



Québec  
Pharmacie

La référence en formation continue

Septembre 2017 | vol. 64 | n° 5

# Cannabis et médicaments

**QUELLES SONT  
LES INTERACTIONS  
SIGNIFICATIVES ?**



**Viser plus bas en hypertension**

**Le liraglutide**

**Traitement des complications  
de l'allaitement**

**Syndrome des jambes sans repos  
et agents dopaminergiques**

**4 UFC DE L'OPQ**

**eCortex~~x~~.ca**

### Éditorial

Le diable est  
dans les détails

### À vos soins

Viser plus bas  
en hypertension

### Les pages bleues

Traitement  
des complications  
de l'allaitement

### Place aux questions

Quelles sont  
les interactions  
significatives du  
cannabis avec  
les médicaments ?



### Avez-vous entendu parler de...

Le liraglutide  
(Saxenda<sup>MD</sup>)

### Pharmacovigilance

Syndrome  
des jambes sans  
repos et agents  
dopaminergiques

QUESTIONS DE



répondez sur  
**eCortex**



# Le diable est dans les détails

Cette expression française est d'origine allemande, de Friedrich Nietzsche, un philosophe de la deuxième moitié du 19<sup>e</sup> siècle. Elle signifie qu'il ne faut jamais négliger les détails, car ils peuvent être sources de désagréments importants. Le diable incarne celui qui prend un malin plaisir à tendre de nombreuses embûches, en profitant de la moindre déficience de celui qui est dans sa mire, pour empêcher la bonne réalisation d'un projet<sup>1</sup>. La situation actuelle de la pharmacie communautaire québécoise me fait penser à cette expression.

Le 10 novembre dernier, le ministre de la Santé et des Services sociaux a déposé une longue série d'amendements, des détails, au projet de loi 92. Le 6 décembre suivant, ce projet fut adopté à l'unanimité à l'Assemblée nationale du Québec. Dès le lendemain, le projet de loi fut sanctionné. La loi 92 introduit des modifications à la Loi sur l'assurance médicaments (RLRQ, chapitre A-29.01), notamment l'obligation au pharmacien de remettre une facture détaillée à la personne à qui est réclamé le paiement d'un service pharmaceutique, d'un médicament ou d'une fourniture couverts par le régime général d'assurance médicaments. Ces changements législatifs entreront en vigueur le 15 septembre 2017.

En douce, le ministre venait de céder au puissant lobby des assureurs privés, qui prônent la facture détaillée depuis plusieurs années. Considérés comme grands responsables de l'augmentation des dépenses en médicaments, les honoraires des pharmaciens sont en effet dans la mire des assureurs. Ils tentent par tous les moyens de classer la vente de médicament, comme un simple commerce de détail dans la tête des consommateurs. Magasiner vos médicaments est, en effet, leur message clé. On fait miroiter des économies d'argent aux consommateurs, mais ce qu'on omet de dire au passage, c'est que la rationalisation des coûts profitera beaucoup plus aux assureurs qu'aux assurés. Heureusement pour eux, les assureurs privés n'ont pas la même obligation de fournir une facture détaillée à leurs clients. La transparence et la marge des assureurs privés, l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires dit s'en inquiéter<sup>2</sup>, mais le gouvernement semble les ignorer complètement. Le but est de gagner la confiance du public en payant moins cher les médicaments, peu importe qu'une tierce partie vienne se servir au passage.

Par ailleurs, le ministre Barrette a inclus un élément au projet de loi qui ajoute une disposition à l'article 42.2.1 de la Loi sur l'assurance médicaments : « Nul contrat d'assurance collective ou régime d'avantages sociaux ne peut restreindre la liberté du bénéficiaire de choisir son pharmacien. » On ne peut qu'applaudir, mais ce fut bien court comme réjouissance.

Comme un magicien sort un lapin de son chapeau, l'infolettre du mois de juillet<sup>3</sup> dernier de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) nous informait, tout simplement, que « ces nouvelles dispositions législatives font en sorte que les informations de facturation devront être transmises à la Régie, aux assureurs en assurance collective ou aux administrateurs de régimes d'avantages sociaux, selon la couverture dont bénéficie la personne assurée<sup>3</sup> ». Ces précisions, révélées seulement deux mois avant leur entrée en vigueur, peuvent sembler banales, mais elles constituent un détail qui aura des effets pernicioseux. Le gouvernement vient de créer une brèche, dans sa propre loi, en donnant aux assureurs des informations qui leur permettront d'influencer leurs assurés dans le choix de leur pharmacien. Par la même occasion, il leur donne des informations précieuses sur les honoraires, prochaine cible des lobbyistes.

De plus, les ressources (informatiques, financières, humaines) des pharmaciens propriétaires seront accaparées à une tâche qui servira exclusivement aux assureurs privés. Vous avez probablement d'autres exemples en tête où nos ressources seront détournées vers des détails (code IPP, entrée des biosimilaires à la liste de la RAMQ).

Malheureusement, les pharmaciens devront être soucieux de ces détails sous peine d'être victimes de leurs effets diaboliques. En effet, il ne faudrait pas que ceux-ci provoquent le dérapage de notre projet, d'une valeur inestimable, de développer une pratique pharmaceutique innovante au bénéfice de la population. ■

## Références

1. *Reverso. Le diable est dans les détails. Expressio.fr. Page consultée le 17 août 2017. Disponible : <http://www.expressio.fr/expressions/le-diable-est-dans-les-detaills.php>*
2. *AQPP. Rapport du CIRANO sur les pratiques des assureurs privés au Québec. L'AQPP demande à l'AMF d'investiguer. Communiqué. 5 juillet 2017. Page consultée le 17 août 2017. Disponible : [http://www.monpharmacien.ca/wp-content/uploads/2017/07/Communiqu%C3%A9\\_Rapport-Cirano\\_Version-DIFFUSION-2-1.pdf](http://www.monpharmacien.ca/wp-content/uploads/2017/07/Communiqu%C3%A9_Rapport-Cirano_Version-DIFFUSION-2-1.pdf)*
3. *RAMQ. Infolettre 106. Précisions concernant la facture détaillée. 14 juillet 2017. Page consultée le 17 août 2017. Disponible : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2017/info106-7.pdf>*

Texte rédigé par **François P. Turgeon**, B. Pharm., M.Sc., Pharmacie François P. Turgeon.

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

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

Texte original soumis le 30 mai 2017.

Texte final remis le 6 juin 2017.

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

Responsables de cette chronique :



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



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

# Viser plus bas en hypertension

## Discussion

D'après les données disponibles en 2016, 23 % des adultes canadiens souffrent d'hypertension artérielle (HTA)<sup>1</sup>. Les statistiques canadiennes présentent au moins un élément positif : le taux d'atteinte des valeurs cibles de la tension artérielle pour le patient traité a significativement augmenté, passant de 13,2 % en 1992 à 64,6 % en 2007, et à 68,1 % en 2012-2013<sup>1</sup>. Malgré une forte prévalence, l'hypertension artérielle reste une pathologie dont l'étiologie est peu claire. Environ 90 % des cas d'hypertension artérielle sont idiopathiques, les autres sont généralement secondaires à d'autres problèmes<sup>2</sup>. Dans le cas de l'hypertension idiopathique, les causes de la maladie combinent généralement un dérèglement hormonal (système rénine-angiotensine-aldostérone et peptide natriurétique), une réduction des autocontrôles périphériques,

## QUESTION DE



## Objectifs d'apprentissage

1. Se familiariser avec les différentes valeurs cibles possibles pour le traitement de l'hypertension artérielle.
2. Déterminer une valeur cible de tension artérielle pour un patient.
3. Prévoir les éléments du suivi dans le cadre d'un ajustement du traitement de l'hypertension artérielle.



### Présentation du cas clinique

Vous recevez une ordonnance pour ajuster une dose de médicament, afin d'atteindre une cible thérapeutique pour la tension artérielle de Madame O. Cette dernière, 77 ans, est en grande forme pour son âge. Son médecin lui a prescrit aujourd'hui l'irbésartan 75 mg die et il vous demande d'atteindre une tension cible de 135/85 mm Hg, de conserver son potassium entre 3,5 et 5,0 mmol/L et de limiter l'augmentation de sa créatinine à 30 % de plus que sa valeur de base. Il vous demande également de communiquer avec lui si la patiente n'atteint pas la valeur cible avec une dose de 300 mg die d'irbésartan ou si une des valeurs de laboratoire est hors des cibles. La patiente a actuellement une tension artérielle de 144/92 mm Hg et elle vous indique qu'elle est très motivée à maîtriser sa tension artérielle et à prendre sa santé en main.

une maîtrise inadéquate de la tension artérielle par le système nerveux central et une réduction de la capacité de vasodilatation de l'endothélium vasculaire<sup>2</sup>. On connaît plusieurs complications à la maîtrise inadéquate de la tension artérielle, telles que l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral, d'angine, d'infarctus du myocarde et de maladie vasculaire périphérique, ou encore l'hypertrophie ventriculaire gauche<sup>2</sup>.

Une des nouveautés des lignes directrices canadiennes en hypertension de 2016 et 2017 est d'établir une cible de tension artérielle systolique  $\leq 120$  mm Hg pour certains patients, soit : patients avec une maladie cardiovasculaire clinique ou subclinique autre que l'AVC (notamment infarctus du myocarde, ayant subi une dilatation d'une coronaire ou un pontage, autre événement coronarien, maladie artérielle périphérique revascularisée, anévrisme de l'aorte abdominale de 5 cm ou plus [corrigé ou non], sténose carotidienne ou coronaire de 50 % ou plus, ou hypertrophie ventriculaire gauche), patients avec une atteinte rénale chronique (non diabétique) et présentant un débit de filtration entre 20 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, patients avec un risque cardiovasculaire à 10 ans de 15 % et plus (selon score de Framingham) ou patients de 75 ans et plus. Les lignes directrices indiquent également que les patients doivent consentir à ce traitement plus intensif pour atteindre une cible plus basse<sup>1,3</sup>.

