Début d'efficacité 4 à 6 mois après le début du traitement.
- Minimum de 6 à 12 mois avant d'observer des changements visibles.
- Repousse complète des cheveux impossible.

non pharmacologiques est de maintenir les cheveux en bonne santé et non de leur permettre de repousser. Fait intéressant, les mesures non pharmacologiques doivent, en tout temps, être associées aux traitements médicamenteux lorsqu'ils sont indiqués, afin d'en optimiser l'efficacité.

En premier lieu, il conviendra de traiter les cheveux avec douceur et de les revitaliser. Il est important, au moment du shampoing, de masser délicatement le cuir chevelu et de rincer les cheveux en laissant couler l'eau dessus. Cette méthode de lavage permet de limiter les dommages par frottement. Ensuite, il est primordial pour

tout individu d'utiliser un revitalisant après le shampoing. Le revitalisant, par son effet hydratant, rend les cheveux moins cassants.

Le **tableau III** mentionne les mesures à favoriser afin de limiter les dommages mécaniques aux cheveux.

Bref, les mesures non pharmacologiques permettent de prévenir la sécheresse, la cassure des cheveux et, à long terme, une perte de cheveux gênante pour une majorité de personnes. Étant donné qu'il existe peu de traitements pharmacologiques efficaces, le pharmacien doit sensibiliser les patients aux mesures non pharmacologiques.

Traitement

Les traitements médicamenteux ont pour objectif de ralentir la perte des cheveux ou d'en promouvoir la croissance². Encore une fois, il faut se rappeler que les options de traitement efficaces pour la pousse des cheveux en vente libre sont limitées. De plus, il faut garder en tête que les médicaments pour la pousse des cheveux aident beaucoup de gens, mais, malheureusement pas tout le monde³.

Seulement deux médicaments sont homologués par Santé Canada pour l'alopecie, le minoxidil topique et le finastéride². D'autres agents ont aussi montré des effets bénéfiques sur la pousse des cheveux sans toutefois avoir l'indication officielle. Il s'agit, entre autres, de la spironolactone, du flutamide, du dutastéride et des corticostéroïdes. Seul le minoxidil topique est en vente libre, par conséquent, les autres agents mentionnés ne seront pas élaborés dans cet article.

Dans certains cas où la perte des cheveux mène à une alopecie permanente, il est possible pour l'homme et la femme d'avoir recours à l'expansion cutanée. Cette chirurgie capillaire est un procédé laborieux qui s'étend sur une longue période et suit plusieurs étapes⁸. Les hommes, quant à eux, peuvent également bénéficier de la greffe de cheveux en cabinet⁹.

Minoxidil topique

L'expérience clinique avec le minoxidil topique date d'une trentaine d'années¹⁰. La découverte de ses propriétés en matière de pousse des cheveux est le fruit du hasard. Le minoxidil étant un agent vasodilatateur, il était initialement employé par voie orale comme antihypertenseur. La liste de ses effets indésirables les plus fréquents comprenait entre autres une augmentation de la croissance des cheveux¹¹. Des gens avisés ont vu là une occasion de mettre au point une formulation topique du minoxidil visant à utiliser les bienfaits de ses effets indésirables. En ont résulté deux concentrations de minoxidil topique, soit 2 % et 5 %.

Généralement, la concentration de 2 % est réservée à un amincissement des cheveux dans la zone du vertex pour les hommes et au niveau frontal et pariétal chez les femmes.

Bien que le minoxidil topique soit utilisé depuis de nombreuses années, le mécanisme d'action n'est à ce jour pas entièrement compris. Il ouvrirait les canaux K^+ , entraînant ainsi une hyperpolarisation de la membrane des cellules des follicules pileux. Cet effet sur les canaux potassiques, additionné à son effet vasodilatateur, augmenterait l'apport d'oxygène, de sang ainsi que de nutriments au follicule pileux. La conséquence : une accélération de la fin de la phase télogène et la favorisation de la phase anagène. Des études sur des cultures de cellules ont permis de découvrir qu'*in vitro* le minoxidil topique stimule la prolifération cellulaire, le facteur de croissance vasculaire endothélial ainsi que la synthèse des prostaglandines¹⁰, et inhibe la synthèse du collagène. Bref, le minoxidil topique normalise le follicule pileux, augmente l'apport sanguin au cuir chevelu et, par conséquent, ralentit et arrête la perte de cheveux¹¹⁻¹³.

En début de traitement, il est possible que la perte des cheveux soit plus marquée qu'avant. Cet effet est transitoire et s'explique par une synchronisation du cycle capillaire¹¹. Les effets bénéfiques sur la pousse des cheveux commencent à être visibles quatre à six mois après le début du traitement. Par contre, ces changements disparaissent dans le même laps de temps à l'arrêt du traitement. Bref, pour conserver les effets positifs du minoxidil sur la pousse des cheveux, il ne faut jamais le cesser.

La posologie pour le minoxidil 2 % en solution consiste en une application directement sur le cuir chevelu sec, à raison de 1 ml deux fois par jour. Il faut utiliser l'applicateur fourni uniquement sur les zones affectées. La deuxième application doit être faite au moins quatre heures avant le coucher, afin de limiter les pertes de produits sur la taie d'oreiller et les draps⁴.

Quant au minoxidil 5 %, il existe maintenant sous forme de mousse à appliquer directement sur le cuir chevelu sec aux endroits clairsemés. Il est disponible sans ordonnance. Le produit Rogaine pour femmes 5 % doit être utilisé à raison d'un demi-bouchon 1 fois par jour tandis que la version pour homme sera d'un demi-bouchon 2 fois par jour.

Mode d'emploi de la mousse Rogaine pour femmes¹¹ :

- Se rincer les mains à l'eau froide, bien assécher. Versez un demi-bouchon de mousse sur une surface non poreuse comme un petit bol ou une assiette. Séparer les cheveux au milieu de la tête, puis les séparer au moins deux autres fois, de chaque côté de la séparation centrale, pour maximiser l'exposition du cuir chevelu. Appliquer la mousse directement sur le cuir chevelu sec ou séché à la serviette, là où les cheveux sont clairsemés.

- Avec les doigts, étaler la mousse uniformément sur le cuir chevelu en massant délicatement de l'arrière vers l'avant de la tête (vers le front), puis laisser sécher à l'air.
- Se laver les mains soigneusement.
- Laissez la mousse sécher à l'air avant de se coiffer les cheveux.

Les patients doivent être avisés que le minoxidil topique n'est réservé qu'au cuir chevelu, puisque l'alopecie androgénique peut provoquer une perte des poils sur le corps. En effet, des effets secondaires systémiques peuvent survenir si le produit est appliqué sur une grande surface¹².

Le minoxidil topique est généralement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents sont une sécheresse du cuir chevelu, une dermatite allergique, du prurit, une sensation de brûlure locale, une hypertrichose (au cours des deux premiers mois de traitement, surtout chez la femme)^{4,11,12}. Ces effets mènent très rarement à l'arrêt du traitement¹². Il y a peu ou pas d'effets secondaires systémiques et d'interactions médicamenteuses lorsque le minoxidil est utilisé tel que recommandé par le fabricant.

L'utilisation du minoxidil topique n'est pas recommandée chez les patients présentant de l'alopecie areata, une perte de cheveux soudaine, une histoire familiale de perte de cheveux, une perte de cheveux remontant à l'enfance et une perte de cheveux sans raison apparente¹². Il faut évaluer les risques par rapport aux bénéfices et assurer un suivi étroit chez les patients de plus de 50 ans ayant des pathologies cardiaques, rénales, hépatiques et/ou des anomalies du cuir chevelu. Les jeunes de moins de 18 ans, les femmes enceintes et celles qui allaitent devraient éviter le minoxidil topique.

Produits de santé naturels

Il existe peu d'études sur l'efficacité des produits de santé naturels dans la pousse des cheveux. Aussi, ils doivent bien souvent être utilisés en association. Les shampoings, les revitalisants ainsi que les produits topiques offerts sur le marché sont en fait des combinaisons et ils ne contiennent que des éléments nutritifs pour les cheveux. Par exemple, le shampoing Nutricap^{MD} est fait à base d'huile de germe de blé, de vitamine E et d'acides gras.

Le palmier nain (*saw palmetto* ou *Serenoa repens*) en prise orale a fait l'objet d'études cliniques dans le traitement de l'alopecie androgénique¹⁴. Les données actuelles sont insuffisantes pour établir une efficacité statistiquement significative en matière de pousse des cheveux.

Du côté des produits topiques, l'utilisation du tamier commun et des huiles essentielles est limitée en raison d'un manque de données sur l'efficacité ainsi que d'effets indésirables significatifs.

Les suppléments vitaminiques (zinc, biotine, acide folique, aminoacides), en plus d'être très coûteux à long terme, ont des bénéfices contestables. On ne pourrait noter un bénéfice sur la pousse des cheveux que chez les patients avec une déficience nutritionnelle sévère¹⁵. La biotine, en combinaison avec le zinc et le propionate de clobéatasol dans le traitement de l'alopecie *areata*, aurait quant à elle montré des bénéfices. Par conséquent, la réelle efficacité des produits naturels reste à prouver.

Consultation médicale

Il convient d'adresser à un médecin les patients qui notent des changements inhabituels dans la croissance de leurs cheveux (augmentation de la perte, amincissement, changement de texture)⁴, car des pathologies sous-jacentes possibles importantes doivent être diagnostiquées. Il ne faut pas hésiter à adresser les patients dont la perte de cheveux est préoccupante, puisque l'impact psychologique est non négligeable.

Conclusion

En bref, outre le minoxidil topique 2 % et 5 %, peu de traitements efficaces en vente libre sont disponibles pour promouvoir la pousse des cheveux. Il faut donc mettre l'accent sur les mesures non pharmacologiques en tout temps. D'ailleurs, la prévention de la perte de cheveux passe dans bien des cas par le soin adéquat des cheveux et du cuir chevelu. ■

Références

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

1. **Association canadienne de dermatologie.** <http://www.dermatology.ca/fr> (En ligne. Site consulté le 12 octobre 2015.)
2. François Pillon. Les alopecies médicamenteuses, transitoires, mais invalidantes, <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2012.11.009> (Site consulté le 25 septembre 2015.)
3. Klaus Wolff & Richard Allen Johnson. Disorders of hair follicles and related disorders. Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology sixth edition: 962-8.
4. P. Goetz. Chute de cheveux-alopecie. *Phytothérapie* 2013; 11: 306-9.
5. Do you have hair loss or hair shedding? How to stop damaging your hair. American Academy of Dermatology <https://www.aad.org/public/skin-hair-nails/hair-care/female-pattern-hair-loss> (Site consulté le 12 octobre 2015.)
6. Catherine Droitcourt. Conduite diagnostique à tenir devant une alopecie. Elsevier Masson SAS. *Revue francophone des laboratoires*. Juillet-août 2013; no 454 : 59-67.
7. **Association des pharmaciens du Canada. Hair Care and Hair Growth. Patient Self-Care. First Edition 2002; 552-7.**
8. Topical minoxidil therapy for hair regrowth. *Clin Pharm*. 1987 May; 6(5): 382-92. (Consulté via Pubmed le 5 novembre 2015.)

9. Rossi A., Cantisani C., Melis L., Lorio A., Scali E., Calveri S. Minoxidil use in dermatology, sides effects and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2012 May; 6(2): 130-6. (Consulté via Pubmed le 5 novembre 2015.)
10. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: Mechanisms of action on hair growth. *British Journal of Dermatology*, 2004 Feb; 150(2): 186-94. (Consulté via pubmed le 5 novembre 2015.)
11. **Minoxidil. Monographie (en anglais).** <http://online.statref.com> (consulté le 8 août 2016).
12. Charles F. Lacy, Lora L. Armstrong, Morton P. Goldman, Leonard L. Lance. Minoxidil Monography. *Drug Information Handbook*, 14th Edition: 1066-7.
13. Natural Medicine Comprehensive Database. <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com> (Consulté le 23 novembre 2015.)
14. D. Voulliaume, A. Chichery, K. Chekaroua, J.-P. Comparin, L.-L. Foyatier. Traitement des séquelles des brûlures du cuir chevelu par expansion cutanée : mise au point. *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52. 2007; 590-9.
15. J.-C. Dardour, H. Hennebert. Chirurgie de la calvitie. *Annales de chirurgie plastique esthétique* 48. 2003; 364-70.



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 2 août 2017. Donne 4 UFC.

2. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A. Outre les antinéoplasiques, les psychotropes et les antihypertenseurs sont le plus souvent associés à une alopécie médicamenteuse.
- B. Les mesures non pharmacologiques occupent une place de choix dans la prévention de la perte des cheveux.
- C. La perte des cheveux est un problème bénin sans conséquences majeures.
- D. Une durée minimale de traitement de 6 à 12 mois est nécessaire pour noter un changement dans la pousse des cheveux.

3. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?

- A. Il n'existe que deux médicaments ayant l'indication officielle pour le traitement de l'alopécie.
- B. La perte des cheveux touche plus souvent les femmes.
- C. Le cycle de vie du cheveu comprend deux phases, soit les phases anagène et télogène.
- D. En tout temps, une perte de cheveux nécessite un traitement médicamenteux.

Texte rédigé par **Anita Ang**, B. Pharm., M.Sc., Centre hospitalier de l'Université de Montréal, et **Lucie Tran**, interne en pharmacie Université Paris-Sud, France (au moment de la rédaction), stagiaire au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Révision : Catherine Proulx, B. Sc., Pharm. D., M.Sc., Centre hospitalier de l'Université de Montréal

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

Remerciements à Mme Catherine Ferland, B. Pharm, M.Sc.

Texte original soumis le 2 octobre 2015.

Texte final remis le 20 juillet 2016.

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.

Antibiothérapie guidée par la procalcitonine dans le traitement des infections respiratoires

Beaucoup d'antibiotiques sont prescrits dans un contexte d'infections des voies respiratoires inférieures, et ce, malgré une étiologie souvent virale¹⁻⁴. Les durées de traitement peuvent varier selon l'interprétation du clinicien des comorbidités et de la gravité de la condition des patients, ce qui peut causer une surutilisation d'antibio-

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Connaître le test de la procalcitonine, ses avantages et ses limites.
2. Discuter des données probantes qui appuient l'utilisation du test de la procalcitonine.
3. Identifier les situations cliniques où la procalcitonine peut être utilisée.



Cas clinique n° 1
Mme Tremblay
1/2

C'est l'automne et il fait brusquement de plus en plus froid. Mme Tremblay, 81 ans, se présente avec sa fille à l'urgence de l'hôpital près de chez elle, car elle tousse beaucoup. Elle souffre d'hypertension, d'insuffisance cardiaque et de la maladie pulmonaire obstructive chronique grave (grande fumeuse de longue date). Pour sa MPOC, elle prend habituellement du Tiotropium 18 µg/inhalation, 1 inhalation, une fois par jour. Elle ne fait pas de fièvre, mais se sent très faible, car elle est épuisée par la toux qui l'accable. Sa saturation en oxygène à l'air libre est de 92 %. À son arrivée à l'urgence, le médecin lui prescrit de la moxifloxacine 400 mg po die x 7 jours, mais demande à l'infirmière d'attendre le résultat du test de la procalcitonine avant de débiter l'antibiotique. Une heure plus tard, le résultat de la procalcitonine est de 0,16 µg/L. Était-ce indiqué de demander ce test chez cette patiente ? Comment interprétez-vous le résultat ?

tiques. L'utilisation de la procalcitonine est prometteuse pour une bonne gestion des antimicrobiens dans un contexte d'infections respiratoires. Elle peut faciliter les décisions d'initiation ou d'arrêt d'un traitement antibiotique ainsi qu'être utile dans le suivi de l'évolution clinique d'une infection. Dans plusieurs études, l'utilisation de la procalcitonine comme facteur décisionnel a permis de réduire l'utilisation d'antibiotiques en infections des voies respiratoires inférieures de façon sécuritaire et sans impact sur la résolution de l'infection.

Les infections des voies respiratoires inférieures comme la pneumonie acquise en communauté (PAC), l'exacerbation aiguë de la maladie pulmonaire obstructive chronique (EAMPOC) et la bronchite représentent près de 10 % de la morbidité-mortalité mondiale. En Europe et aux États-Unis, 50 à 75 % des antibiotiques sont prescrits dans un contexte d'infections respiratoires inférieures, et ce, malgré une étiologie souvent virale¹⁻⁴. Aux États-Unis, 85 % des patients hospitalisés pour une exacerbation de la MPOC recevaient un traitement antibiotique bien que seulement certains sous-groupes de patients puissent bénéficier d'une antibiothérapie⁵.

En pratique, les durées de traitement des infections respiratoires, particulièrement des pneumonies, sont hétérogènes, variant selon l'interprétation du clinicien des comorbidités et de la gravité de l'état des patients. Une surutilisation d'antibiotique et une durée prolongée de traitement peuvent entraîner une augmentation de la résistance bactérienne, des effets indésirables et des coûts en santé^{6,7}. Les solutions à ce problème sont diverses et complexes, mais visent à diminuer la consommation d'antibiotiques non nécessaires. Ce défi s'avère périlleux pour le clinicien. Ce dernier est à la fois confronté à des patients dont l'état de santé est précaire pour qui la décision d'administrer ou non un antibiotique aura un impact direct sur leur survie et à la contrainte d'utiliser prudemment son arsenal thérapeutique antibactérien afin

d'éviter le développement de résistances bactériennes, les super-infections et les infections nosocomiales comme les infections à *Clostridium difficile*. Des outils microbiologiques et biochimiques aidant à la décision sont en investigation afin d'assister le clinicien dans le diagnostic et le suivi de l'état infectieux des patients.

Le traitement des infections respiratoires

Les dernières lignes directrices sur les principales affections respiratoires infectieuses comme la PAC n'ont pas été mises à jour récemment. La pneumonie est une infection avec un haut taux de mortalité et de morbidité. Les dernières lignes directrices américaines sur les pneumonies acquises en communauté (PAC) datent de 2007 et sont en cours de mise à jour par l'Infectious Diseases Society of America⁸. Dans ces lignes directrices, ainsi que dans les recommandations de l'INESSS⁹, il était recommandé de donner en traitement empirique un macrolide (azithromycine ou clarithromycine) chez les patients n'ayant pas reçu d'antibiotiques au cours des trois derniers mois. Les patients avec des comorbidités comme une MPOC ou de l'insuffisance cardiaque ou ayant reçu des antibiotiques au cours des trois derniers mois devraient plutôt recevoir une fluoroquinolone respiratoire (lévofloxacine ou moxifloxacine) ou la combinaison d'une bêta-lactamine avec un macrolide (azithromycine ou clarithromycine). Chez les patients hospitalisés, on privilégie plutôt d'utiliser une fluoroquinolone respiratoire ou la combinaison bêta-lactamine avec macrolide (azithromycine ou clarithromycine). Dernièrement, une publication comparant l'utilisation de bêta-lactamine seule à la combinaison bêta-lactamine et macrolide et à la fluoroquinolone seule a remis en question la combinaison d'une bêta-lactamine avec un macrolide dans le traitement de la PAC en milieu hospitalier¹⁰. Dans l'analyse de non-infériorité, on n'a pu trouver d'avantage de la combinaison d'antibiotique par rapport à la bêta-lactamine ou fluoroquinolone seule en termes de mortalité de toutes causes à 90 jours. L'utilisation de la bêta-lactamine seule n'a pas causé une augmentation de la durée de traitement des pneumonies.

À la suite des résultats de culture bactérienne, le spectre antibiotique devrait être ajusté et restreint autant que possible à l'agent infectieux. La durée de traitement de la PAC n'est pas très spécifique. On recommande un minimum de cinq jours d'antibiotiques, une absence de signe d'instabilité clinique et une absence de fièvre de 48 à 72 heures, mais le traitement peut s'étendre à 7 à 21 jours dépendant de la gravité de la maladie et de l'agent pathogène^{6,11,12}.

En ce qui a trait au traitement de l'EAMPOC, les dernières lignes directrices canadiennes ont aussi paru il y a plusieurs années, soit en 2003¹³. Ainsi, depuis la



Cas clinique n° 2
M. Latour
1/2

C'est l'hiver. Le centre pour personnes âgées de M. Latour, 79 ans, l'envoie en ambulance à l'urgence, car, ce matin, il tousse soudainement et fait de la fièvre. Pour son âge, il n'est pas très souvent malade, mais la confusion qui s'installe inquiétait le personnel du centre. À son arrivée, le médecin lui prescrit la ceftriaxone 1 g IV une fois par jour à commencer immédiatement. On l'envoie prendre une radiographie des poumons après que le médecin l'eut ausculté. Il lui prescrit une procalcitonine et un test d'influenza.

Les examens révèlent les résultats suivants : la radiographie pulmonaire n'est pas très révélatrice, la procalcitonine sérique est de 0,11 µg/L et le test d'Influenzae est positif. Comment ajusteriez-vous le traitement ?

parution de ces lignes directrices, plusieurs éléments nouveaux intéressent les cliniciens afin d'améliorer le suivi de leurs patients.

Marqueurs biologiques de l'infection

Certains résultats de laboratoire peuvent servir de marqueurs biologiques d'une infection. Jusqu'à maintenant, aucun n'était assez sensible et spécifique d'une infection bactérienne, chacun ayant ses atouts et inconvénients. Les différents marqueurs de l'infection bactérienne connus sont les globules blancs, les neutrophiles, la vitesse de sédimentation et la protéine C-réactive (PCR). Il y a également le TNF-alfa et l'IL-6 qui sont peu utilisés en clinique.

Les globules blancs (GB), plus spécifiquement les neutrophiles, jouent un grand rôle dans le système immunitaire. Le neutrophile effectue la phagocytose des cellules étrangères ou infectées. La quantité de GB augmente dans les cas d'infection bactérienne. Cependant, elle peut dépendre de plusieurs facteurs non infectieux tels que l'infarctus du myocarde, les catécholamines, la prise de corticostéroïdes et les saignements abondants. Les GB pourraient présenter des variations atypiques lors de différentes situations cliniques comme chez les personnes âgées et chez les patients immunosupprimés¹⁴.

La vitesse de sédimentation est un bon marqueur inflammatoire, sensible et simple à interpréter. Toutefois, elle est peu spécifique d'une infection et plusieurs situations inflammatoires peuvent faussement rendre ce test positif¹⁴.

La PCR est synthétisée par le foie après une insulte inflammatoire aiguë. Elle double aux 8 heures et atteint son maximum à 36 à 50 heures. Après la disparition de l'injure, les taux de PCR diminuent rapidement ($t_{1/2} = 19$ heures). Les taux de PCR varient selon l'intensité du stimulus inflammatoire et ne varient pas selon le type de

maladie ou d'intervention (par ex. : dialyse, corticostéroïdes ou neutropénie). La PCR est synthétisée après divers stimuli, entre autres le TNF-alpha et l'IL-6. Son rôle n'est pas bien connu, mais on pense que la PCR lie la partie phospholipidique des micro-organismes afin de faciliter le travail des macrophages. La PCR est peu spécifique. Plusieurs conditions peuvent faire augmenter la PCR comme les traumatismes, les chirurgies, les brûlures, la nécrose des tissus, les maladies immunes, les maladies inflammatoires et les cancers avancés¹⁴.

Procalcitonine

Physiopathologie

La procalcitonine (PCT) est une prohormone, un polypeptide précurseur de la calcitonine qui joue un rôle dans l'homéostasie du calcium. On n'a pas encore trouvé de rôle physiologique à la PCT. Elle est physiologiquement confinée dans les cellules C de la thyroïde. Lors d'états septiques, les cellules parenchymateuses de tissus extra-thyroïdaux (foie, poumons, rein, adipocytes et muscles) vont induire l'expression de l'ARNm de la calcitonine et créer des précurseurs circulant de la calcitonine. Par le fait même, il y aura sécrétion de la PCT. Cette stimulation est probablement induite par les endotoxines sécrétées par les bactéries et les médiateurs de l'inflammation (IL-1b, TNF-alpha et IL-6)¹⁵. La PCT pourrait alors être un bon marqueur sérique d'une infection systémique bactérienne.

Cinétique et concentrations plasmatiques

La PCT est détectable trois à quatre heures post-stimulus septique, atteint un pic à 14 à 24 heures et possède une demi-vie d'élimination de 22 à 35 heures, ce qui permet un retour rapide aux valeurs de base en deux à trois jours. La PCT est éliminée par protéolyse et dépend peu de l'élimination rénale. Les taux sont peu détectables dans la circulation sanguine en situation d'inflammation systémique et en sepsis d'origine non bactérienne. Les taux de PCT sont abaissés par les cytokines habituellement libérées en situation d'infection virale (IFN-gamma) ce qui permet de discriminer une infection bactérienne d'une infection virale. Les leucocytes sont peu impliqués dans la sécrétion de PCT, ce qui peut expliquer les taux augmentés de PCT même chez les patients immunosupprimés par la chimiothérapie^{14,15}.