Cette nouvelle cible découle essentiellement de l'étude SPRINT, publiée à la fin de 2015<sup>4</sup>. Cette dernière portait sur un groupe de 9 361 patients ayant le même profil que celui décrit au paragraphe précédent. Les patients souffrant de diabète ou avec un antécédent d'accident vasculaire cérébral étaient exclus de l'étude<sup>4</sup>. Cette dernière comportait deux groupes, l'un avec une cible de tension artérielle systolique  $\leq 140$  mm

Hg et l'autre,  $\leq 120$  mm Hg<sup>4</sup>. L'issue principale était un composite de la survenue d'un infarctus du myocarde, d'un événement coronarien, d'un accident vasculaire cérébral, d'une insuffisance cardiaque décompensée ou de toute mort d'origine cardiovasculaire. L'étude a été cessée après un suivi moyen de 3,26 ans (plutôt que les cinq prévus), en raison de résultats intermédiaires qui favorisaient clairement le groupe avec une cible  $\leq 120$  mm Hg, avec une réduction significative de l'issue primaire de 25 % (réduction absolue du risque de 1,6 %)⁴. L'étude ne portait pas sur les valeurs de la tension artérielle diastolique⁴.

La poursuite d'une cible plus basse n'était pas liée à plus de risques d'effets indésirables graves, mais elle augmentait le risque de problèmes, tels que l'hypotension

**S** Patiente se dit motivée à participer au traitement.

**O** Femme de 77 ans. Nouveau diagnostic d'HTA, tension artérielle de 144/92 mm Hg au cabinet médical. Nouvelle ordonnance d'irbésartan 75 mg die. Ordonnance d'ajustement d'une dose de médicament afin d'atteindre une cible thérapeutique pour la tension artérielle de 135/85 mm Hg. Autres médicaments : calcium 500 mg 2 fois par jour, vitamine D 10 000 unités 1 fois par semaine et citalopram 20 mg 1 fois par jour.

**A** Les lignes directrices canadiennes en hypertension artérielle suggèrent d'établir une cible de la tension artérielle systolique  $\leq 120$  mm Hg pour certains patients, tels que ceux de 75 ans et plus ne souffrant pas de diabète, comme notre patiente. Les patients doivent également consentir à cette cible plus basse, ce qui est le cas de notre patiente qui est très motivée à prendre sa tension artérielle en main.

**P**

- Communiquer avec le prescripteur pour lui suggérer de modifier la cible de tension artérielle à 120/85 mm Hg.
- Établir et expliquer à la patiente le plan de traitement et la fréquence de suivi. Enseignement sur l'hypertension, incluant les mesures non pharmacologiques et sur le médicament irbésartan.
- Comme la patiente n'a pas de valeur récente disponible en matière de potassium et de créatinine, lui remettre deux ordonnances pour ces examens de laboratoire, une pour avant de prendre le médicament et l'autre dans deux semaines. Saisir au dossier.
- Lors de la réception des résultats de laboratoire, s'assurer de respecter les cibles déterminées par le médecin. Communiquer les résultats à ce dernier selon les modalités prévues.
- Communiquer avec la patiente dans deux semaines pour faire un suivi d'innocuité avec elle, principalement pour vérifier la présence d'hypotension. Vérifier aussi l'adhésion au traitement.
- Prévoir le premier ajustement de la dose d'irbésartan dans quatre semaines.
- Demander à la patiente de mesurer sa tension artérielle trois fois par semaine durant les trois premières semaines, puis tous les jours durant la semaine précédant le rendez-vous.

et la syncope (sans augmenter les chutes avec blessures), un déséquilibre électrolytique et une insuffisance rénale aiguë<sup>4</sup>. Le traitement intensif devrait reposer sur des mesures de la tension artérielle en clinique avec appareils oscillométriques en série; aucune autre cible spécifique n'est mentionnée pour la prise au domicile.

Ajoutons qu'il est important de choisir les patients pour lesquels nous allons viser cette valeur cible plus basse. On évitera ainsi les patients âgés en institution, souffrant d'hypotension orthostatique (tension artérielle systolique < 110 mm Hg), ou ceux qui sont peu intéressés à prendre plusieurs médicaments et à participer à leur suivi. Les patients avec une cible de 120 mm Hg devront probablement avoir plus de rendez-vous de suivi et d'interventions que ceux dont la valeur cible est plus élevée.

À noter enfin que les nouvelles lignes directrices canadiennes en hypertension artérielle retirent la mention selon laquelle on peut commencer à traiter plus tard avec des cibles moins élevées chez les patients plus âgés<sup>3</sup>. Il n'y a donc plus de distinction d'âge concernant les cibles de tension artérielle, outre que les patients de 75 ans sans diabète pourraient bénéficier d'une cible de la tension artérielle systolique ≤ 120 mm Hg.

## Acte pharmaceutique facturable

Rencontre initiale catégorie 1, code KA. ■

## Références

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

1. **Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et coll. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. Canadian Journal of Cardiology. 2016; 32: 569-88.**
2. **Saseen JJ, MacLaughlin EJ. Chapter 3. Hypertension. Dans: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, L. Posey LM, éd. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, (9<sup>e</sup> édition). NY: McGraw-Hill; 2014.**
3. **Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, et coll. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults, Canadian Journal of Cardiology (2017), doi: 10.1016/j.cjca.2017.03.005.**
4. **Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et coll. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015; 373: 2103-16.**

- 
- 1. Laquelle des situations suivantes ne demande pas d'établir la cible de la tension artérielle systolique à 120 mm Hg dans le cadre d'un traitement de l'hypertension artérielle ?**
- A.** Diabète
  - B.** Patient de plus de 75 ans
  - C.** Débit de filtration glomérulaire réduit (moins de 60 ml/min)
  - D.** Antécédent d'infarctus du myocarde

Texte rédigé par **Mathieu R. Tremblay**, Pharm. D., Ph. D., Pharmacie Pierre-Jean Cyr et Michèle Favreau.

Révision : Dr Leon Tourian, M.Sc., MD, FRCPC (psychiatrie), Département de psychiatrie, Centre universitaire de santé McGill.

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

Texte original soumis le 23 août 2017.

Texte final remis le 30 août 2017.

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<sup>e</sup> cycle en pharmacie communautaire**

# Quelles sont les interactions significatives du cannabis avec les médicaments ?

Le cannabis contient des dérivés cannabinoïdes qui modifient le métabolisme médié par certains membres de la famille des cytochromes P450, notamment les CYP 3A4, 1A2 et 2C19. De plus, les dérivés cannabinoïdes peuvent moduler l'effet de plusieurs classes de médicaments, principalement les psychotropes, les antihypertenseurs et les analgésiques de type opiacé. Ainsi, les dérivés du cannabis peuvent modifier les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de plusieurs médicaments. Il devient

## Objectifs d'apprentissage



1. Identifier les effets pharmacologiques pertinents des dérivés cannabinoïdes.
2. Identifier les interactions médicamenteuses significatives sur un plan clinique.
3. Évaluer et gérer les interactions au dossier pharmacologique.

donc pertinent pour le pharmacien clinicien de se soucier des effets de l'usage du cannabis sur la prise des médicaments sur ordonnance et en vente libre. Dans cet article, nous décrirons les différentes interactions médicamenteuses significatives qui sont répertoriées dans la littérature afin de guider le pharmacien dans la gestion de ces interactions auprès des patients consommateurs de cannabis.

## Introduction

Le cannabis fait actuellement l'objet d'un projet de loi fédéral ayant pour but de légaliser et d'encadrer son usage à des fins récréatives ou médicales. La nouvelle législation entrera en vigueur au Canada en juillet 2018 (<https://www.canada.ca/fr/services/sante/campagnes/legalisation-reglementation-strict-cannabis-faits.html> ou <https://www.canada.ca/fr/services/sante/marijuana-cannabis/groupe-travail-legalisation-reglementation-marijuana/cadre-legalisation-reglementation-cannabis-canada.html>). À titre comparatif, aux États-Unis, l'usage du cannabis est déjà légalisé dans certains États, ce qui a pour conséquence une augmentation de la consommation récréative et médicale dans la population<sup>1</sup>.

Le cannabis est un dérivé de la plante *Cannabis sativa* L. qui est constituée d'au moins 70 cannabinoïdes différents, dont la proportion varie selon la souche de la plante. Parmi ceux-ci, on a identifié trois formes dominantes : le delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), le cannabidiol (CBD) et le cannabinol (CBN). Ces différentes formes sont déjà commercialisées au Canada et aux États-Unis sous les noms de Cesamet<sup>MD</sup> (nabilone) et Marinol<sup>MD</sup> (dronabinol), qui sont des composés synthétiques du THC, et Sativex<sup>MD</sup>, qui contient le THC et le CBD.

Le THC est le cannabinoïde ayant l'effet pharmacodynamique le plus actif : il cible les récepteurs CB1 du système nerveux central et occasionne l'inhibition et la stimulation de la relâche de certains neurotransmetteurs. Le cannabis agit donc sur l'humeur, sur le contrôle de la douleur, de la nausée, de l'appétit et du mouvement psychomoteur. Le CBD, quant à lui, semble être un cannabinoïde pharmacologiquement plus faible et non psychoactif ; toutefois, ses effets pharmacologiques sont neuroprotecteurs, sédatifs, analgésiques, antiémétiques, antispasmodiques et anti-inflammatoires. Peu d'études attribuent un effet pharmacologique au CBN<sup>2</sup>.

## Interactions pharmacocinétiques

La majorité des études portant sur les interactions pharmacocinétiques du cannabis ont été faites avec le THC. Ces études démontrent d'ailleurs une très grande variabi-

## I Principales interactions entre cannabis et classes de médicaments

| Classes en interaction potentielle                                                                                  | Mécanisme de l'interaction par le cannabis                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Médicaments métabolisés par le CYP3A4 en général                                                                    | Effet inducteur sur CYP450 3A4                                |
| Antidépresseurs, antipsychotiques                                                                                   | Effet inducteur sur CYP450 3A4, 1A2. Effet psychoactif du THC |
| Antiplaquettaires                                                                                                   | Effet inhibiteur sur CYP450 2C19                              |
| Antihypertenseurs                                                                                                   | Effet modulateur sur le SNP sympathique                       |
| Opiacés, barbituriques, benzodiazépines                                                                             | Effet inhibiteur sur le SNC                                   |
| Inhibiteurs de la protéase du VIH, macrolides, antifongiques, phénobarbital, phénytoïne, troglitazone, millepertuis | Modulation du métabolisme du THC                              |

SNP : système nerveux périphérique; SNC : système nerveux central

lité quant aux résultats et aux conclusions énoncées. Voici les principaux éléments à retenir.

L'absorption des cannabinoïdes varie selon la voie d'administration, notamment par inhalation, par la prise orale ou par voie sous-linguale.

Le processus par lequel le cannabis est inhalé par le consommateur (c.-à-d. le nombre d'inhalations, la durée de retenue, temps entre les inhalations, etc.) détermine le niveau d'absorption : en général, l'inhalation provoque une absorption rapide du THC, qui peut atteindre une biodisponibilité de 2 à 56 % selon les variations propres à chaque individu<sup>3</sup>. Ainsi, les consommateurs de cannabis inhalé seront les plus susceptibles de subir les interactions médicamenteuses (voir ci-dessous).

La prise orale du cannabis, notamment par un mélange avec des aliments solides ou sous forme d'huiles, de teintures ou de boissons liquides, démontre une absorption et une biodisponibilité plus faible que par la consommation par inhalation. La voie orale soumet les cannabinoïdes au métabolisme de premier passage hépatique, ce qui explique en partie la faible biodisponibilité. Certaines études chiffrent la biodisponibilité orale du THC à 5 à 20 %<sup>4</sup>.

La prise sous-linguale, notamment utilisée pour la prise de Sativex<sup>MD</sup>, évite l'effet de premier passage hépatique et augmente donc la biodisponibilité. La consommation

du cannabis sous forme de teinture démontre une absorption rapide qui s'apparente à la prise sous-linguale.

Les différents cannabinoïdes sont métabolisés par la famille des cytochromes P450. La plupart des études se sont penchées sur l'oxydation du THC, notamment par les CYP 1A2, 2C9, 2C19 et 3A4. Le cannabis inhalé aurait un effet inducteur sur le CYP 3A4 et sur le CYP 1A2, mais un effet inhibiteur sur le CYP 2C19<sup>3,5</sup>. La plupart de ces études ont été effectuées *in vitro*; il faut donc faire preuve de prudence dans l'interprétation de ces interactions métaboliques quant à leur signification clinique pour les patients. Néanmoins, plusieurs études mettent en garde contre la prise concomitante de certains médicaments inhibiteurs ou inducteurs des cytochromes P450 (**voir tableau 1**), puisque ces médicaments peuvent diminuer ou augmenter la biodisponibilité du THC et moduler ses effets pharmacologiques<sup>6</sup>.

Le CBD démontre un métabolisme semblable au THC, mais contrairement à ce dernier, une large partie de la dose ingérée de CBD est éliminée sous forme inchangée dans les selles, ce qui suggère un faible risque d'interactions pharmacocinétiques avec l'arsenal médicamenteux.

### Interactions pharmacodynamiques

Les effets pharmacologiques connus des cannabinoïdes nous permettent de déduire certaines interactions pharmacodynamiques possibles avec les médicaments. D'un point de vue clinique, ces interactions démontrent un potentiel d'effet significatif sur l'état de santé des patients. D'ailleurs, les monographies des produits commerciaux énumèrent plusieurs précautions face aux effets cliniques entre le THC et certaines classes de médicaments. Le lecteur pourra s'y référer.

De manière générale, le THC est connu pour ses effets psychoactifs complexes; par contre, les mécanismes d'action du THC sur la relâche de différents neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, norépinéphrine, etc.) restent à élucider. Certaines études ont démontré une modulation des effets des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (notamment la fluoxétine) et du lithium dans le contrôle des symptômes dépressifs et bipolaires<sup>7</sup>. Il a été démontré que la consommation du cannabis est un indice d'apparition de la maladie bipolaire précoce et des tentatives de suicide, en plus de diminuer les taux de rémission de la maladie bipolaire et du trouble schizoaffectif<sup>8,9</sup>. La consommation précoce du cannabis lors de l'adolescence fait l'objet de plusieurs controverses puisqu'elle pourrait être un facteur de risque à l'incidence d'un premier épisode de psychose<sup>10</sup>. Le THC augmenterait les effets

indésirables des benzodiazépines, des barbituriques et des opiacés, principalement via une augmentation de l'activité inhibitrice du système nerveux central.

Le THC est aussi connu pour ses effets sur le système nerveux périphérique sympathique par ses effets anticholinergiques pouvant entraîner de la tachycardie, de l'hypertension et une augmentation de la circulation sanguine des membres supérieurs chez les patients plus à risque; on rapporte même une incidence accrue d'accidents cardiovasculaires de type ischémique et d'infarctus du myocarde chez des sujets jeunes ayant consommé de grandes quantités de cannabis<sup>11</sup>. Certaines études mentionnent des interactions avec les agonistes alpha-adrénrgiques et le sildénafil<sup>12</sup>. Il devient donc important de faire preuve de vigilance chez les consommateurs de cannabis qui sont sous traitement médicamenteux visant l'humeur ou les symptômes psychoaffectifs, et chez les patients traités par des antihypertenseurs ou qui démontrent des antécédents de maladie cardiovasculaire ou coronarienne<sup>13</sup>.

Enfin, la consommation du cannabis a un effet dit anti-motivationnel pouvant avoir un impact sur l'observance à la thérapie régulière des patients.<sup>14</sup>

Dans ce contexte, le pharmacien, lors de l'histoire médicamenteuse et dans son analyse du dossier pharmacologique, doit s'assurer d'identifier les patients consommateurs de cannabis et de définir le niveau de risque de subir des interactions cliniquement significatives. De plus, dans son suivi d'innocuité de la thérapie médicamenteuse, le pharmacien peut gérer ces interactions directement par les conseils aux patients ou via l'émission d'une opinion pharmaceutique auprès du prescripteur concerné. ■

## Références

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

1. Leung L. *Cannabis and its derivatives: review of medical use. J. Am. Board. Fam. Med.* 2011; 24:452–462.
2. Lu Y, Anderson HD. *Cannabinoid signaling in health and disease. Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2017; 95: 311–327.
3. **Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. Chem. Biodivers.** 2007; 4(8): 1770–1804.
4. Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. *Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9- tetrahydrocannabinol in men and women. Clin. Pharmacol. Ther.* 1983; 34:352.
5. Agurell S, Halldin M, Lindgren JE, Ohlsson A, Widman M, Gillespie H, Hollister L. *Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. Pharmacol. Rev.* 1986; 38(1):21–43.
6. Anderson GD, Chan LN. *Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products. Clin. Pharmacokinet.* 2016; 55:1353–1368.

7. El-Alfy AT, Ivey K, Robinson K, Ahmed S, Radwan M, Slade D, Khan I, ElSohly M, Ross S. Antidepressant-like effect of delta9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2010; 95(4):434-42.
8. Kim SW, Dodd S, Berk L, Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald PB, Kim JM, Yoon JS, Berk M. Impact of Cannabis Use on Long-Term Remission in Bipolar I and Schizoaffective Disorder. *Psychiatry Investig.* 2015; 12(3):349-355.
9. Leite RT, Nogueira S de O, do Nascimento JP, de Lima LS, da Nóbrega TB, Virgínio Mda S, Moreno LM, Sampaio BH, de Matos E, Souza FG. The Use of Cannabis as a Predictor of Early Onset of Bipolar Disorder and Suicide Attempts. *Neural Plast.* 2015; 2015: (ID) 434127.
10. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biol Psychiatry.* 2016; 79: 549-556.
11. Jouanjus E, Raymond V, Lapeyre-Mestre M, Wolff V. What is the Current Knowledge About the Cardiovascular Risk for Users of Cannabis-Based Products? A Systematic Review. *Curr Atheroscler Rep.* 2017; 19(6):26.
12. McLeod AL, McKenna CJ, Northridge DB. Myocardial infarction following the combined recreational use of Viagra and cannabis. *Clin Cardiol.* 2002; 25:133-4.
13. Franz CA, Frishman WH. Marijuana Use and Cardiovascular Disease. *Cardiol Rev.* 2016; 24(4):158-62.
14. Miller R et coll. A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2009; 113(2-3): 138-144.



**eCortex.ca**

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

**Date limite : 4 septembre 2018. Donne 4 UFC.**

2. **Lequel des énoncés suivants est vrai concernant les interactions médicamenteuses chez un consommateur de cannabis ?**
  - A. Le cannabis peut moduler les effets de l'acide acétylsalicylique pris comme antiplaquettaire.
  - B. La consommation de cannabis n'augmente pas les risques de développer une maladie bipolaire.
  - C. Le cannabis inhalé, contrairement à la cigarette, ne modifie pas l'élimination des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 1A2.
  - D. Le cannabinoïde THC semble responsable de la majorité des interactions pharmacocinétiques répertoriées.
  - E. Le pharmacien ne devrait jamais s'informer auprès de ses patients de leurs habitudes de consommation du cannabis de peur de représailles.