QUESTIONS DE



Avantages de la procalcitonine

Plusieurs marqueurs biologiques pourraient être affectés par la prise d'anti-inflammatoire. Une étude, effectuée dans une unité de soins intensifs médicaux chez des patients infectés recevant un corticostéroïde, a noté une diminution significative des taux de

FAUX POSITIFS	FAUX NÉGATIFS
Traumatisme sévère	Méthode de laboratoire peu sensible
SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë)	Mesure prise très tôt dans l'infection
Hypothermie post arrêt cardiorespiratoire	Infection localisée (par ex. : abcès)
Grands brûlés	Infection subaiguë
Chirurgie majeure	Pathogènes peu virulents (par ex. : <i>Mycoplasma</i>)
Tempête de cytokines (par ex. : globulines anti-thymocyte dans le traitement de réactions de rejet, fièvre familiale périodique)	
Nouveau-nés (physiologique)	
Malaria	
Infections fongiques (valeurs variables)	
Tumeurs produisant de la calcitonine (par ex. : carcinome médullaire de la thyroïde, les carcinoïdes, les carcinomes à petites cellules du poumon)	
Coup de chaleur	

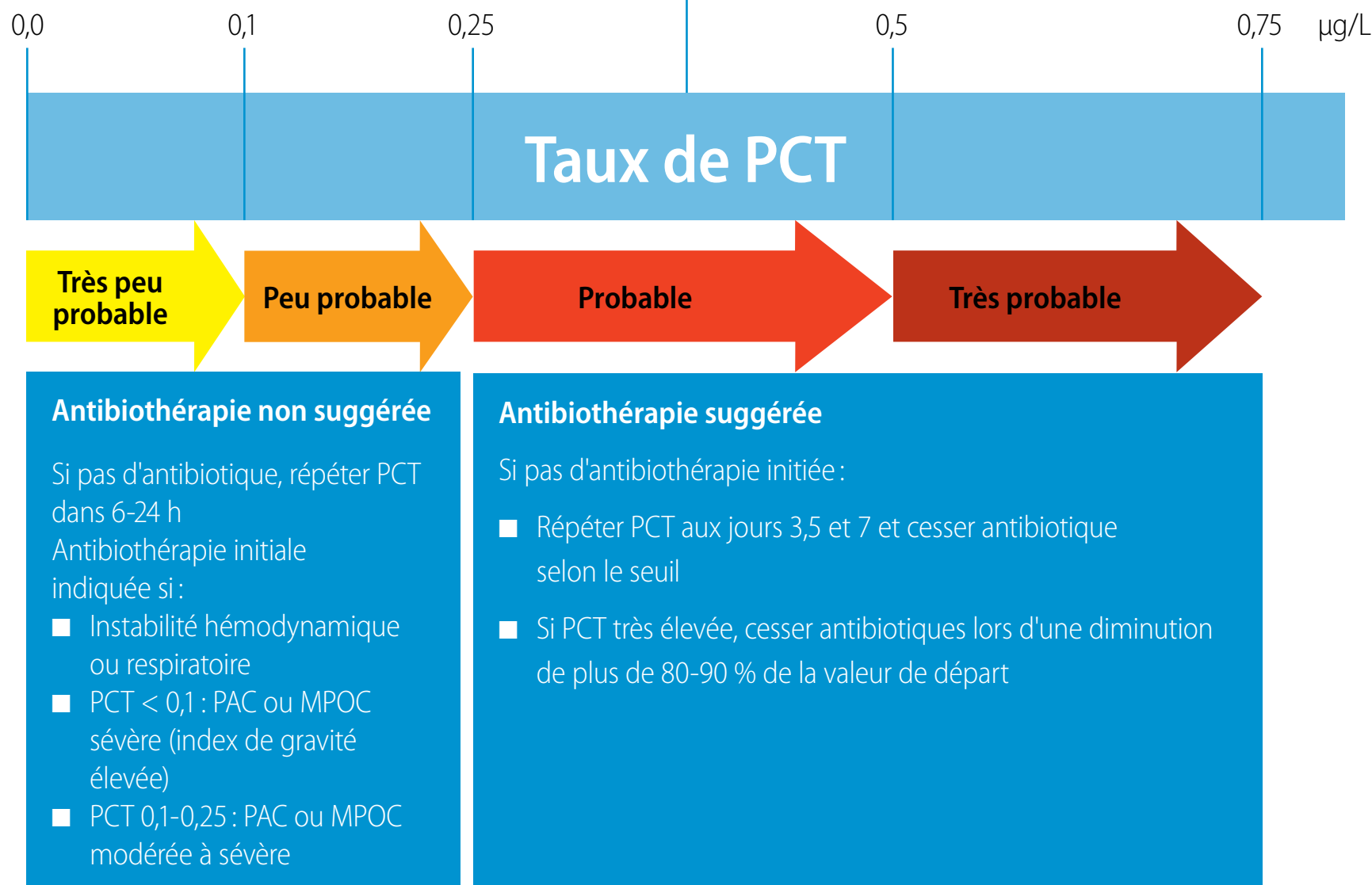
PCR et d'IL-6¹⁶. Par contre, il n'y a eu aucune variation des taux de PCT. Dans une autre étude, un sepsis a été induit chez des volontaires sains en inoculant par injection des liposaccharides provenant de la souche *Escherichia coli*. On a alors noté des variations des taux plasmatiques de marqueurs biologiques, dépendantes de la dose de prednisolone donnée, sauf pour la PCT. De plus, d'après les données publiées, l'utilisation de la PCT chez des patients infectés souffrant d'une maladie autoimmune traitée ou non par un corticostéroïde ou par des agents immunosuppresseurs reste d'une sensibilité et d'une spécificité fiable^{17,18}. Toutefois, il est à noter que les patients immunosupprimés étaient exclus de la plupart des études cliniques sur la PCT.

La PCT semble alors être un bon marqueur biologique de l'infection. Son augmentation rapide en situation de sepsis permettrait une détection précoce de l'état septique. Les autres biomarqueurs ont des pics plus tardifs, seraient moins spécifiques de l'infection bactérienne et sont influencés par l'administration de médicaments anti-inflammatoires. En utilisant un seuil de PCT à 0,5 µg/L, on a trouvé une sensibilité, c'est-à-dire une capacité à donner un résultat positif quand une infection bactérienne est avérée, de 64,4 % et une spécificité de 86 %, qui est la capacité de



Algorithme d'utilisation de la procalcitonine pour guider le traitement des infections des voies respiratoires inférieures

Infection pulmonaire suspectée



Légende : PCT : procalcitonine sanguine; PAC : pneumonie acquise en communauté; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique

donner un résultat négatif quand il n'y a pas d'infection bactérienne. Cela permet de distinguer, par exemple, le sepsis du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), soit une affection bactérienne d'une affection non bactérienne¹⁹.

Limites de l'utilisation de la procalcitonine

L'utilisation de la PCT a aussi certaines limitations (**voir tableau 1**). Les taux de PCT peuvent être influencés en insuffisance rénale par les divers modes de dialyse. Des faux-positifs peuvent être retrouvés dans les cas de stress graves comme lors de brûlures graves, de traumatismes, de chirurgies et de dysfonctions d'organes multiples²⁰.



Cas clinique n° 1
Mme Tremblay
2/2

Il était adéquat de mesurer la procalcitonine chez cette patiente puisque ce test a été validé chez les patients avec une possible EAMPOC. Comme la concentration de procalcitonine est inférieure à 0,25 µg/L, l'équipe traitante décide d'annuler la prescription d'antibiotique et ajuste plutôt la prescription de traitement de pompes aérosol de Mme Tremblay en ajoutant trois à quatre inhalations de salbutamol 100 µg/inhalation au besoin durant la période de crise. Étant donné que Mme Tremblay est une patiente précaire qui souffre d'une MPOC grave, le médecin préfère la garder en observation avec un deuxième dosage de procalcitonine le lendemain. Si le résultat est encore négatif, elle aura congé.

Les maladies affectant le parenchyme (par ex. : cancer de la médulla thyroïdienne, cancer du poumon à petites cellules) peuvent entraîner une élévation de la PCT. Les faux-négatifs sont possibles dans le cas d'infections localisées (par ex. : abcès) et d'infections très précoces²¹.

Autres facteurs influençant les taux de procalcitonine

Le niveau de PCT varie aussi en fonction du type et de la gravité de l'injure. Des taux plus élevés de PCT ont été observés lors d'infections à bactéries à Gram négatif par rapport aux bactéries à Gram positif et de plus faibles taux lors d'infections par des bactéries atypiques tels que le *Mycoplasma*. Les taux mesurés lors d'infections à bactéries atypiques s'apparentent à ceux retrouvés en cas d'infections virales. Les infections à *Legionella pneumophila*, quant à elles, causent de plus grands pics. La PCT peut aussi être augmentée dans certaines situations cliniques telles que l'hypothermie induite en post-arrêt cardiaque sans infection sous-jacente²⁰.

Méthode de dosage de la procalcitonine

La PCT est mesurée à l'aide de techniques d'immuno-essai. La technique la plus utilisée dans les études-clés est un essai par BRAHMS Kryptor (BRAHMS Aktiengesellschaft) qui utilise un anticorps anticalcitonine polyclonal offrant un seuil de détection de 0,06 µg/L. Il n'y a pas de moment précis pour le prélèvement de la PCT. Les tests les plus performants permettent d'obtenir les résultats de PCT en une heure. Dans un contexte d'infection, il est important que le résultat soit rapidement disponible²⁰.

Utilisation de la procalcitonine pour guider le diagnostic et le traitement

Le diagnostic d'une infection des voies respiratoires est principalement basé sur le tableau clinique des patients. Or, les patients peuvent avoir plusieurs comorbidités qui



La ceftriaxone peut être cessée et remplacée par l'oseltamivir 75 mg po 2 fois par jour x 5 jours. M. Latour est gardé en observation avec une hydratation IV durant 24 heures. Le lendemain, sa confusion dissipée et sa fièvre contrôlée, il retourne à son centre pour personnes âgées où le médecin du centre prendra le relais de son suivi.

peuvent confondre le clinicien. Certains examens ne sont pas tout à fait équivoques d'une infection et certains tests occasionnent un délai qui peut compliquer le plan de traitement. Il est rapporté que dans 70 % des PAC diagnostiquées radiologiquement, l'agent infectieux causal ne sera jamais identifié. Dans un même ordre d'idées, chez les patients atteints d'une MPOC ou d'une EAMPOC, 50 % des souches bactériennes retrouvées dans les expectorations sont de simples colonisants. Ainsi, en répertoriant les études sur le traitement des infections des voies respiratoires, on peut remarquer l'hétérogénéité des populations et des critères diagnostiques. Un algorithme dans le cadre d'une antibiothérapie guidée par la PCT semble prometteur pour une bonne gestion des antimicrobiens²⁰.

Les études évaluant ce nouvel outil doivent mettre en évidence un avantage quant à une meilleure utilisation des antibiotiques, permettant soit d'en diminuer la prescription, soit de diminuer la durée de traitement. Elles doivent également s'assurer que cette diminution est sécuritaire et qu'elle n'est pas associée à des échecs de traitement ou à de la mortalité. Ainsi, la plupart des études portant sur la PCT ont comme objectif primaire de déterminer l'innocuité de l'utilisation de ce biomarqueur et comme objectif secondaire d'évaluer son effet sur l'utilisation des antibiotiques.

L'utilisation de la PCT a été la mieux établie dans le contexte d'infections respiratoires. En effet, dans plusieurs études, l'utilisation de la PCT comme facteur décisionnel a permis de réduire l'utilisation d'antibiotiques en infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) de façon sécuritaire et sans impact sur la résolution de l'infection.

Dans le cas des infections respiratoires, l'interprétation des valeurs de PCT, qui doit se faire à la lumière de l'évaluation clinique, est la suivante : $\leq 0,25 \mu\text{g/L}$: antibiotique non conseillé; $0,26 \text{ à } 0,49 \mu\text{g/L}$: antibiotique conseillé selon la clinique; $\geq 0,5 \mu\text{g/L}$: antibiotique fortement conseillé²². La **figure II** résume ces informations et présente un algorithme suggéré pour utiliser la procalcitonine.

Selon cet algorithme, dans le cas où on décide de ne pas donner d'antibiotique, il est recommandé de faire une réévaluation clinique et de répéter le dosage de la PCT 6 à 24 heures plus tard si la condition du patient ne s'est pas améliorée. L'algorithme a

été popularisé par Christ-Crain et coll. qui ont fait la première étude randomisée contrôlée à ce sujet et ont réutilisé l'algorithme dans les études subséquentes avec parfois quelques minimales modifications²³.

Dans les études subséquentes, la démarche s'est précisée; si, à la deuxième PCT, la valeur est élevée et qu'un antibiotique est prescrit, un autre dosage de PCT est recommandé deux à trois jours plus tard et la cessation de l'antibiothérapie recommandée selon les valeurs-seuils du même algorithme. Dans le cas où le taux de PCT est très élevé dès l'admission, il est recommandé de cesser l'antibiothérapie si les taux diminuent de 80 à 90 % par rapport à la valeur initiale. Il est possible de passer outre cet algorithme, par exemple si la condition du patient est grave ou nécessite une admission immédiate aux soins intensifs²⁰. La **figure II** présente l'algorithme proposé pour l'utilisation de la procalcitonine dans le contexte d'infection des voies respiratoires inférieures. C'est aussi cet algorithme qui est utilisé dans la plupart des études portant sur le sujet.