Texte rédigé par **Charles-Olivier Chiasson**, Pharm. D., M. Sc., CHU Sainte-Justine,  
**Nathalie Gagnon**, B. Pharm., M. Sc., CISSS de l'Outaouais, hôpital de Gatineau,  
et **Caroline Morin**, B. Pharm., M. Sc., CHU Sainte-Justine

Révision : Isabelle Lévesque, IBCLC, CHU Sainte-Justine

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

Texte original soumis le 7 août 2017.

Texte final remis le 1<sup>er</sup> septembre 2017.

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, Pham.D., M. Sc.**

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

# Traitement des complications de l'allaitement

## Résumé

Le pharmacien fait partie des professionnels de la santé jouant un rôle de premier plan dans l'accompagnement des femmes ayant des problèmes en lien avec l'allaitement. Cet article passe en revue le traitement des principales complications de l'allaitement, soit la douleur ou les blessures aux mamelons, le canal lactifère obstrué, l'engorgement, l'insuffisance de la production lactée, le vasospasme du mamelon, la mastite et la candidose mammaire. Les sources d'information utiles, les ressources spécialisées en allaitement ainsi que les symptômes nécessitant une évaluation par un autre professionnel seront discutés.

## QUESTIONS DE



## Objectifs d'apprentissage

1. Aider les femmes à résoudre leurs difficultés liées à l'allaitement.
2. Conseiller les femmes et l'équipe traitante sur les traitements des complications de l'allaitement les plus fréquentes.
3. Identifier les patientes nécessitant d'être adressées à une ressource spécialisée en allaitement.



**Cas clinique  
1/2  
(Présentation  
du patient)**

Mme B., 24 ans, a accouché il y a quelques semaines d'une fille en bonne santé, allaitée exclusivement. Son allaitement se déroulait bien, jusqu'à ce qu'une douleur aiguë en fin d'allaitement vienne compliquer le tout. Après un questionnement plus approfondi, elle décrit cette douleur comme un pincement, le plus intense après l'allaitement. Suivant le conseil d'une amie, elle applique des feuilles de chou froides après l'allaitement, sans aucune amélioration. Elle vous demande si les feuilles de chou peuvent causer un changement de couleur de la peau, puisqu'une partie de ses aréoles est blanche à la suite de l'application. À la révision de son dossier pharmacologique, vous y trouvez une multivitamine et la noréthindrone (Micronor<sup>MD</sup>). Mme B. ne fume pas et ne consomme pas d'alcool. Par contre, amatrice de café, elle boit de quatre à cinq cafés par jour. Selon vous, de quel problème lié à l'allaitement Mme B. souffre-t-elle ? L'application des feuilles de chou est-elle indiquée chez elle ? Quelles mesures non pharmacologiques seraient plus appropriées chez elle ? La référence à un spécialiste en allaitement est-elle recommandée à ce moment ?

## Introduction

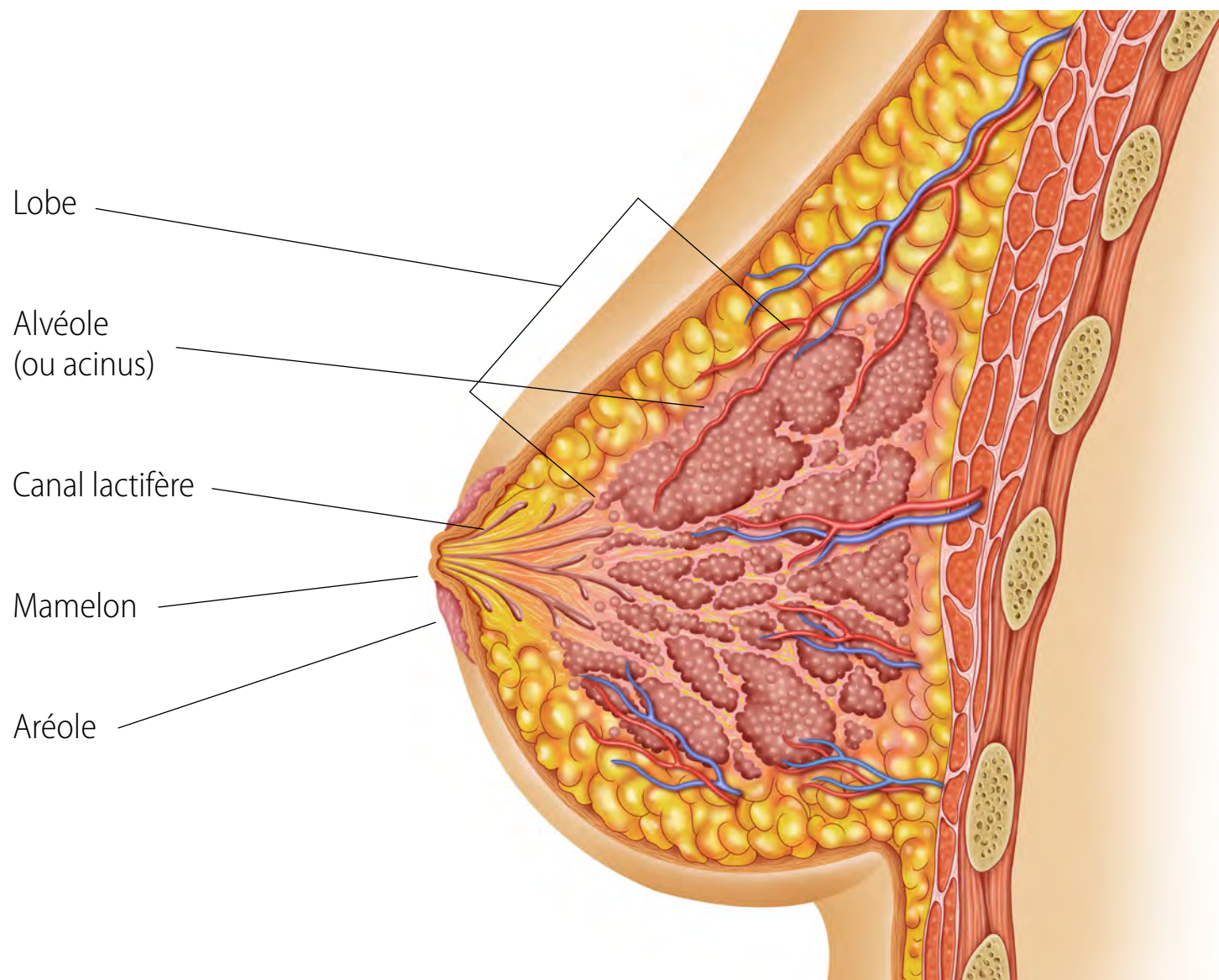
L'allaitement maternel est connu pour ses bienfaits chez la mère et l'enfant, sur les plans nutritionnel, immunitaire et pour la prévention de multiples problèmes de santé. Ainsi, plusieurs organismes, incluant l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'UNICEF et, dans un énoncé conjoint, Santé Canada, la Société canadienne de pédiatrie, les Diététistes du Canada et le Comité canadien pour l'allaitement recommandent l'allaitement maternel exclusif pendant les six premiers mois de vie, en mentionnant qu'il est souhaitable que celui-ci se poursuive jusqu'à l'âge de deux ans ou plus, accompagné d'aliments complémentaires appropriés<sup>1</sup>. L'introduction d'aliments complémentaires peut tout de même être considérée quelques semaines avant l'âge de six mois selon les signes de maturité du nourrisson<sup>1</sup>. Quelques contre-indications à l'allaitement existent, mais elles ne touchent qu'une minorité de femmes.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) rappelle, dans sa politique sur la périnatalité, l'importance de protéger, de soutenir et de promouvoir l'allaitement dans le but de continuer à améliorer la santé de la population<sup>2</sup>. L'Enquête 2005-2006 sur l'allaitement maternel au Québec a révélé que 85 % des bébés étaient allaités à la naissance, 67 % à deux mois, 56 % à quatre mois et 47 % à six mois, ce qui atteint presque les objectifs ministériels<sup>2</sup>. Les taux d'allaitement exclusif sont toutefois inférieurs aux objectifs. La diminution du taux d'allaitement observée dans les semaines qui suivent la naissance est souvent associée aux difficultés liées à l'allaitement<sup>2</sup>. Ainsi, l'organisation du soutien à l'allaitement par les professionnels de



**Posologie et innocuité pour le nourrisson exposé par le lait des principaux médicaments à usage entéral ou parentéral suggérés dans cet article<sup>10,48</sup>**

|                                                                                                      | Posologie                                                                                                                                                                                                  | Innocuité pour le nourrisson                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antibiotiques</b> Durée de traitement : 10 à 14 jours (mastite), 7 à 10 jours (crevasse infectée) |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                  |
| Céphalosporines                                                                                      | Céphalexine 500 mg po qid                                                                                                                                                                                  | Quantité prise par le lait équivaut à moins de 1 % de la dose pédiatrique.<br>Compatible avec l’allaitement                                                                                                      |
| Clindamycine                                                                                         | 300 mg po qid<br>600 mg i.v. q8h                                                                                                                                                                           | Quantité prise par le lait équivaut à moins de 5 % de la dose pédiatrique.<br>Compatible avec l’allaitement                                                                                                      |
| Pénicillines                                                                                         | Cloxacilline 500 mg po qid<br>Cloxacilline 2g i.v. chaque 4 à 6 heures                                                                                                                                     | Quantité prise par le lait équivaut à moins de 1 % de la dose pédiatrique.<br>Compatible avec l’allaitement                                                                                                      |
| Trimétho-prime-sulfamé-thoxazole (TMP-SMX)                                                           | 160 mg-800 mg po bid                                                                                                                                                                                       | Quantité prise par le lait équivaut à moins de 5 % de la dose pédiatrique de SMX et 10-15 % de la dose pédiatrique de TMP.<br>Compatible avec l’allaitement                                                      |
| Vancomycine                                                                                          | 15 à 20 mg/kg/dose i.v. q8h ou q12h (max: 2 g/dose)                                                                                                                                                        | Quantité prise par le lait équivaut à environ 10 % de la dose pédiatrique, toutefois absorption orale négligeable.<br>Compatible avec l’allaitement                                                              |
| <b>Analgésiques</b>                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                  |
| Acétaminophène                                                                                       | 500 à 1000 mg po ou ir qid prn                                                                                                                                                                             | Quantité prise par le lait équivaut à environ 10 % de la dose pédiatrique.<br>Compatible avec l’allaitement                                                                                                      |
| AINS                                                                                                 | Par exemple :<br>Ibuprofène 400 mg po qid prn<br>Naproxène 500 mg po bid prn                                                                                                                               | Quantité prise par le lait équivaut à moins de 5 % de la dose pédiatrique.<br>Compatible avec l’allaitement                                                                                                      |
| <b>Antifongiques</b>                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                  |
| Fluconazole                                                                                          | 400 mg po x 1 dose, puis 100 mg po bid x au moins 14 jours et jusqu’à 7 jours suivant la résolution des symptômes; il faut traiter le nourrisson avec un antifongique                                      | Quantité prise par le lait équivaut à environ 10 à 20 % de la dose pédiatrique, toutefois absence d’effet indésirable grave à ce jour et utilisation rassurante en néonatalogie<br>Compatible avec l’allaitement |
| <b>Galactogogues</b>                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                  |
| Dompéridone                                                                                          | Dose initiale : 10 mg po tid                                                                                                                                                                               | Quantité prise par le lait équivaut à moins de 1% de la dose pédiatrique.<br>Compatible avec l’allaitement                                                                                                       |
| <b>Vasodilatateurs</b>                                                                               |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                  |
| Nifédipine XL                                                                                        | 30 mg po die x 14 jours, peut être répété 1 ou 2 fois;<br>60 mg po die dans certains cas                                                                                                                   | Quantité prise par le lait équivaut à moins de 5 % de la dose pédiatrique.<br>Compatible avec l’allaitement                                                                                                      |
| <b>Vitamines</b>                                                                                     |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                  |
| Vitamine B6 (traitement du vasospasme des mamelons)                                                  | 150 à 200 mg po die pendant 4 jours, puis 25 à 50 mg po die durant 2 semaines. Une dose plus élevée peut être continuée durant 2 semaines si la faible dose ne permet pas de bien contrôler les symptômes. | Compatible avec l’allaitement                                                                                                                                                                                    |



la santé fait partie des stratégies retenues par le Ministère pour augmenter le nombre de bébés allaités, le nombre d'allaitements exclusifs et la durée de l'allaitement<sup>2</sup>.

Cet article contribuera à accompagner les pharmaciens dans leur soutien à l'allaitement maternel en discutant des principales complications maternelles de l'allaitement menant à des douleurs aux mamelons (blessure, vasospasme) ou au sein (engorgement, canal lactifère bloqué, mastite), ou encore à une perception d'insuffisance de production lactée. Les principales manifestations cliniques, les sources d'information facilement accessibles pour conseiller les patientes, les traitements pharmacologiques de certaines de ces conditions ainsi que les ressources spécialisées vers qui diriger les patientes seront discutés. Les traitements pharmacologiques suggérés dans cet article sont compatibles avec l'allaitement. Les données sur l'innocuité en allaitement et les posologies de médicaments suggérés sont présentés au **tableau I**.



## Ressources spécialisées en allaitement

### Professionnels de la santé spécialisés en allaitement

- Infirmière du CLSC/CSSS/CIUSSS
- IBCLC (International Board Certified Lactation Consultant) – site Web de l'Association québécoise des consultantes en lactation diplômées de l'IBLCE pour trouver une IBCLC dans votre région : [www.ibclc.qc.ca](http://www.ibclc.qc.ca)
- Médecin (certains ont aussi une pratique spécialisée en allaitement)
- Sage-femme (si la femme a été suivie par une sage-femme durant sa grossesse)
- Cliniques spécialisées en allaitement (certaines ne voient des patientes que sur demande de consultation d'un médecin ou d'un professionnel spécialisé en allaitement)

### Groupes provinciaux d'entraide à l'allaitement (soutien par des mères bénévoles)

- Ligue La Leche : [www.allaitement.ca](http://www.allaitement.ca); 1-866-ALLAITER
- La Leche League Canada : [www.lllc.ca](http://www.lllc.ca); 514-842-4780
- Fédération québécoise Nourri-Source : [www.nourri-source.org](http://www.nourri-source.org); 514-948-9877
- Il est suggéré de se créer une liste propre à notre milieu de pratique étant donné que les ressources peuvent varier beaucoup d'une région à l'autre du Québec.

### Traitement des complications de l'allaitement – conseils aux patientes

- *Mieux vivre avec notre enfant de la grossesse à deux ans : Guide pratique pour les mères et les pères.* Publié par l'Institut national de santé publique du Québec et disponible gratuitement sur leur site Web : [www.inspq.qc.ca/mieux-vivre](http://www.inspq.qc.ca/mieux-vivre). Consulter la section qui s'intitule « Nourrir bébé au sein ». Cette section contient une partie sur les difficultés d'allaitement et leurs solutions.
- Feuilles d'information de la clinique d'allaitement de l'Hôpital général juif : <http://www.jgh.ca/fr/crpfallaitement>
- Site Web du Dr Jack Newman : <https://www.breastfeedinginc.ca/> (Info sheets dans la section Resources)

### Traitement des complications de l'allaitement – informations pour les professionnels

En plus des liens listés ci-dessus dans ce tableau, les sources d'information suivantes peuvent être consultées :

- Mercier JC, Fortin C, Santerre MJ. *Guide pratique en allaitement pour les médecins*. Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale, Direction régionale de santé publique. 2010, 68 pages. Disponible à : <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/bs1971954>
- Ferreira E, Martin B, Morin C. *Grossesse et allaitement, guide thérapeutique*. 2<sup>e</sup> édition. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine; 2013.
- The Academy of Breastfeeding Medicine : [www.bfmed.org](http://www.bfmed.org)
- Lactmed. Base de données gratuite mise à jour par le National Institute of Health aux États-Unis. Disponible à : <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>

## Énoncé de position de l'Ordre des pharmaciens du Québec

L'Ordre des pharmaciens du Québec a publié un énoncé de position où il entend protéger, soutenir et promouvoir l'allaitement, tout en respectant le choix des parents<sup>3</sup>. On y stipule que le pharmacien peut exercer son rôle dans la promotion de l'allaitement de plusieurs façons, par exemple par les actions suivantes<sup>3</sup> :

- Participer à la création d'un environnement favorable à l'allaitement en soutenant la mise en œuvre des lignes directrices en matière d'allaitement maternel du MSSS et d'autres politiques adoptées au Québec pour protéger, promouvoir et soutenir l'allaitement.
- Travailler de concert avec les responsables de leur milieu de travail pour développer et mettre en œuvre une politique de soutien à la pratique de l'allaitement applicable à leur clientèle et leur personnel.
- Favoriser l'application du Code international de commercialisation des substituts du lait maternel dans leur établissement ou leur pharmacie, dans leurs activités professionnelles et dans leur communauté.
- Mettre à jour ses connaissances et compétences sur l'allaitement et les problèmes pouvant en découler en fonction de son expertise et de la clientèle qu'il dessert.
- Accompagner les parents qui vivent des difficultés associées à l'allaitement et les diriger vers les ressources appropriées au besoin.
- Tenir en pharmacie le matériel nécessaire à l'allaitement maternel ou adresser les personnes vers les ressources appropriées.

## Physiologie de l'allaitement

La **figure II** présente une schématisation de l'anatomie du sein. L'unité responsable de la synthèse du lait dans le sein est l'alvéole (ou acinus). Sa structure microscopique en forme de petit raisin est constituée d'une couche de cellules épithéliales qui synthétisent et sécrètent le lait en continu à l'intérieur de sa cavité à partir des éléments apportés par le sang, sous l'effet d'hormones, comme la prolactine, et d'autres facteurs<sup>4-6</sup>. Les alvéoles se regroupent en lobules, qui eux-mêmes se regroupent en lobes. Chaque sein compte environ 15 à 20 lobes, avec des connexions entre les lobes menant à un réseau enchevêtré de canaux<sup>4,6</sup>.

Le lait synthétisé demeure dans les alvéoles jusqu'au réflexe d'éjection<sup>4,6</sup>. Chaque alvéole est entourée de cellules myoépithéliales à la manière d'un filet qui, sous l'effet de l'ocytocine, la presse et la vide de son contenu dans des canalicules qui se déversent dans d'autres canaux plus larges pour aboutir dans un canal principal, le canal

lactifère<sup>4-6</sup>. Chaque lobe est relié au mamelon par un canal lactifère qui permet d'acheminer le lait produit vers l'extérieur du sein par un pore s'ouvrant à la surface du mamelon<sup>5</sup>. Chaque sein compte en moyenne neuf canaux lactifères (habituellement entre 4 et 18), situés en superficie à l'arrière de l'aréole, et facilement compressibles pour permettre le transfert du lait<sup>4</sup>. Un rétrocontrôle négatif de la production de lait s'exerce par une glycoprotéine appelée FIL, ou *feedback inhibitor of lactation*, présente dans le lait. Le FIL est éliminé lors de l'éjection du lait, menant par le fait même à la levée de l'inhibition de la production de lait<sup>4</sup>. Le FIL permet ainsi de réguler la production de lait en fonction des besoins de l'enfant : plus le FIL s'élimine et plus la production de lait augmente.