Plusieurs études réalisées dans divers milieux de soins ont été effectuées afin de valider la pertinence, la performance et la sécurité de l'utilisation de la procalcitonine pour guider l'antibiothérapie des infections des voies respiratoires inférieures.

Études cliniques ayant évalué l'impact de la procalcitonine

L'étude ProRESP²³ a évalué la prescription d'antibiotiques chez 243 patients admis à l'urgence d'un hôpital suisse pour une toux ou une dyspnée. L'étude était randomisée en simple insu. Chez ces patients, on pouvait entre autres poser un diagnostic d'IVRI ou d'EAMPOC. L'étude comparait les patients où la conduite clinique était guidée par la valeur de la PCT et les patients avec une évaluation dite standard. Une diminution significative du taux de prescription d'antibiotiques a été notée avec l'utilisation de la PCT, tant dans le groupe avec IVRI (47 %, $p < 0,0001$) que chez les patients avec une EAMPOC (56 %, $p = 0,0001$). Le risque relatif ajusté d'exposition à des antibiotiques est de 0,49 (intervalle de confiance (IC) 95 % 0,44-0,55; $p < 0,0001$) pour le groupe PCT par rapport au groupe avec un suivi standard. On a toutefois remarqué que 90 % des patients avec un diagnostic de PAC avaient reçu une antibiothérapie à la suite d'une valeur élevée de PCT. Les finalités cliniques et biologiques étaient les mêmes pour les deux groupes, ce qui montrait que l'utilisation de l'algorithme ne portait pas atteinte à la condition des patients²³.

L'étude ProCAP²⁴, une étude ouverte, a aussi randomisé des patients visitant l'urgence de l'établissement suisse pour une PAC suspectée avec une marche à suivre similaire à l'étude ProRESP. Chez les patients avec un diagnostic de PAC, 14 % moins

III Principales études sur la procalcitonine pour guider l'antibiothérapie en infection des voies respiratoires

AUTEURS	NOM, ANNÉE DE PUBLICATION	LIEUX	DEVIS	N	MORTALITÉ (N, PCT VS TÉMOIN*)	DURÉE DE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE (JOURS [MOYENNE], TÉMOIN* VS PCT)	TAUX DE PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUES (TÉMOIN* VS PCT)	EXPOSITION AUX ANTIBIOTIQUES (RR) **	RESPECT DE L'ALGORITHME
Christ-Crain et coll. ²³	ProRESP (2004)	Urgence	Randomisée (cluster), contrôlée, simple insu	243	4 vs 4	10,7 vs 4,8 (-55,1%)	83% vs 44%; p<0,0001	0,49; IC 95% 0,44–0,55; p<0,0001	82,3%
Christ-Crain et coll. ²⁴	ProCAP (2006)	Urgence et hôpital	Randomisée, contrôlée, ouverte	302	20 vs 18	12,9 vs 5,7 (médiane) (-55,8%)	85 vs 99%; p<0,001	0,52; IC 95% 0,48–0,55; p < 0,001	
Stolz et coll. ⁵	ProCOLD (2007)	Urgence	Randomisée, contrôlée	208	9 vs 5	7,0 vs 3,7 (-47,1%)	72% vs 40%; p<0,0001	0,56; IC 95 % 0,43–0,73 p < 0,0001	
Briel et coll. ²⁵	PARTI/ ProDOC (2008)	Cabinet de médecin, multicentrique	Randomisée, contrôlée, ouverte, non-infériorité	458	1 vs 0	7,1 vs 6,8 (-4,2%)	97% vs 25%		85%
Schuetz et coll. ²⁶	ProHOSP (2009)	Urgence et hôpital, multicentrique	Randomisée, contrôlée, non-infériorité	1359	33 vs 34	8,7 vs 5,7 (- 34,8 %)	87,7% vs 75,4%		85%
Kristoffersen et coll. ²⁸	1-PCT (2009)	Urgence et hôpital	Randomisée, contrôlée	210	1 vs 2	6,8 vs 5,1 (- 25%)			59%

* Les patients du groupe témoin recevaient les soins standards.

** L'exposition aux antibiotiques est le ratio du temps où un patient est sous antibiothérapie sur la durée de suivi du patient.

d'antibiotiques ont été initiés chez les patients du groupe PCT par rapport au groupe témoin (85 vs 99 %; p < 0,001). Lorsque les résultats sont ajustés sur l'indice de gravité de la pneumonie (Pneumonia Severity Index), le taux de cessation d'antibiotique est plus élevé dans le groupe PCT que dans le groupe témoin (rapport de risque [*hazard ratio*], 3,2; IC 95 % 2,5 - 4,2). La durée de traitement antibiotique est diminuée de 55 % dans le groupe PCT (médiane, 12 vs 5 jours; p < 0,001). Ces chiffres se traduisent alors par un taux d'exposition moindre aux antibiotiques pour les patients du groupe PCT avec un risque relatif de 0,52 (IC 95 % 0,48-0,55; p < 0,001). Les taux de PCT augmentaient avec le niveau de gravité de la pneumonie. La durée de l'antibiothérapie

était similaire dans les deux groupes lorsqu'elle traitait une infection concomitante à la pneumonie (par ex. : bactériémie). Les germes retrouvés dans les cultures étaient comparables dans les deux groupes. Le taux de résolution des pneumonies était aussi comparable dans les deux groupes (83 %)²⁴.

L'étude ProCOLD⁵ a procédé de la même façon que les études ProRESP et ProCAP pour les patients admis à l'urgence pour une EAMPOC. Une diminution du taux de prescription d'antibiotiques chez les patients évalués avec la PCT a également été notée par rapport à une évaluation standard (40 % pour le groupe PCT vs 72 % pour le groupe standard; $p < 0,0001$). Cela s'est traduit par un risque relatif d'exposition moindre, soit un risque relatif de 0,56 (IC 95 % 0,43 à 0,73; $p < 0,0001$). Les taux d'EAMPOC, d'amélioration du FEV1 (volume expiratoire forcé en 1 seconde) et de réhospitalisation à six mois ne différaient pas entre les deux groupes, ce qui a montré que l'utilisation de la PCT ne nuisait pas à l'évolution des patients, une population souffrant d'insuffisance respiratoire secondaire à la MPOC⁵.

ProDOC²⁵ est une étude ouverte randomisée multicentrique avec un devis de non-infériorité chez des patients en visite chez leur médecin pour une infection des voies respiratoires aiguë. Les patients étaient randomisés par le groupe de recherche qui communiquait ou non au médecin un résultat de PCT, dépendamment si le patient était dans le groupe avec une antibiothérapie guidée par la PCT ou non. Dans l'analyse per protocole des résultats (rencontre de suivi à 14 jours), on considérait que l'antibiothérapie guidée par la PCT était non inférieure au traitement standard si la durée de limitations par la maladie des activités des patients était différente de moins d'un jour entre les groupes. Cette mesure permettait d'assurer que l'usage de la PCT n'avait pas d'impact négatif sur les patients. Les résultats analysés chez les 458 patients ont pu mettre en évidence une augmentation ajustée de 0,1 jour (IC 95 % – 0,5 à 0,8 jour) de limitation, ce qui respectait le seuil de non-infériorité. On a pu appuyer ces faits en mesurant d'autres éléments reliés au bien-être des patients. Par exemple, le taux d'absentéisme au travail était sensiblement le même pour tous les patients (4,9 vs 4,8 jours [IC 95 % – 0,5 à 1,2 jour]). Les taux de rechute étaient aussi les mêmes pour les deux groupes (30 %). Pour ce qui est de l'utilisation des antibiotiques, le nombre de patients où une antibiothérapie a été prescrite était de 72 % moindre chez les patients du groupe PCT par rapport au groupe témoin [IC 95 % 66 % à 78 %]. La durée d'antibiothérapie était également réduite, d'une journée, chez les patients du groupe PCT [IC 95 % 0,4 à 1,7 jour]. Finalement, le nombre de jours où les patients ont eu des effets indésirables est supérieur chez les patients du groupe avec le traitement standard, notamment en ce qui a trait à la diarrhée, ce qui peut s'expliquer

par une plus importante utilisation d'antibiotiques. Les mêmes antibiotiques étaient utilisés dans les deux groupes²⁵.

L'équipe de ProHOSP²⁶ a effectué son étude dans les urgences de six hôpitaux en Suisse à vocation tertiaire, contrairement aux autres études qui avaient lieu majoritairement dans un seul centre universitaire. Une augmentation de puissance de l'étude était recherchée afin de prouver que l'antibiothérapie guidée par la PCT dans les infections respiratoires n'entraînait pas de complications. L'étude était multicentrique, randomisée, contrôlée et avec un devis de non-infériorité (seuil pour les événements indésirables de 7,5 %). On évaluait les événements indésirables dans les 30 jours suivant l'admission aux urgences de l'établissement. Parmi les événements indésirables répertoriés, il y a la mortalité de toutes causes, l'admission aux soins intensifs toutes raisons confondues, la complication reliée à l'IVRI et la récurrence de l'IVRI nécessitant ou non une réhospitalisation. Les valeurs de PCT étaient prises à la consultation initiale puis répétées aux jours 3, 5, 7 et au congé du patient. Chez les patients ayant eu leur congé, la PCT n'était prélevée que si la condition du patient s'était détériorée. Au total, 1381 patients ont été randomisés et 1359 patients ont consenti à participer au projet. Les deux groupes de patients recrutés étaient comparables. À l'analyse, la survenue d'événements indésirables dans les 30 jours après l'admission était sous le seuil établi de 7,5 % (différence de risque de -3,5 %, IC 95 % -7,6 % à 0,4 %), ce qui signifie que les patients ayant une antibiothérapie guidée par la PCT n'étaient pas exposés à un risque plus élevé d'événements indésirables (rapport de cote (RC) 0,76; IC 95 % 0,57 à 1,01). La durée d'hospitalisation était similaire dans les deux groupes de patients. La durée moyenne d'antibiothérapie était inférieure de 34,8 % dans le groupe PCT par rapport au groupe témoin (5,7 vs 8,7 jours; IC 95 % -40,3 % à -28,7 %), et ce, dans tous les sous-groupes de diagnostics d'infection respiratoire étudiés. Toutefois, on note que dans le cas des patients atteints de MPOC (différence de 21,2 %), la diminution de l'utilisation d'antibiotiques était reliée à un moindre taux de prescription initiale tandis que chez les patients atteints de PAC, cette réduction était plutôt reliée à une plus courte durée de traitement (7,2 vs 10,7 jours; -32,4 %; IC 95 % -37,6 % à -26,9 %). Le taux de prescription d'antibiotiques était aussi inférieur dans le groupe PCT variant de 25,7 à 38,7 % selon les sites à l'étude. La survenue des effets indésirables (surtout nausées, diarrhées et réactions cutanées) était moindre de 8,2 % chez les patients PCT²⁶.

L'étude proREAL²⁷ a tenté de valider l'étude proHOSP en augmentant le nombre et la variété de sites à l'étude. Les études précédentes ayant été faites répétitivement sur les mêmes sites, la bonne connaissance des algorithmes de traitement pourrait apporter un biais et nuire à la validité externe des dernières études. ProREAL est une

étude prospective, observationnelle, multicentrique, de contrôle de la qualité chez 1520 patients avec une antibiothérapie guidée par la PCT effectuée dans trois pays différents (Suisse, États-Unis et France) chez des patients hospitalisés ou en consultation externe (cabinet). Les résultats, recueillis dans des conditions plus réelles, montrent aussi que l'antibiothérapie guidée par la PCT diminue l'utilisation d'antibiotiques sans augmenter le taux de complications. Les centres expérimentés dans l'utilisation de la PCT montrent une durée de traitement d'antibiotique plus courte que dans les centres inexpérimentés (6,0 vs 6,7 jours; différence absolue $[-0,71; \text{IC } 95 \% -1,25 \text{ à } -0,17]$; $p < 0,01$), surtout si l'algorithme est suivi comparativement à s'il ne l'est pas (5,9 vs 7,4 jours; différence absolue $-1,51 [\text{IC } 95 \% -2,04 \text{ à } -0,98]$; $p < 0,001$). Il y a eu 19 % de non-respect de l'algorithme considéré, basé sur le jugement clinique. Le taux de non-respect de l'algorithme est plus élevé dans les cas d'infections plus graves. Les disparités entre les sites à l'étude peuvent affecter l'observance à l'algorithme de traitement en raison de différences culturelles quant à l'utilisation d'antibiotiques²⁷.