L'aréole, partie plus foncée autour du mamelon, comprend les glandes de Montgomery qui sécrètent une huile lubrifiant et hydratant la peau du mamelon et de l'aréole<sup>5</sup>. Le mamelon s'étire pour épouser la forme de la bouche du bébé et contient une dizaine de pores par où le lait s'écoule<sup>5</sup>. La succion effectuée par le bébé est un élément crucial dans le processus de la lactation, puisqu'elle mènera à la libération d'ocytocine responsable du réflexe d'éjection du lait. Il est important que le bébé prenne une grande partie de l'aréole dans sa bouche lors de l'allaitement pour bien comprimer les canaux lactifères, favoriser la production de lait en permettant un drainage efficace des lobes, et pour éviter d'occasionner des blessures aux mamelons<sup>4,5</sup>. Ainsi, on diminue le risque de problèmes d'insuffisance de production de lait, de blessures aux mamelons, d'engorgement localisé, de canal lactifère obstrué et de mastite<sup>4</sup>.

Certaines femmes avec des mamelons ayant une forme pouvant compliquer la succion du bébé, comme des mamelons plats, ombiliqués ou invaginés, devraient être adressées à une personne qualifiée en allaitement (**tableau III**). Des conseils adaptés à la situation de la femme pourront être prodigués, incluant ou non l'utilisation d'outils d'appoint (p. ex. une tétérrelle) pour permettre au bébé d'exercer une succion sur l'aréole et déclencher le réflexe d'éjection. Plusieurs tailles de tétérrelles sont commercialisées et l'utilisation d'une mauvaise taille pourrait occasionner des blessures aux mamelons, de même qu'un transfert de lait moins efficace avec risque d'établissement de production sous-optimale.

### **Douleur et blessures aux mamelons**

Il est normal que les mamelons soient sensibles au début de l'allaitement. Toutefois, ce phénomène est anormal s'il persiste plus d'une à deux semaines post-partum, est ressenti après les 30 premières secondes de la tétée ou est assez sévère pour craindre de mettre le bébé au sein<sup>7,8</sup>. Lorsque le bébé ne prend pas bien l'aréole dans sa bouche,



**Cas clinique**  
**2/2**  
**(Résolution)**

La douleur aiguë en fin de l'allaitement et le changement de coloration des mamelons au blanc sont suggestifs d'un vasospasme des mamelons. Les feuilles de chou sont parfois utilisées pour aider à soulager l'engorgement mammaire, mais ne sont d'aucune utilité en présence d'un vasospasme des mamelons. Elles peuvent même exacerber les symptômes en créant un brusque écart de température.

Vous lui suggérez les mesures non pharmacologiques suivantes :

- Éviter les écarts brusques de température
- Maintenir une température ambiante agréable
- Couvrir le sein de la main, d'une compresse tiède ou d'un sac chauffant à la fin de l'allaitement ou à la sortie de la douche
- Réduire sa consommation de café

Vous lui suggérez aussi la prise d'ibuprofène 400 mg par voie orale quatre fois par jour.

Vous lui conseillez de consulter un médecin ou une spécialiste en allaitement (consultante en allaitement par exemple) si la douleur persiste malgré l'essai des mesures non pharmacologiques.

ne prenant que le mamelon, ce dernier se trouve coincé entre les gencives ou entre la langue et le palais dur, ce qui entraîne la douleur et les blessures<sup>9</sup>. Parmi les types de blessures aux mamelons, la gerçure est une irritation superficielle de la peau, alors qu'on parle de crevasse lorsque l'intégrité de la peau est compromise<sup>9</sup>. Ces blessures peuvent être confondues ou coexister avec les autres causes de douleurs aux mamelons. Une ampoule de lait est une petite couche de peau qui bloque la sortie du lait au mamelon, au bout d'un canal lactifère. Un petit point blanc, parfois bombé, est visible au bout du mamelon. En présence d'une ampoule de lait, la douleur est intense localement, et parfois dans tout le sein, surtout au début de la tétée. Les autres causes de douleur et de gerçures aux mamelons incluent des problèmes dermatologiques, comme un eczéma, un vasospasme ou encore une candidose. Le vasospasme et la candidose mammaire seront abordés plus loin dans cet article. Il est essentiel de s'attarder à toute douleur aux mamelons, car c'est une des causes les plus fréquentes d'arrêt prématuré d'allaitement, en plus d'être associée à une détresse importante<sup>7</sup>. Il faut consulter un médecin si la douleur ou les blessures persistent, notamment afin d'exclure une infection.

## Mesures non pharmacologiques

L'évaluation de la technique d'allaitement est primordiale, puisqu'une mauvaise prise au sein est la cause la plus fréquente de douleur et blessure aux mamelons<sup>7,8</sup>. La technique d'allaitement peut être améliorée en s'aidant, par exemple, des informations contenues dans le guide *Mieux vivre avec notre enfant de la grossesse à deux ans*<sup>8</sup>, ou encore en faisant évaluer l'allaitement par une personne qualifiée (infirmière du CLSC ou consultante en allaitement par exemple). Si un tire-lait est utilisé, il faut vérifier que la technique d'utilisation est adéquate et que l'embout utilisé est de bonne dimension pour la maman<sup>7</sup>. Si la douleur réduit la vidange d'un sein, son expression manuelle permet d'éviter l'engorgement et de conserver la production de lait<sup>8</sup>.

Pour diminuer la douleur, on peut commencer l'allaitement par le sein le moins douloureux, varier les positions d'allaitement et mettre quelques gouttes de lait maternel sur le mamelon à la fin de la tétée<sup>8</sup>. Il existe dans le commerce des compresses hydrogel pour une utilisation par les femmes qui allaitent et qui peuvent être suggérées pour diminuer la douleur. Les compresses hydrogel sont rincées au moment de l'allaitement et sont réutilisables pour une durée d'un à sept jours (varie selon le fabricant). La compresse peut être placée au réfrigérateur pour obtenir un effet rafraîchissant. L'utilisation de bouclier pour protéger les mamelons du frottement est rare, et ne devrait être envisagée que si elle est suggérée par un expert en allaitement.

En présence d'une ampoule de lait, un bain chaud ou une compresse chaude peut aider à ramollir la peau du mamelon. Le bébé qui allaite après que la mère a pris un bain chaud pourrait réussir à « crever » l'ampoule<sup>8</sup>.

## Traitements pharmacologiques

Pour soulager la douleur, on peut utiliser un analgésique comme l'acétaminophène ou un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)<sup>8</sup>. On peut essayer les produits topiques comme la lanoline ou une magistrale de sucralfate 6,7 %, mais leur utilité est limitée<sup>10</sup>.

Lorsqu'il y a une blessure avec perte de l'intégrité de la peau, certains auteurs suggèrent l'application d'un onguent antibactérien après chaque tétée jusqu'à soulagement, puis d'espacer graduellement sur une à deux semaines<sup>10</sup>. Les onguents antibiotiques à base de mupirocine, d'acide fusidique et l'association de bacitracine et de polymyxine B (Polysporin<sup>MD</sup>) sont considérés comme équivalents, puisqu'aucun d'entre eux n'a fait l'objet d'étude pour en évaluer l'efficacité. Pour toutes les situations nécessitant un traitement topique appliqué sur un mamelon irrité, le retrait de celui-ci n'est pas nécessaire et pourrait irriter davantage le mamelon. En présence de signes

de surinfection bactérienne plus importante (p. ex. une crevasse), un traitement systémique contre le *Staphylococcus aureus* sera parfois utilisé durant 7 à 10 jours (voir la section sur la mastite pour les choix de traitement)<sup>9</sup>.

Lors de douleur de causes multiples, l'onguent tout usage (recette du Dr Jack Newman) est parfois utilisé, mais devrait être réservé en dernier recours : onguent de mupirocine 2 % (15 g) + onguent de valérate de bétaméthasone 0,1 % (15 g) + miconazole en poudre pour obtenir une concentration finale de 2 %<sup>9</sup>.

Lorsque la douleur se présente sous forme de brûlure pendant ou entre les tétées, il est possible que celle-ci soit causée par un eczéma ou une dermatite. Le mamelon et l'aréole peuvent être rosés ou rouges et la peau peut être sèche et fendillée. Si un produit était appliqué sur le mamelon, on peut considérer l'interrompre si une réaction de contact est suspectée. Un corticostéroïde de faible puissance (p. ex. l'hydrocortisone 0,5 % ou 1 % en crème) peut être appliqué après la tétée durant quelques jours, en avisant la patiente de consulter un médecin si le problème persiste après cinq jours ou s'il s'aggrave<sup>8</sup>.

## Vasospasme

Le vasospasme s'apparente au syndrome de Raynaud et est causé par une vasoconstriction temporaire et intermittente des artérioles des extrémités<sup>10,11</sup>. La perfusion tissulaire réduite cause une douleur intense et aiguë, accompagnée d'un engourdissement et d'un changement de coloration du mamelon. Le changement de coloration triphasique, passant du blanc (ischémie), au bleu (cyanose), puis au rouge (hyperémie), est typique du vasospasme<sup>10-12</sup>. La phase d'hyperémie, causée par l'augmentation rapide du débit sanguin sur un tissu cyanosé, engendre une douleur pulsatile au niveau du mamelon<sup>10,11,13</sup>. Toutefois, la physiopathologie exacte demeure incertaine, plusieurs mécanismes pourraient être en cause<sup>14</sup>. La réponse vasomotrice exagérée secondaire aux taux élevés d'estrogènes et au stress émotionnel rend les femmes qui allaitent plus à risque de développer des symptômes<sup>13</sup>.

La majorité des patientes atteintes du vasospasme des mamelons développent leurs symptômes dans les deux semaines suivant l'accouchement. Parfois, les symptômes peuvent prendre jusqu'à neuf mois avant d'apparaître<sup>13</sup>. Des antécédents personnels de migraine ou familiaux de syndrome de Raynaud seraient des facteurs de risque<sup>10</sup>. L'exposition des mamelons au froid ou à des vasoconstricteurs, comme le tabac, la caféine ou certains médicaments, sont les principaux facteurs déclencheurs du vasospasme<sup>10,14</sup>. Le seul stress émotionnel ou physiologique engendré par l'allaitement peut parfois être suffisant pour déclencher des symptômes<sup>11,13</sup>.

## Mesures non pharmacologiques

L'arrêt tabagique et l'évitement de la fumée secondaire sont des mesures primordiales de la prise en charge du vasospasme<sup>10-14</sup>. La réduction de la consommation de caféine est aussi recommandée<sup>10</sup>. Le principal facteur déclencheur des symptômes est le froid. Éviter les écarts brusques de température et maintenir une température ambiante agréable sont essentiels à la gestion des crises. La mère peut simplement couvrir son sein de sa main à la fin de l'allaitement ou à la sortie de la douche le temps qu'il sèche<sup>10</sup>. Le port de vêtements plus chauds et l'utilisation de sac chauffant peuvent être recommandés lorsque les symptômes se présentent sans écarts évidents de température<sup>10,11</sup>. Idéalement, on devrait éviter les médicaments vasoconstricteurs. Les données d'efficacité des autres mesures non pharmacologiques et produits naturels, tels que l'exercice aérobique, les suppléments de calcium et magnésium et la prise d'huile de poisson ou d'huile d'onagre, sont insuffisantes et limitées par de nombreux biais. De plus, le délai d'action est généralement trop long pour le traitement du vasospasme<sup>11</sup>.

## Traitements pharmacologiques

Le contrôle de la douleur liée au vasospasme par l'acétaminophène ou un AINS est recommandé d'emblée chez les personnes atteintes<sup>10</sup>. Le traitement pharmacologique est recommandé chez les femmes qui présentent des symptômes fréquents ou sévères, et chez celles dont les mesures non pharmacologiques sont inefficaces<sup>14</sup>. Il est à noter que, malgré l'absence d'étude appuyant son efficacité, la vitamine B6 est recommandée dans le guide *Mieux vivre avec notre enfant de la grossesse à deux ans* (**tableau 1**)<sup>8</sup>. Les témoignages sur son efficacité ainsi que la faible survenue d'effets indésirables seraient à la base de cette recommandation<sup>9</sup>.

La nifédipine XL 30 mg po en une seule prise par jour durant deux semaines demeure le traitement de première intention pour de nombreux organismes. Occasionnellement, un à deux traitements supplémentaires de deux semaines peuvent être considérés si la douleur revient à la suite de l'arrêt du traitement. La dose quotidienne peut aussi être doublée à 60 mg dans certains cas<sup>10,11</sup>. Seule la nifédipine a un délai d'action suffisamment court pour soulager assez rapidement les symptômes de vasospasme<sup>11</sup>. Une méta-analyse portant sur son efficacité pour le traitement du syndrome de Raynaud dans la population générale suggère toutefois une efficacité modeste<sup>15</sup>. Les mesures non pharmacologiques sont ainsi à poursuivre tout au long du traitement. La nifédipine peut causer des effets indésirables chez la femme qui allaite, notamment céphalées, étourdissements, hypotension et tachycardie<sup>12,13</sup>. Les patientes présentant encore des symptômes de vasospasme malgré un traitement

pharmacologique adéquat et l'optimisation des mesures non pharmacologiques devraient être adressées à leur médecin traitant. Une investigation plus poussée pourrait s'avérer nécessaire<sup>12</sup>.

## Engorgement

L'accumulation de lait maternel dans les alvéoles mammaires peut causer de la distension et mener à l'obstruction de la vasculature et des canaux lactifères adjacents<sup>16</sup>. L'engorgement maternel, causé par l'augmentation rapide de la production lactée, se caractérise par des seins durs, tendus et douloureux<sup>10,17</sup>. Il est important de différencier l'engorgement pathologique de la plénitude des seins, aussi nommée engorgement physiologique. Ce dernier est un phénomène normal, permettant de subvenir aux besoins nutritionnels du bébé<sup>10,17</sup>. Il se présente habituellement dans les deux à trois jours post-partum, alors que la fonction sécrétoire des seins est enclenchée à la suite de l'expulsion du placenta et des changements hormonaux associés<sup>17</sup>. Lorsque physiologique, l'engorgement n'entrave pas l'allaitement et se résout généralement dans les jours suivants, à la suite de la vidange des seins par l'allaitement<sup>17</sup>. L'engorgement pathologique se présente lui aussi dans les deux à cinq jours post-partum, mais peut se présenter tardivement, jusqu'à 14 jours suivant l'accouchement<sup>10,17</sup>. Les symptômes se présentent généralement 24 à 48 heures plus tardivement chez les femmes ayant eu une césarienne<sup>10,16</sup>. L'engorgement peut toucher jusqu'à 72 % des femmes qui allaitent, et 82 % de celles-ci auront des difficultés à allaiter<sup>10,17</sup>.

Les symptômes de l'engorgement peuvent ressembler à ceux de la mastite. Alors que la mastite est généralement unilatérale, localisée et accompagnée de symptômes systémiques, l'engorgement est habituellement bilatéral et diffus, sans symptômes systémiques. Il peut toutefois être accompagné d'une fièvre de bas grade ( $< 38,4^{\circ}\text{C}$ )<sup>16-19</sup>. La prise en charge rapide et adéquate est primordiale afin de favoriser la poursuite de l'allaitement. Autrement, l'engorgement peut mener à des complications, notamment les blessures aux mamelons, la mastite, la formation d'abcès, la diminution de la production lactée et l'arrêt prématuré de l'allaitement<sup>17</sup>.

## Mesures non pharmacologiques

La prise en charge de l'engorgement se fait essentiellement par les mesures non pharmacologiques. La consultation avec une équipe spécialisée en allaitement permet de réduire la sévérité des symptômes<sup>20</sup>. L'engorgement pathologique étant causé par une vidange inefficace du sein, certains auteurs suggèrent une corrélation entre le temps cumulatif passé à allaiter lors des premières 48 heures post-partum et la réduction du risque de développer de l'engorgement pathologique<sup>18</sup>. Dans le même

ordre d'idées, l'évaluation de la mise au sein et l'allaitement à la demande sont les premières mesures à instaurer. Une mise au sein efficace réduit la douleur associée à l'allaitement et vide efficacement les seins lors des boires, permettant de rendre les seins souples après les tétées<sup>10</sup>. Si l'engorgement entrave la mise au sein adéquate ou si l'enfant ne boit pas suffisamment pour vider les seins, les mesures d'expression de lait supplémentaires sont alors suggérées<sup>10,18</sup>. Le massage des seins de la poitrine vers l'aréole, avant ou pendant l'allaitement, permet d'améliorer significativement la mise au sein, la douleur associée à l'allaitement et les symptômes d'engorgement. L'expression manuelle ou par un tire-lait peut aussi être utilisée entre les tétées afin de vider plus fréquemment les seins<sup>18,21</sup>. L'application de compresses chaudes et humides sur les seins quelques minutes avant les boires ou l'expression manuelle du lait sous la douche permettent de faciliter l'éjection du lait lors de la tétée et de réduire la douleur lors de l'allaitement<sup>10</sup>. Après l'allaitement et entre les boires, ce sont les compresses froides et humides qui sont recommandées, afin de réduire l'inflammation<sup>10,18</sup>. L'efficacité de l'application des feuilles de chou froides sur les seins engorgés est encore controversée<sup>10,22</sup>. Sans pouvoir démontrer leur efficacité, une revue systématique du groupe Cochrane recommande tout de même leur utilisation, puisque cette méthode est pratique et commode, peu dispendieuse et ne comporte pratiquement aucun risque pour la mère et l'enfant<sup>17</sup>. Toutefois, une étude récente suggère une efficacité supérieure de l'application des feuilles de chou comparé à la prise en charge générale<sup>22</sup>. L'acupuncture pourrait bénéficier à certaines femmes, mais aucune étude n'a pu démontrer d'impact sur la poursuite de l'allaitement<sup>17</sup>.

### Traitements pharmacologiques

La base du traitement pharmacologique de l'engorgement pathologique repose sur le traitement de la douleur et de l'inflammation. L'acétaminophène et les AINS sont les traitements de première intention<sup>10</sup>.

### Canal lactifère obstrué

Un canal bloqué est causé par une stase du lait secondaire à une vidange insuffisante. Cela cause une bosse et une distension du tissu mammaire dans un seul sein<sup>9,23</sup>. Les facteurs prédisposants sont une technique d'allaitement sous-optimale, la compression du sein engendrée par un soutien-gorge trop serré ou l'utilisation d'un porte-bébé, une diminution de la durée ou du nombre de tétées, une ampoule de lait et une infection bactérienne *in situ*<sup>9,23,24</sup>.

Le diagnostic est clinique et repose sur la présentation typique et la réponse au traitement<sup>23</sup>. On se doit d'éliminer la mastite, le vasospasme du mamelon et la

candidose mammaire<sup>9</sup>. La région atteinte est très localisée, le trajet du canal bloqué pouvant même parfois être visible, chaude, sensible et souvent douloureuse, parfois rouge, mais les symptômes systémiques, tels que fièvre, myalgie, frissons, malaise et symptômes pseudo-grippaux, sont absents<sup>9,23</sup>.