Plusieurs autres études de plus petite taille ont eu des résultats qui abondaient dans le même sens. Kristoffersen et coll.²⁸ ont randomisé 210 patients admis dans des hôpitaux danois pour une infection des voies respiratoires où l'antibiothérapie était déterminée par un seul test de PCT dans une étude contrôlée. La durée moyenne d'antibiothérapie était inférieure dans le groupe guidé par la PCT (5,1 vs 6,8 jours, $p < 0,007$). Cela se traduisait par une diminution de près de 25 % (IC 95 % 7–38 %) de la consommation d'antibiotiques dans l'établissement. On a même pu noter une diminution de la durée d'hospitalisation chez les patients MPOC (7,1 vs 4,8 jours, $p < 0,009$). Une plus petite diminution de consommation d'antibiotiques notée dans cette étude par rapport aux études précédentes vient du fait que l'observance à l'algorithme était moindre (41 %). Une bonne partie des cas de non-respect de l'algorithme était expliquée par une longue attente pour le résultat de la PCT (moyenne de 1,6 jour)²⁸.

Le **tableau III** présente un résumé comparatif des principales études présentées précédemment et portant sur l'antibiothérapie guidée par la PCT en infections des voies respiratoires.

Alba et coll.²⁹ ont aussi étudié l'utilité de la PCT dans le diagnostic de la pneumonie chez les patients admis à l'urgence pour dyspnée dans deux cohortes de patients aux urgences. Son devis était différent des autres études interventionnelles publiées. Lorsque la PCT était ajoutée comme élément diagnostique, on avait une amélioration du diagnostic de pneumonie selon l'analyse ROC (Receiver Operating Characteristic)

de 0,54 (IC 95 % 0,24 – 0,83, $p < 0,001$). Les seuils de décision (0,1 µg/L) étaient confirmés par les analyses de sensibilité et de spécificité²⁹.

Une étude randomisée contrôlée avec un devis de non-infériorité de Burkhardt et coll.³⁰ a aussi noté une diminution de 41,6 % ($p < 0,0005$) de l'utilisation d'antibiotiques chez les patients où l'antibiothérapie était guidée par la PCT, et ce, sans nuire aux patients. Le taux de détérioration de l'état de santé était effectivement similaire entre les deux groupes³⁰.

Branche et coll.³¹ n'ont pu noter de différence dans la durée de traitement chez les patients dont l'antibiothérapie était guidée par la PCT (35 % vs 44 %; $p = 0,09$). Cela s'est expliqué par une diminution de la durée de traitement de deux jours par rapport aux données historiques de l'établissement, ce qui laisse croire à un changement de pratique dans le cadre de l'étude menant alors à un biais. D'un autre côté, une étude de sous-groupe a mis en évidence que moins de patients avec des tests de détection de virus positifs et une PCT basse ($< \text{ou} = 0,25 \text{ µg/L}$) recevaient leur congé avec un antibiotique prescrit (20 % vs 45 %; $p = 0,002$)³¹.

Trois méta-analyses ont été publiées concernant l'utilisation de la procalcitonine pour guider la thérapie anti-infectieuse dans les IVRI. Une méta-analyse réalisée par Li et coll.³² a recensé huit études prospectives randomisées contrôlées avec des patients atteints d'une infection respiratoire regroupant au total les résultats de 3431 patients. On a d'abord évalué des points d'innocuité, soit la mortalité de toutes causes, le taux d'admission aux soins intensifs et la durée d'hospitalisation. Pour ce qui est de la mortalité et du taux d'admission aux soins intensifs, les résultats ne montrent pas de différences significatives entre les patients dont la thérapie a été guidée par la PCT par rapport au traitement standard. Pour ce qui est de la durée d'hospitalisation, les études étaient un peu moins homogènes, mais on n'a pu noter aucune différence significative entre les deux méthodes, voire une tendance montrant une plus courte durée d'hospitalisation pour les patients suivis avec la PCT. Les résultats portant sur l'utilisation d'antibiotiques présentaient un haut niveau d'hétérogénéité. On a tout de même pu démontrer une durée d'antibiothérapie (-1,27 jour, IC 95 % -1,86 à -0,68; $p < 0,001$) et un taux de prescription d'antibiotiques (risque relatif 0,69, IC 95 % 0,55 à 0,88; $p = 0,03$) moins élevés chez les patients ayant une antibiothérapie guidée par la PCT³².

Schuetz et coll.³³ ont aussi effectué une méta-analyse où 14 des études sur l'utilisation de la PCT chez les patients avec une infection des voies respiratoires ont été retenues. Cette méta-analyse incluait aussi des patients aux soins intensifs, mais ceux qui n'étaient pas atteints d'infection respiratoire ont été exclus. Il n'y avait pas de

différence en termes de mortalité, mais un taux d'échec au traitement significativement moindre chez les patients dont l'antibiothérapie est guidée par la PCT (19,1 % vs 21,9 %; RC ajusté, 0,82; IC 95 % 0,71–0,97), particulièrement chez les patients en visite à l'urgence pour une PAC. Les patients du groupe PCT étaient aussi moins exposés aux antibiotiques pour une différence calculée de -3,47 jours (IC 95 % -3,78 à -3,17), et ce, dans tous les milieux de traitement. Dans les centres de soins primaires (cabinets médicaux), cela était principalement dû à un moindre taux de prescription (RC ajusté 0,10; IC 95 % 0,07–0,14; $p < 0,0001$)³³.

Finalement, le groupe Cochrane³⁴ a analysé 14 études regroupant 4221 patients. Les 14 études incluses dans leur méta-analyse sont les mêmes que celles incluses dans la méta-analyse discutée précédemment, alors les résultats présentés sont similaires. Il a été montré que l'utilisation de la PCT pour guider l'initiation et la durée de l'antibiothérapie dans le traitement des infections respiratoires aiguës n'est pas associée à une augmentation de la mortalité (5,7 % vs 6,3 %, RC ajusté 0,94, IC 95 % 0,71 à 1,23) ou d'échec au traitement (19,1 % vs 21,9 %), mais a significativement réduit la consommation d'antibiotiques (-3,47 jours, IC 95 % -3,78 à -3,17), et ce, quels que soient l'indication ou le milieu de soins. Les analyses de sensibilité effectuées ont montré une robustesse dans les résultats. Cependant, cette analyse a souligné que plus de données de mortalité étaient nécessaires pour s'assurer de l'innocuité de l'outil chez les patients aux soins intensifs et les patients traités dans des pays non européens³⁴.

Coûts-bénéfices

L'antibiothérapie guidée par la PCT ayant prouvé une diminution de l'exposition aux antibiotiques, il serait intéressant de voir l'impact économique de cette nouvelle pratique. On sait que la grande utilisation d'antibiotiques est reliée à un plus grand risque de développement de résistance bactérienne dans la population et dans les établissements de santé. Par exemple, la réduction saisonnière de la consommation d'antibiotiques³⁵ et des programmes ciblant une réduction de la consommation d'antibiotiques ont été associés à une diminution de la résistance des bactéries du tractus respiratoire³⁶. Dans le milieu hospitalier, on a pu noter un avantage de la PCT dans le ratio coût-efficacité chez les patients avec une infection respiratoire en termes de durée d'hospitalisation et de qualité de vie³⁷. Une économie directe en termes d'utilisation d'antibiotiques a aussi été démontrée. L'étude ProRESP a noté une différence significative de 106,20 \$ en moyenne par patient en coût d'antibiotiques ($p < 0,0001$)^{23,38}. Dans l'étude ProCAP, on a estimé le ratio coûts-bénéfices de l'utilisation de la PCT par rapport au coût direct du test. Le coût calculé en antibiotique

par patient était de 100 \$ dans le groupe PCT par rapport à 190 \$ dans le groupe témoin. La PCT ayant été prélevée en moyenne 3,5 fois par patient, on considère un ratio coût-efficacité acceptable lorsque le coût du test est inférieur à 25 \$²⁴. Dans plusieurs hôpitaux québécois, le coût du test est d'environ 30 \$. Ce coût peut varier selon la quantité de tests achetés par l'établissement et les regroupements d'achats. Cependant, peu d'études ont pu analyser rigoureusement les économies en relation avec la consommation d'antibiotiques et les coûts indirects liés à la durée d'hospitalisation, aux résistances bactériennes et aux complications de la maladie.

Pertinence de la procalcitonine en milieu communautaire

En milieu communautaire, l'infection respiratoire est la principale indication des antibiotiques prescrits^{39,40}. On estime que 50 à 75 % des patients consultant pour une infection respiratoire se verront prescrire une antibiothérapie. Ainsi, la PCT s'avérerait un outil intéressant. Certains cabinets de médecins aux États-Unis et en Europe offrent ce test dont le résultat est disponible en deux à quatre heures, ce qui nécessite un appel de suivi aux patients pour la conduite thérapeutique à tenir. À ce jour, on ne connaît pas ce genre de pratique en milieu communautaire au Québec. L'étude ProDOC de Briel et coll., qui a eu lieu en milieu communautaire, a pu mettre en évidence une diminution de l'exposition aux antibiotiques aussi marquée que celle des études en milieu hospitalier²⁵. La diminution était plus marquée dans l'étude ProDOC (72 %) par rapport à l'étude de Burkhardt (41,6 %)^{25,30}. Cela pourrait s'expliquer par le fait que Burkhardt et coll. ont utilisé un protocole basé sur un seul dosage de PCT, alors que ProDOC prévoyait un deuxième dosage au jour 3 chez les patients pour qui un antibiotique n'avait pas été initié. Ce protocole rassurait davantage le médecin dans l'abstention de prescription d'antibiotique. Finalement, les patients de ProDOC avaient moins d'effets indésirables, incluant la diarrhée, un effet indésirable fréquent des antibiotiques.

Utilisation de la procalcitonine à l'urgence

Les patients en visite à l'urgence sont des patients potentiellement plus malades et avec plus de comorbidités qu'en milieu communautaire. La plupart des études-clés sur la PCT ont eu lieu aux urgences. Elles ont montré une diminution significative de la durée de l'antibiothérapie dans le traitement des infections pulmonaires. Cette diminution se chiffre à trois jours d'antibiotiques. Encore une fois, on a remarqué que les protocoles incluant un deuxième dosage de la PCT six à 24 heures plus tard, chez les patients pour qui une antibiothérapie n'avait pas été initiée, semblent avoir réduit davantage leur consommation d'antibiotiques que les protocoles qui n'incluaient

qu'un seul dosage, soit de 34-55 % versus 15 % respectivement. Le deuxième dosage prévu rassurait probablement le clinicien et lui permettait alors d'adopter une approche de traitement moins conservatrice. La procalcitonine est présentement utilisée dans plusieurs établissements de santé québécois. La décision d'un établissement d'introduire ou non ce test repose beaucoup sur le coût du test qui est encore appréciable par rapport aux économies monétaires directes escomptées et sur la clientèle de l'établissement, car l'utilisation du test de la procalcitonine n'est soutenue par des données probantes que dans le contexte d'IVRI et de sepsis aux soins intensifs. L'établissement doit aussi s'assurer de baliser l'utilisation de ce test que dans ces contextes infectieux précis.

Non-respect de l'algorithme

Les protocoles de traitement étudiés permettaient aux cliniciens de passer outre l'algorithme. Cela était permis par exemple si la condition du patient était grave ou nécessitait une admission immédiate aux soins intensifs, dans le cas d'immunosuppression, d'une infection concomitante non respiratoire ou chronique et un micro-organisme isolé difficile à traiter. Les taux de non-respect de l'algorithme variaient de 8 % à 41 %. Dans la plupart des cas, on décidait d'initier ou de poursuivre un antibiotique malgré une valeur de PCT sous le seuil. Dans l'étude de Kristoffersen, le taux de non-respect de l'algorithme de 41 % s'explique en partie par le long délai pour obtenir le résultat de PCT (en moyenne 1,6 jour)²⁸. De plus, l'algorithme était davantage respecté chez les patients avec des indices de gravité de la maladie moindres, chez les patients traités en externe et lors d'un diagnostic de bronchite ou d'une infection à influenza. L'algorithme était aussi plus respecté pour les patients traités en Europe par rapport aux patients recrutés aux États-Unis²⁷. Burkhardt et coll. n'ont pas noté de différence significative dans l'évaluation des critères de sécurité tant pour les patients où l'algorithme a été suivi que chez ceux où il n'a pas été suivi³⁰. Le respect de l'algorithme est important pour mesurer les bienfaits de son utilisation. Les résultats des études en ont probablement sous-estimé les avantages. Toutefois, le fait de pouvoir outrepasser l'algorithme permet aussi de pallier les faiblesses du test, car utiliser seulement une valeur de laboratoire pour guider un traitement serait peu sécuritaire.



Conclusion

Dans un souci de limiter la prescription d'antibiotiques et d'éviter ainsi une augmentation de la résistance bactérienne, l'acquisition de super-infections (par ex. : infection à *C. difficile*), et la survenue d'effets indésirables graves, la PCT s'avère un outil très intéressant en ce qui concerne le suivi et le diagnostic des IVRI. Plusieurs études ont

su démontrer une réduction de prescriptions d'antibiotiques et une diminution du nombre de jours sous antibiotiques lorsque les cliniciens utilisaient les résultats de PCT pour guider leur conduite. Elles ont également démontré que cette pratique est sécuritaire, n'augmentant pas le nombre de jours d'hospitalisation, de mortalité ou d'effets indésirables. D'autres études seraient par contre nécessaires afin de statuer sur les avantages en termes de coûts/bénéfices. Par contre, les auteurs soulignent que cet outil doit être utilisé judicieusement. Le choix d'initier ou de poursuivre une antibiothérapie doit être fait avant tout à l'aide du jugement clinique. Il est à noter que l'évaluation de l'utilité et de la sécurité d'un algorithme de décision guidée par la procalcitonine n'a été faite que dans des contextes d'infections respiratoires et de sepsis aux soins intensifs et n'a pas été validée rigoureusement dans le contexte des autres types d'infection. À ce jour, cet outil est utilisé dans quelques établissements de santé québécois et seul l'avenir nous dira si les cliniciens l'adopteront. ■

Références

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

1. Macfarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341: 511-4.
2. Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005; 365: 579-87.
3. Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 757-62.
4. Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T, Wood head M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey. *Eur Respir J*. 1996; 9: 1590-5.
5. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C et coll. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131:9-19.
6. Wenzel RP, Wong MT. Managing antibiotic use: impact of infection control. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1126-7.
7. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999; 341: 233-9.
8. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et coll. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 2) S27-72.
9. INESSS (anciennement Conseil du médicament). Pneumonie acquise en communauté chez l'adulte. [En ligne] <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-serieI/CdM-Antibio1-Pneumonie-Adulte-fr.pdf> (site visité le 17 juillet 2016).

10. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijsen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, et coll.; CAP-START Study Group. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1312-23.
11. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405-33.
12. File TM Jr. Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (Suppl 3): S159-64.
13. Balter MS, La Forge J, Low DE, Mandell L, Grossman RF, Chronic Bronchitis Working Group; Canadian Thoracic Society; Canadian Infectious Disease Society. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis: executive summary. *Can Respir J*. 2003;10 :248-58.
14. Póvoa P, Salluh JJ. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review. *Ann Intensive Care*. 2012; 2: 32.
15. Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology*. 2007; 39: 383-90.
16. Müller B, Peri G, Doni A, Perruchoud AP, Landmann R, Pasqualini F et coll. High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration. *J Leukoc Biol*. 2002; 72: 643-9.
17. de Kruif MD, Lemaire LC, Giebelen IA, Struck J, Morgenthaler NG, Papassotiriou J et coll. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med* 2008; 34:518-522.
18. Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases—where are we now? *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 40: 176-83.
19. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331-3.
20. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8 : 575-87.
21. Davies J. Procalcitonin. *J Clin Pathol*. 2015; 68: 675-9.
22. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1322-31.
23. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M et coll. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363: 600-7.
24. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et coll. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 84-93.
25. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et coll. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2000-7.
26. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I et coll. ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1059-66.

27. Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, Meyer S, Thomann R, Kühn F et coll; ProREAL Study Team. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in « real life »: an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med* 2012; 172: 715-22.
28. Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B et coll. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission – a randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 481-7.
29. Alba GA, Truong QA, Gaggin HK, Gandhi PU, De Berardinis B, Magrini L, et coll.; Global Research on Acute Conditions Team (GREAT) Network. Diagnostic and prognostic utility of procalcitonin in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Am J Med* 2016; 129: 96-104.
30. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, Giersdorf S, Hartmann O, Wegscheider K et coll. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2010; 36: 601-7.
31. Branche AR, Walsh EE, Vargas R, Hulbert B, Formica MA, Baran A et coll. Serum procalcitonin measurement and viral testing to guide antibiotic use for respiratory infections in hospitalized adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2015; 212: 1692-700.
32. Li H, Luo YF, Blackwell TS, Xie CM. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided therapy in respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5900-6.
33. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et coll. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55:651-62.
34. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L et coll. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007498.
35. Dagan R, Barkai G, Givon-Lavi N, Sharf AZ, Vardy D, Cohen T et coll. Seasonality of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* that causes acute otitis media: a clue for an antibiotic-restriction policy? *J Infect Dis* 2008; 197:1094-102.
36. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K et coll. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N. Engl J Med* 1997; 337:441-6.
37. Schuetz P, Balk R, Briel M, Kutz A, Christ-Crain M, Stolz D et coll. Economic evaluation of procalcitonin guided antibiotic therapy in acute respiratory tract infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53: 583-92.
38. Michaelidis CI, Zimmerman RK, Nowalk MP, Fine MJ, Smith KJ. Cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy for outpatient management of acute respiratory tract infections in adults. *J Gen Intern Med* 2014; 29: 579-86.
39. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.
40. Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 757-62.

4. Lequel de ces énoncés est vrai ?

- A. Une infection pulmonaire bactérienne est fortement suspectée avec un résultat de procalcitonine $< 0,25 \mu\text{g/L}$.
- B. Une infection pulmonaire bactérienne est fortement suspectée avec un résultat de procalcitonine $< 0,5 \mu\text{g/L}$.
- C. Une infection pulmonaire bactérienne est fortement suspectée avec un résultat de procalcitonine $> 0,5 \mu\text{g/L}$.
- D. Une infection pulmonaire est fortement suspectée avec un résultat de procalcitonine $< 0,1 \mu\text{g/L}$.
- E. Une infection pulmonaire est faiblement suspectée avec un résultat de procalcitonine $< 0,5 \mu\text{g/L}$.

5. Lequel de ces énoncés est vrai ?

- A. Il n'est pas recommandé de répéter le test de la procalcitonine.
- B. Dans le cas d'une valeur de départ élevée de la procalcitonine, une baisse relative de 80 % n'a pas de signification clinique particulière.
- C. On peut maintenant utiliser seulement la procalcitonine pour déterminer l'instauration ou la poursuite d'un antibiotique dans les infections des voies respiratoires.
- D. Il est raisonnable de répéter la procalcitonine dans les 6 à 24 heures si un antibiotique n'a pas été instauré.
- E. La procalcitonine élevée peut détecter une infection virale.

6. Lequel de ces énoncés est vrai ?

- A. Une chirurgie majeure peut causer une valeur de procalcitonine faussement positive.
- B. Une infection localisée peut causer une valeur de procalcitonine faussement positive.
- C. Une infection virale peut causer une valeur de procalcitonine faussement positive.
- D. Une malaria peut causer une valeur de procalcitonine faussement négative.
- E. Le Mycoplasma peut causer une valeur de procalcitonine faussement positive.

7. Lequel de ces énoncés est faux ?

- A. L'utilisation d'une antibiothérapie guidée par la procalcitonine permet de diminuer le taux de prescription dans le contexte d'infections respiratoires.
- B. L'utilisation d'une antibiothérapie guidée par la procalcitonine n'a pas montré d'effets délétères sur l'évolution ou la mortalité des patients.
- C. Le taux de respect de l'algorithme est à renforcer et peut améliorer les résultats sur le plan de la consommation d'antibiotiques.
- D. Les études sur la procalcitonine dans un contexte d'infections respiratoires ont été réalisées strictement dans un contexte hospitalier.
- E. La procalcitonine permettrait de faire des économies dans la consommation d'antibiotiques.

8. Lequel de ces énoncés est vrai ?

- A. Les taux de globules blancs ne sont pas influencés par la prise de corticostéroïdes.
- B. La valeur de procalcitonine n'est pas ou est peu influencée par l'immunosuppression.
- C. Les taux de protéine C réactive sont très spécifiques aux infections.
- D. La vitesse de sédimentation est très spécifique aux infections.
- E. La procalcitonine a été validée dans tous les types d'infection.

DEUXIÈME JOURNÉE! TOUT NOUVEAU PROGRAMME

JOURNÉES

26
SEPTEMBRE
2016



Une activité de formation continue organisée par Québec Pharmacie

Cette deuxième journée de conférences cliniques, structurée selon les différentes chroniques de Québec Pharmacie, s'adresse aux pharmaciens communautaires et d'établissements ainsi qu'aux étudiants en pharmacie.

À QUÉBEC
Château Bonne Entente
3400, chemin Sainte-Foy
Québec, QC G1X 1S6
418 650-4575

Comité scientifique

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

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

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

Sandra Bélanger, B. Pharm.

Nancy Desmarais, B. Pharm.

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

Sarah Girard, Pharm. D.

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

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

Julie Martineau, B. Pharm.

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

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

Geneviève Tirman, B. Pharm.,
DESS en pharmacie communautaire

Programme de la journée

8 h 30

Accueil et inscription

9 h

Mot d'ouverture

9 h 15 – 10 h 30

Mise à jour dans la pharmacothérapie du trouble dépressif

les pages
bleues

La présentation abordera le trouble dépressif et fera une brève révision des différentes classes d'antidépresseurs ainsi qu'une revue des traitements adjuvants pouvant être utilisés pour potentialiser l'effet. Les stratégies de traitement, tant pour les premiers épisodes que pour les cas réfractaires, seront détaillées. La place des nouveaux traitements dans l'arsenal thérapeutique sera discutée.

10 h 30 – 10 h 50

Pause réseautage

10 h 50 – 12 h

Insuffisance cardiaque et nouveautés pharmacologiques

avez-vous
entendu
parler de...

Cette conférence permettra de réviser le traitement de l'insuffisance cardiaque et de situer la place des nouveaux agents dans la thérapie. La pharmacologie et les mécanismes d'action des traitements seront abordés, et les études cliniques les plus récentes seront revues. L'impact des nouveautés pharmacologiques et leurs implications pour la clinique seront discutés.

12 h – 13 h

Dîner réseautage

13 h – 13 h 50

Ateliers

Traitement de l'infection urinaire dans le cadre de la Loi 41

à vos soins

Atelier visant à discuter, à travers de cas pratiques, de certains aspects pouvant être ambigus concernant la Loi 41 et l'infection urinaire: Qui ai-je le droit de prendre en charge vs qui je juge pouvoir prendre en charge? Si je ne prescris pas moi-même, que puis-je faire et que dois-je faire? Je juge la prescription initiale non optimale selon les lignes directrices, puis-je la changer ou dois-je la changer? Qu'est-ce qu'un antibiotique de puissance égale ou inférieure? Quel suivi dois-je faire?

13 h 55 – 14 h 45

Nouveautés en contraception orale d'urgence

à votre
service sans
ordonnance

La présentation permettra de positionner le nouveau contraceptif oral d'urgence, l'ulipristal, par rapport au lévonorgestrel. Bien que l'ulipristal présente des avantages en lien avec l'efficacité de la COU dans certaines circonstances, on doit tenir compte de quelques précautions qu'il est important de bien connaître. Nous profiterons de l'occasion pour aborder brièvement la gestion des oublis de contraceptifs hormonaux, dans le contexte où les plus récentes recommandations à cet effet n'incluaient pas l'ulipristal dans les algorithmes.

14 h 45 – 15 h

Pause

15 h – 15 h 50

Effets indésirables des médicaments chez 3 patients

pharmaco-
vigilance

La présentation portera sur le cas de trois patients ayant présenté un effet indésirable peu commun. Pour chacun des patients, l'évolution de l'effet secondaire sera présenté. Suivra ensuite une description de l'effet indésirable, soit les causes, la pathophysiologie, la chronologie, les facteurs de risque, la résolution et le traitement. L'imputabilité du médicament dans la réaction du patient sera questionnée.

16 h

Mot de la fin

**Nombre de places limité.
Inscrivez-vous sans tarder!**

Pour vous inscrire ou consulter le programme
www.professionsante.ca/journeesqp.com

Une demande d'accréditation auprès de
l'Ordre des pharmaciens du Québec a été déposée.

99 \$
PLUS TAXES

PRÉSENTÉ PAR



RENDU POSSIBLE GRÂCE À UNE CONTRIBUTION FINANCIÈRE
À VISÉE ÉDUCATIVE SANS RESTRICTIONS



Desjardins



NOVARTIS

Coopérer pour créer l'avenir

Texte rédigé par **Thomas Weil**, Docteur en pharmacie, pharmacien à la pharmacie François Lalande, Montréal

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

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

Texte original soumis le 28 août 2015.