### Mesures non pharmacologiques

Le traitement consiste à faire ouvrir et drainer le canal atteint<sup>23</sup>. Il faut alors s'assurer que la mise au sein et la succion de l'enfant soient optimales. La femme devrait également être encouragée à privilégier le côté atteint et varier les positions d'allaitement<sup>23</sup>. Si la douleur est trop intense, elle peut commencer la séance d'allaitement du côté non touché et lorsque le réflexe d'éjection est initié, mettre immédiatement l'enfant au sein affecté. Si c'est possible, orienter le menton ou le nez du bébé dans la direction du canal bloqué peut aider son drainage<sup>9,23,24</sup>. L'arrêt de l'allaitement à ce stade pourrait exacerber le problème ou même causer d'autres complications<sup>9,23</sup>. L'expression manuelle de lait ou à l'aide d'un tire-lait à la suite de la tétée peut favoriser la vidange optimale du côté atteint<sup>9,23</sup>. Les compresses et les douches chaudes avant la tétée peuvent aider à drainer un surplus de lait et être combinées au massage de la région affectée, de la bosse vers l'aréole<sup>9,23</sup>. Ce massage peut également être fait pendant la mise au sein. Les compresses froides peuvent contribuer à diminuer la douleur et l'enflure entre les tétées<sup>9,23</sup>. La femme devrait être informée des signes de mastite et d'abcès à surveiller<sup>9</sup>. On observe habituellement une résolution des symptômes en 48 heures<sup>23</sup>. Si tel n'est pas le cas à la suite de l'utilisation de ces mesures, une évaluation additionnelle est nécessaire. Une échographie peut alors être pertinente pour exclure la présence d'un abcès ou d'une masse<sup>23</sup>.

### Traitements pharmacologiques

Si la douleur est très intense, un analgésique peut être administré. Les AINS ont l'avantage sur l'acétaminophène de travailler sur l'inflammation<sup>9,23</sup>.

### Mastite lactationnelle

La mastite lactationnelle est une inflammation localisée à un sein durant la lactation<sup>25</sup>. Sa définition la plus répandue implique une étiologie infectieuse<sup>23</sup>. Elle peut survenir n'importe quand durant la période d'allaitement, mais serait plus fréquente durant les six semaines après l'accouchement<sup>23,25</sup>. Les femmes avec antécédent de mastite en sont plus à risque<sup>26</sup>.

Les causes de la mastite sont diverses : surproduction de lait, drainage du lait inefficace, blessure au mamelon, sevrage rapide, port de vêtements serrés, maladie chez l'enfant, fatigue excessive, stress, malnutrition et, bien entendu, un canal bloqué<sup>9,23,25,26</sup>. Il faut se rappeler que le lait maternel n'est pas stérile et que sa stagnation peut engendrer une prolifération bactérienne<sup>26</sup>.

La région touchée est ferme, enflée, rouge et sensible ou douloureuse et s'accompagne de symptômes systémiques, tels que fièvre, myalgie, frissons, malaise et symptômes pseudo-grippaux<sup>9,23,25,26</sup>. Une lymphadénopathie peut causer de l'œdème et de la douleur axillaire<sup>23,26</sup>.

Le diagnostic est porté sur une base clinique et repose essentiellement sur la présentation typique et la réponse au traitement<sup>9,23,26</sup>. Le diagnostic différentiel inclut l'engorgement sévère, le canal bloqué, le galactocèle, l'abcès mammaire, le cancer du sein inflammatoire et d'autres maladies fébriles, telles que grippe ou endométrite<sup>9,23,26</sup>. Aucun test de laboratoire n'est requis d'emblée<sup>23,25,26</sup>.

### Mesures non pharmacologiques

Les conseils relatifs au canal bloqué demeurent pertinents afin d'éviter la stase du lait<sup>9,23,25,26</sup>. Le repos et une hydratation adéquate sont des mesures à ne pas négliger<sup>25</sup>. Si les symptômes de mastite sont légers et présents depuis moins de 24 heures, les mesures non pharmacologiques peuvent être suffisantes<sup>25-27</sup>. Si ceux-ci ne s'améliorent pas ou progressent, une antibiothérapie devrait être amorcée<sup>9,23,25-27</sup>.

### Traitement antibiotique

Le pathogène le plus fréquemment incriminé est le *Staphylococcus aureus*. Les souches résistantes à la méthicilline (SARM) seraient de plus en plus retrouvées<sup>23,25,26</sup>. Les recommandations actuelles suggèrent la cloxacilline ou la céphalexine par voie orale à 500 mg quatre fois par jour pour le traitement d'une infection non sévère, traitée en milieu ambulatoire<sup>9,23,25,26</sup>. En présence de facteurs de risque de SARM, on privilégie la clindamycine par voie orale à 300 mg quatre fois par jour ou la combinaison triméthoprim-sulfaméthoxazole par voie orale à 160 mg-800 mg deux fois par jour<sup>23,25,26</sup>. Le traitement est d'une durée totale de 10 à 14 jours<sup>7,9,23,25,26</sup>. Dans les cas d'infection sévère, une hospitalisation peut être nécessaire afin d'administrer une antibiothérapie par voie intraveineuse.

Ces traitements ne doivent pas se substituer au drainage optimal du sein atteint, idéalement fait par l'enfant. La réponse clinique est habituellement rapide. Si la femme ne répond pas aux mesures non pharmacologiques et à l'antibiothérapie après 48

heures, elle doit être réévaluée. Une échographie, pour éliminer la présence d'abcès, et une culture de lait avec identification et antibiogramme peuvent s'avérer nécessaires<sup>23,25,26</sup>. Cette culture est également suggérée si la mastite récidive, si celle-ci est nosocomiale, si la femme est allergique aux antibiotiques habituellement prescrits ou dans les cas sévères<sup>25,26</sup>.

### Pathogènes et probiotiques

Le lait maternel possédant son propre microbiote susceptible aux déséquilibres, les chercheurs s'intéressent de plus en plus à l'utilisation de probiotiques en prévention, de même qu'en traitement de la mastite<sup>27,28</sup>.

D'autres pathogènes que le *Staphylococcus aureus* ont récemment été associés à la mastite bactérienne : *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli* et *Corynebacterium spp.*<sup>25,26,29</sup>. Lors d'infection causée par ceux-ci, la présentation serait alors subaiguë ou subclinique<sup>29</sup>. Cette présentation peut être confondue au canal bloqué, survenant souvent à répétition<sup>28</sup>, puisque les signes cliniques systémiques semblent absents<sup>27</sup>. Certains auteurs parlent aussi de dysbiose bactérienne<sup>7,29,30</sup>. L'administration de probiotiques pourrait rétablir un certain équilibre, permettant de diminuer le décompte des bactéries impliquées<sup>30</sup>. L'étude portant sur la souche *Lactobacillus salivarius* PS2 contre placebo en prévention est probablement la plus intéressante à ce jour. Elle a été conduite auprès de femmes en fin de grossesse ayant souffert d'une mastite lactationnelle par le passé. Les femmes sous probiotique ont présenté une mastite dans 25 % des cas comparativement à 57 % sous placebo. Il n'en demeure pas moins que cette étude, comme les autres portant sur les probiotiques, est critiquée<sup>27</sup>. De plus, l'utilisation d'une souche précise rend les résultats difficilement généralisables aux autres probiotiques présentement disponibles. Il faut par contre rester à l'affût des nouvelles idées de traitement, car une femme sur cinq rapporte une douleur persistante à l'allaitement deux mois après la naissance de son enfant<sup>7</sup>. Quelques études sur cette avenue sont en cours de réalisation<sup>27</sup>.

### Abcès

L'abcès mammaire est une collection de pus dans le tissu mammaire. Habituellement unique, il est situé le plus souvent dans les quadrants supérieurs du sein et précédé d'une mastite<sup>9,24,25</sup>. Heureusement, c'est une complication rare avec une incidence de 0,1 %, mais qui complique 3 % des cas de mastite<sup>23,25, 27</sup>. Sa présentation clinique est similaire à la mastite avec une masse sensible, fluctuante et palpable<sup>23</sup>. Souvent, la rougeur de même que la fièvre ont disparu du tableau clinique<sup>9,23,25</sup>. Le canal bloqué, le galactocèle, le kyste et le néoplasme font partie des

**IV Études principales évaluant l'efficacité de la dompéridone pour l'augmentation de la production lactée**

| Auteurs (année)                               | Devis                                             | Issue primaire                                                                                                           | Population                                        | Posologie                                                                                     | Production lactée quotidienne* (mL/j)                                                                                           | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Petraglia et coll. (1985) <sup>36</sup>       | ÉRC, double insu, contre placebo                  | Effet de la DOM sur les taux sériques de PRL et la PLQ                                                                   | 17 mères, AVS, enfants à terme                    | 10 mg po tid x 10 jours                                                                       | DOM : 673 ± 44<br>PLB : 398 ± 45<br>(p < 0,01)                                                                                  | Gain de poids supérieur avec la DOM. Pas d'El maternels ou néonataux détectés. Seule étude n'utilisant pas de tire-lait.                                                                                                                                                                                                                  |
| Da Silva et coll. (2001) <sup>42</sup>        | ÉRC, multi-centrique, double insu, contre placebo | Effet de la DOM sur la PLQ chez les mères d'enfants prématurés d'unités néonatales                                       | 16 mères, enfants prétermes admis en néonatalogie | 10 mg po tid x 7 jours                                                                        | DOM : 183,5 ± 138,5<br>PLB : 66,0 ± 61,7<br>(p < 0,05)                                                                          | Proportion de mères qui allaitent similaire entre les 2 groupes au congé. Pas d'El maternels ou néonataux rapportés.                                                                                                                                                                                                                      |
| Campbell-Yeo et coll. (2010) <sup>40</sup>    | ÉRC, double insu, contre placebo                  | Effet de la DOM sur la concentration en protéine du lait maternel                                                        | 46 mères, AVS et AC, enfants prétermes            | 10 mg po tid x 14 jours                                                                       | DOM : 380,2 ± 201,6<br>PLB : 250,8 ± 171,6                                                                                      | Patientes sous DOM : augmentation de 267 % c. 