Texte final remis le 4 novembre 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.**

Oligohydrose, troubles de l'humeur et cauchemars sous topiramate

La migraine est un problème fréquent, entraînant une baisse de la qualité de vie chez les patients atteints. Au Canada, la prévalence au cours de la vie est d'environ 24 % chez les femmes et de 9 % chez les hommes¹. Les traitements prophylactiques de la migraine sont à envisager chez les patients dont les crises ont un impact important sur la vie quotidienne, malgré une utilisation efficace des antimigraineux rapides (anti-inflammatoires, triptans) ou en cas de risques de céphalées par abus d'antalgiques. Selon certaines recommandations, il convient aussi d'instaurer ce type de

Objectifs d'apprentissage



1. Reconnaître les symptômes de l'oligohydrose.
2. Connaître la conduite à suivre en cas d'oligohydrose ou de cauchemars.
3. Connaître les principaux effets indésirables du topiramate.



Présentation du patient

Madame N.D, 39 ans, 1,65 m, 75 kg, a des migraines depuis plusieurs années. Elle souffre d'environ une à deux crises par semaine. Ses crises sont soulagées par la prise d'anti-inflammatoires ou de triptans. Un traitement par topiramate pour la prophylaxie a été débuté en février 2015, et la posologie a été augmentée en mai dernier. Divers traitements prophylactiques ont été essayés par le passé, sans succès ou avec trop d'effets secondaires (amitriptyline, prégabaline, gabapentine); le **tableau I** présente la médication actuelle de la patiente. Son dossier pharmacologique ne fait état d'aucune allergie connue ou intolérance à des médicaments. Un rythme cardiaque de base plutôt bas (autour de 50-55 bpm) contre-indique l'usage des β -bloquants, habituellement le premier choix.

traitement lorsque plus de trois crises importantes surviennent chaque mois. Il existe différents médicaments pouvant être indiqués (β -bloquants comme le propranolol, antidépresseurs comme l'amitriptyline, certains antiépileptiques comme le valproate ou le topiramate). Le choix du médicament dépend de son efficacité, de son profil d'effets indésirables et des antécédents médicaux du patient ou des comorbidités associées (dépression, hypertension, calculs rénaux, etc.). L'objectif thérapeutique est une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des migraines trois mois après l'instauration de la pharmacothérapie prophylactique^{1,2}.

Le topiramate (Topamax^{MD}) est approuvé par Santé Canada dans l'épilepsie chez l'adulte et l'enfant, ainsi que dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte. Nous présenterons un cas associant des effets secondaires fréquents du topiramate, et des effets plus rares.

I Médication de la patiente

Médicament	Durée de traitement
Cyclobenzaprine (FLEXERIL ^{MD}) 5 à 10 mg die HS prn	Depuis plusieurs années, utilisation prn
Élétripan (RELPA ^{MD}) 20 mg si migraine; répéter après 2 heures prn	Depuis plusieurs années, utilisation prn
Méloxicam (MOBICOX ^{MD}) 7,5 mg bid prn en mangeant	Depuis plusieurs années, utilisation prn
Topiramate (TOPAMAX ^{MD}) 12,5 mg am et 62,5 mg hs	Nouvelle posologie depuis mai 2015 (a été débutée en février à 12,5 mg die pendant 14 jours, puis 25 mg pendant 14 jours, puis 50 mg hs par la suite jusqu'en mai)



Suivi et surveillance de la thérapie

Température corporelle	Absence de fièvre, consultation aux urgences en cas d'apparition
Hydratation	Assurer une bonne hydratation par voie orale
Idées suicidaires	Absence d'apparition d'idées suicidaires, consultation aux urgences en cas d'apparition
Cauchemars	Disparition des cauchemars à la suite de l'arrêt

Évolution de la réaction

Fin juillet, la patiente se présente à la pharmacie afin de consulter le pharmacien en service. Elle paraît agitée et est légèrement agressive lors de l'entretien. Elle décrit divers effets secondaires qu'elle pense attribuer au topiramate, étant donné qu'il s'agit du seul médicament qu'elle prend de façon régulière.

Tout d'abord, la patiente signale une augmentation de ses céphalées, environ quatre à cinq fois par semaine, depuis l'augmentation de la dose de 50 mg die par jour à 12,5 mg le matin et à 62,5 mg le soir. Elle a réduit d'elle-même à 50 mg hs, mais ne constate aucune amélioration. Elle indique ensuite des effets secondaires tels que troubles de la mémoire, troubles de la concentration et fatigue. Elle précise qu'elle ressent aussi des picotements dans les bras. Elle mentionne que, depuis quelques semaines, elle présente une humeur variable. Elle dit se sentir de plus en plus fatiguée et dépressive. Depuis quelques jours, elle a des cauchemars d'automutilation et cela l'inquiète beaucoup. Cependant, lors de l'interrogatoire, elle précise qu'elle n'a aucune idée noire ou envie suicidaire. Enfin, elle a noté qu'elle ne transpire plus depuis quelques semaines, et que cela l'incommodait beaucoup. Lors de la consultation avec le pharmacien, elle passe de l'agressivité aux pleurs, puis de nouveau à l'agressivité en cinq minutes.

Après discussion avec la patiente, le pharmacien lui recommande de cesser complètement la médication, après avoir réduit la posologie à 25 mg die HS pendant trois jours. De plus, il lui conseille de retourner consulter rapidement son neurologue. En parallèle, une télécopie est envoyée à ce dernier pour signaler les effets secondaires apparus et l'attitude thérapeutique choisie.

Lors du suivi téléphonique avec la patiente trois jours plus tard, celle-ci précise qu'elle a bien réduit la dose à 25 mg et que, conséquemment, sa transpiration a repris, mais de façon excessive. Les céphalées ont commencé à se réduire et l'humeur semble s'améliorer. Son neurologue lui confirme l'arrêt de la médication et lui demande de revenir en consultation fin septembre. Un nouveau suivi est réalisé au jour 21; la patiente se présente à nouveau à la pharmacie: son humeur est redevenue normale

selon elle, les picotements ont disparu, elle ne fait plus de cauchemars et ses migraines ont été réduites à une ou deux par semaine, comme auparavant. Après deux semaines d'hypersudation, la transpiration est revenue à la normale. Elle indique même avoir perdu 5 kg sans activité particulière. Elle attend son rendez-vous de suivi chez le neurologue. Le pharmacien remarque que la patiente semble beaucoup plus calme que lors de sa dernière visite. Un rapport de pharmacovigilance a été envoyé à Santé Canada pour signaler la disparition de la transpiration, également les troubles de l'humeur et les cauchemars d'automutilation sous topiramate.

Discussion

Plusieurs études pivots ont démontré l'efficacité du topiramate dans la prise en charge de la migraine^{3,4}, ce qui a conduit Santé Canada à approuver une indication dans la prophylaxie. La dose maximale recommandée dans le traitement de la migraine est de 100 mg par jour, dose généralement bien tolérée^{1,5}. Par contre, environ 20 % des patients cessent le traitement pour des effets indésirables. À dose élevée, le topiramate est souvent mal toléré, notamment dans le traitement de l'épilepsie (dose maximale de 400 mg par jour), en raison de ses effets indésirables sur le système nerveux central.

Plusieurs mécanismes semblent expliquer l'efficacité du topiramate pour cette indication, mais aussi ses effets indésirables : augmentation de la neurotransmission GABA, inhibition de l'anhydrase carbonique, blocage des canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, antagoniste des récepteurs AMPA/kainate glutamatergique et antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C}⁶.

Ses effets indésirables les plus fréquents sont les troubles du système nerveux central (atteintes cognitives avec troubles de la concentration, troubles de la mémoire, fatigue), des troubles digestifs (nausées, perte de poids, diarrhées), neurologiques (paresthésies), métaboliques (acidose métabolique), rénaux (calculs rénaux) et oculaires (vision brouillée, troubles de l'accommodation, risque de glaucome aigu)^{5,6}.

Parmi les effets secondaires décrits par la patiente, nombreux sont ceux décrits lors des essais qui ont conduit à sa mise en marché : fatigue, ralentissement psychomoteur, paresthésie⁵.

Cependant, nous allons nous intéresser à deux effets plutôt rares : l'oligohydrose ainsi que les troubles de l'humeur et les cauchemars.

Oligohydrose sous topiramate

L'anhydrose est l'absence de transpiration en réponse à un stimulus approprié, alors que l'oligohydrose est une réduction de la transpiration. Les causes peuvent être

variables : occlusion des pores, absence acquise ou congénitale des glandes sudoripares, atteinte des glandes par un processus inflammatoire au niveau de la peau ou atteinte des nerfs contrôlant la transpiration. L'anhydrose peut atteindre une zone précise de la peau, ou l'ensemble du corps.

La transpiration est l'un des mécanismes majeurs permettant la régulation de la température corporelle, notamment en cas d'exercice physique ou de température ambiante élevée⁷.

La sueur est composée d'eau à 99 % et de divers électrolytes (chlorure de sodium, potassium, bicarbonates) ainsi que de composés inorganiques (lactate, urée, ammoniac). Les glandes sudoripares sont innervées par le système nerveux autonome qui contrôle leur activité; la production de la sueur dépend entre autres d'un transfert d'électrolytes (sodium, potassium, chlore) au sein des cellules des glandes. On a aussi montré la présence de certaines isoenzymes (types I et II) de l'anhydrase carbonique au niveau de ces glandes, catalysant la production de bicarbonates (HCO_3^-) à partir d'eau (H_2O) et de dioxyde de carbone (CO_2)^{8,9}.

En 2003, la compagnie Janssen a avisé les différentes agences de santé dans le monde de plusieurs cas de réduction de la transpiration (ou oligohydrose) avec hyperthermie sous topiramate. Santé Canada a alors diffusé une lettre en juillet 2003 afin d'avertir les professionnels de la santé de l'apparition de cet effet secondaire, notamment chez les enfants. Certains cas étaient apparus après une exposition à des températures ambiantes élevées¹⁰. Plusieurs cas chez des adultes prenant du topiramate ont fait l'objet de publications. Les patients prenaient le médicament soit pour l'épilepsie⁹, soit pour la prophylaxie de la migraine¹¹. Selon la monographie du médicament, l'incidence pour l'ensemble des cas possibles dans le cadre d'essais cliniques a été de 0,25 %⁵ et elle survient quelques semaines après l'instauration du traitement.

Bien que le mécanisme précis ne soit pas connu, on pense que le topiramate agit au niveau des glandes sudoripares et interfère avec la production de la sueur. Il est probable que cette action soit liée à l'inhibition des isoenzymes II de l'anhydrase carbonique par le médicament, isoenzyme présente dans les glandes sudoripares⁹. D'autres mécanismes sont envisagés, comme le blocage de canaux aquaporines laissant passer l'eau¹¹.

L'oligohydrose, ou l'anhydrose, induite par le topiramate, peut conduire à une hyperthermie. Dans certaines séries de cas publiés concernant des enfants, il est mentionné que la disparition de la transpiration s'accompagne d'une fatigue, principalement après les efforts physiques. Ces réactions apparaissent souvent dans les semaines et les mois suivant le début du traitement (environ deux à six mois selon les cas)^{12,13}.

Certains facteurs favorisent le risque d'apparition de cet effet secondaire : un âge inférieur à six ans, des doses supérieures à 6 mg/kg chez l'enfant et des patients exposés à des températures élevées¹⁴. Une complication possible est le coup de chaleur qui résulte d'une incapacité du corps à réguler sa température interne. Il en découle une fièvre qui peut être très élevée (température supérieure à 40 °C), accompagnée de signes d'atteinte neurologique (qui peuvent être simplement un trouble du comportement, mais il s'agit plus fréquemment de convulsions, de *delirium*, voire de coma). Les patients présentent aussi une tachycardie ainsi qu'une hyperventilation. Un coup de chaleur sévère peut conduire à des atteintes rénale, hépatique et musculaire à cause de l'hyperthermie et de la réaction inflammatoire qui en découle. À court terme, le décès peut survenir si la prise en charge n'est pas assez rapide. Des complications à long terme à la suite de l'atteinte cérébrale sont également possibles, en particulier chez les enfants^{15,16}.

Troubles de l'humeur et cauchemars

Au cours des essais cliniques, le topiramate semble avoir augmenté les cas de dépression; cet effet est proportionnel à la dose. On estime la fréquence de l'ordre de 3 % à 9 %. Le délai habituel d'apparition des troubles de l'humeur est de quelques semaines⁵. En 2009, la *Food and Drug Administration* (FDA) a émis un avis signalant que les antiépileptiques augmentent le risque de dépression et le risque de suicide. Cet avis a été émis pour 11 antiépileptiques, dont le topiramate. Le risque suicidaire semble être doublé (0,43 % versus 0,24 % sous placebo)¹⁷. Selon la monographie, seules certaines études menées sur l'épilepsie semblent avoir montré une augmentation de la labilité émotionnelle⁵; Cependant, les études cliniques manquent généralement de puissance pour détecter les effets indésirables peu fréquents. De plus, leur durée ne permet pas d'exclure l'apparition de troubles de l'humeur à plus long terme (d'où l'importance de la pharmacovigilance).

Cependant, aucun effet indésirable concernant les rêves anormaux n'a été relevé au cours des essais cliniques conduisant à son indication en migraine. Néanmoins, dans la littérature scientifique¹⁸, on rapporte quelques cas de psychoses et de rêves vives sous topiramate. Le topiramate est utilisé dans le traitement du tremblement essentiel, et les doses sont faibles (environ 50 mg par jour). Une recherche menée dans la base de données des effets secondaires de Santé Canada depuis 1965 avec les mots-clés « topiramate » et « rêve » a permis de retrouver cinq cas de rêves anormaux. Dans tous les cas, il s'agissait de femmes de 40 à 59 ans et les doses de topiramate étaient comprises entre 25 et 200 mg par jour. Un autre cas déclaré en février 2011 fait état de terreurs nocturnes chez une patiente de 56 ans prenant 75 mg die en prophylaxie de la migraine¹⁹. La monographie du CPS ne fait état d'aucun effet de type cauchemars, cependant la monogra-

phie dans Lexicomp fait état de rêves anormaux possibles, signalés après la commercialisation dans moins de 1 % des cas²⁰. Dans le cas de notre patiente, elle ne présentait pas de psychose, mais des rêves vivides et des troubles de l'humeur.

Imputabilité

Le résultat obtenu à l'aide de l'algorithme de Naranjo est de 6 quant à l'oligohydrose, ce qui signifie que le topiramate est probablement responsable de l'effet secondaire²¹. Étant donné qu'il s'agit d'un effet secondaire dont le fabricant a signalé l'existence et qu'il existe de nombreux cas dans la littérature scientifique, que cet effet est apparu chez la patiente à partir de fin juin-début juillet, quand les températures et l'humidité ont commencé à être élevées, et que la transpiration est revenue dès la diminution de la dose, il est fort probable que le médicament en soit responsable. Il est possible aussi que l'arrivée de l'été et de fortes chaleurs aient favorisé l'apparition de cet effet, car il est décrit que l'exposition à des températures élevées favorise l'oligohydrose et l'hyperthermie sous topiramate. D'autres causes d'oligohydrose généralisée sont possibles (hypohydrose congénitale par dysautonomie ou formes acquises par atteinte des nerfs périphériques en cas de diabète, d'hypothyroïdie ou de syndrome de Guillain-Barré, par exemple). Néanmoins, les autres causes de l'oligohydrose peuvent être écartées puisque cet effet indésirable s'est résolu rapidement à la suite de l'arrêt du topiramate. Aucune investigation n'a été faite pour exclure les causes organiques.

Le score de Naranjo obtenu pour les cauchemars est de 4; l'évènement indésirable est apparu quelques mois après l'instauration du traitement, mais en parallèle avec une dégradation de l'humeur de la patiente. La labilité émotionnelle décrite par cette dernière s'est accrue principalement depuis l'augmentation de la dose. Des rêves anormaux ont été signalés dans la pharmacovigilance et certaines monographies signalent des cas de rêves anormaux détectés en postmarketing. Enfin, les cauchemars ont disparu chez notre patiente lors de l'arrêt du traitement. D'autres causes sont possibles, comme une dépression sous-jacente, car environ 17 % des patients migraineux ont une dépression modérée à sévère¹. Néanmoins, la patiente n'a pas vu de médecin avant le mois de septembre, et les troubles de l'humeur s'étant rétablis, un diagnostic différentiel médical n'a pu être établi.

Concernant les autres médicaments pris par la patiente, la monographie de chacun d'entre eux dans Lexicomp fait état d'une déclaration de pharmacovigilance pour des rêves anormaux. Néanmoins, il est peu probable que ces médicaments en soient la cause chez cette patiente, car elle les utilisait depuis des années, de façon ponctuelle. De plus, à la suite de l'arrêt du topiramate, elle a repris sa médication

usuelle sans avoir de réaction similaire. Aucun cas de baisse de la transpiration n'a été rapporté avec ses autres médicaments.

Prévention

Les effets indésirables psychiatriques ne peuvent malheureusement pas être toujours prévenus et peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement par topiramate. En revanche, une augmentation progressive des doses est toujours à respecter afin de favoriser une bonne tolérance au médicament, puisque les effets secondaires psychiatriques sont proportionnels à la dose. Concernant les idées suicidaires, les cauchemars et les troubles de l'humeur, les patients doivent être avisés de consulter rapidement leur pharmacien ou leur médecin en cas d'apparition de ces troubles afin de les prendre en charge rapidement^{5,17}.

Pour ce qui est des troubles de la transpiration, il faut surveiller les patients sous topiramate, notamment les enfants qui sont plus fréquemment touchés par l'oligohydrose, en cas d'exposition à des températures élevées et à une forte humidité. Une hydratation est recommandée avant et pendant des activités physiques. Certains autres médicaments peuvent favoriser l'apparition de ce trouble, comme les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, ou des agents aux propriétés anticholinergiques. La disparition de la transpiration peut conduire à une hyperthermie pouvant nécessiter une hospitalisation, d'où l'importance de détecter rapidement cet effet indésirable^{5,10}.

Traitement

Le traitement doit être cessé, notamment en cas de troubles psychiatriques majeurs (dépression, cauchemars...). La dose doit être réduite progressivement dans tous les cas afin d'éviter l'apparition de crises convulsives, même chez les patients n'ayant pas d'antécédents d'épilepsie. Dans le cas d'un traitement de l'épilepsie, le patient doit être orienté rapidement vers son médecin en cas de trouble de l'humeur ou de risque suicidaire, car un arrêt sans la mise en place d'un autre traitement de l'épilepsie pourrait conduire à la manifestation d'une crise. Dans le cas d'un traitement prophylactique contre la migraine, il est possible d'aviser le patient de réduire et de cesser son traitement le temps de rencontrer son médecin.

En cas d'oligohydrose, une surveillance du patient est de mise, et une réduction (voire un arrêt) du traitement est à envisager, surtout en cas de fortes chaleurs. Bien entendu, en cas de traitement de l'épilepsie, le patient doit être dirigé vers son médecin traitant afin de déterminer si un autre traitement antiépileptique est possible, ou si une simple surveillance suffit. En cas d'hyperthermie sévère, le patient doit être hospitalisé afin d'être surveillé cliniquement (pouls, température, rythme cardiaque,

état d'hydratation), en raison du risque de coup de chaleur. Dans les cas adultes décrits, le simple fait d'être dans un milieu climatisé permet souvent une réduction de la température^{9,11}. Cependant, une prise en charge rapide est nécessaire en cas d'hyperthermie, car des cas mortels de coup de chaleur favorisés par le topiramate sont rapportés²². Le traitement essentiel est la réfrigération afin d'obtenir une température corporelle inférieure à 39 °C : mouiller la peau avec des aérosols ou des serviettes mouillées, maintenir le patient dans un environnement climatisé, voire parfois à l'aide d'une réhydratation orale ou intraveineuse. Les antipyrétiques n'ont pas été étudiés pour cette indication et seraient à éviter en raison de l'aggravation possible d'une atteinte hépatique ou rénale^{15,16}.

Il est à noter, dans le cas de Mme N.D, que la réduction de la dose pendant trois jours, puis l'arrêt du topiramate, ont permis à la transpiration de reprendre, et donc à la température du corps de se réguler. À aucun moment, la patiente n'a signalé de la fièvre, mais sa température n'a pas été documentée. Lors de la consultation avec le pharmacien, c'est plutôt une inquiétude sur les cauchemars d'automutilation et les troubles de l'humeur qui a conduit à la recommandation de cesser rapidement le traitement.

Conclusion

L'oligohydrose est un effet rare pouvant survenir sous topiramate; les patients adultes, ou les parents doivent être avisés du risque d'hyperthermie et de l'importance d'assurer une hydratation suffisante, surtout en cas d'épisode de chaleur ou de forte humidité. Les troubles de la transpiration devraient être rapidement signalés à un professionnel de la santé. Les troubles de l'humeur sont plus fréquents. Par contre, il faut toujours avoir en tête qu'il est possible qu'un effet secondaire non décrit dans la monographie apparaisse, comme les cauchemars, et qu'il peut être néanmoins imputable au médicament. Le pharmacien doit jouer son rôle en émettant systématiquement un avis de pharmacovigilance s'il y a suspicion d'un effet indésirable inconnu ou rare d'un médicament. ■

Références

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

1. **Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, et coll. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci.* 2012; 39(2 Suppl 2): S1-59.**
2. **Vécsei L, Majláth Z, Szok D, et coll. Drug safety and tolerability in prophylactic migraine treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14(5): 667-81.**
3. **Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et coll. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291(8): 965-73.**

4. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, et coll., MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004; 61(4): 490-5.
5. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada. Monographie du topiramate.
6. Marmura MJ. Safety of topiramate for treating migraines. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13(9): 1241-7.
7. Fealy RD, Hebert AA. **Disorders of the Eccrine Sweat Glands and Sweating.** Dans: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, et coll. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8e ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2012: chapitre 84. [En ligne. Page consultée le 24 août 2015.] <http://accessmedicine.mhmedical.com/Content.aspx?bookId=392§ionId=41138790>
8. Sato K, Kang WH, Saga K, et coll. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 20(4): 537-63.
9. Karachristianou S, Papamichalis E, Sarantopoulos A, et coll. Hypohidrosis induced by topiramate in an adult patient. *Epileptic Disord*. 2013; 15(2): 203-6.
10. Santé Canada. Information importante – TOPAMAX* (topiramate) – Janssen Ortho Inc. 2003 [En ligne. Page consultée le 24 août 2015.] <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2003/14236a-fra.php>
11. Markowitz SY, Robbins MS, Cascella C, et coll. **Reversible hypohidrosis with topiramate therapy for chronic migraine.** *Headache* 2010; 50(4): 672-4.
12. Arcas J, Ferrer T, Roche MC, et coll. Hypohidrosis related to the administration of topiramate to children. *Epilepsia* 2001; 42(10): 1363-5.
13. De Carolis P, Magnifico F, Pierangeli G, et coll. **Transient hypohidrosis induced by topiramate.** *Epilepsia* 2003; 44(7): 974-6.
14. Monographie du topiramate. Martindale Medicines Complete 2014 [En ligne. Page consultée le 24 août 2015.] <https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale>
15. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med*. 2002 20; 346(25): 1978-88.
16. Boussemart T, Flurin V, Labay-Bruneau F, et coll. Coup de chaleur et topiramate. *Arch Pédiatrie* 2008; 15(4): 416-8.
17. U.S. Food and Drug Administration. Suicidal Behavior and Ideation and Antiepileptic Drugs 2009 [En ligne. Page consultée le 24 août 2015.] <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm100190.htm>
18. Zesiewicz TA, Tullidge A, Tidwell J, et coll. Topiramate-induced psychosis in patients with essential tremor: report of 2 cases. *Clin Neuropharmacol*. 2006; 29(3): 168-9.
19. Santé Canada. MedEffet Canada – Base de données des effets indésirables. [En ligne. Page consultée le 29 octobre 2015.] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-fra.php>
20. Lexi-Drugs – Topiramate – Lexicomp Online. 2015 [Page consultée le 24 août 2015.] online.lexi.com
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30(2): 239-45.
22. Borron SW, Woolard R, Watts S. Fatal heart stroke associated with topiramate therapy. *Am J Emerg Med*. 2013 Dec; 31(12): 1720.e5–6. 4.

9. Parmi les médicaments suivants, lequel ne favorise pas la survenue d'une hyperthermie ?

- | | | |
|-------------------------|---------------------------|----------------------|
| A. Acétazolamide | C. Imipramine | E. Ranitidine |
| B. Hydroxyzine | D. Diphenhydramine | |

10. La mère d'un enfant (5 ans, 20 kg) traité par topiramate à raison de 150 mg par jour pour épilepsie signale que, depuis le début de l'été, son fils se sent de plus en plus fatigué et irrité, surtout après une activité physique. Quels sont les facteurs qui font penser à une oligohydratose ?

- | | |
|--|---|
| A. Âge inférieur à 6 ans | D. Apparition des symptômes de fatigue après une activité physique |
| B. Dose supérieure à 6 mg/kg/jour | |
| C. Hausse des températures saisonnières | E. Toutes les réponses |



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., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Julie Martineau, B. Pharm., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Place aux questions

Sandra Bélanger, B. Pharm.

Geneviève Tirman, B. Pharm., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Les pages bleues

Sarah Girard, Pharm. D.

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

Pharmacovigilance

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

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, 416 764-3845

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

Sean McCluskey, directeur principal des opérations

Garth Thomas, directeur principal,
publications professionnelles, grand public
et diffusion

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

Chris Johnston, directrice, planification
des affaires

Christopher Loudon, directeur de la création,
contenu personnalisé

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 septembre.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !

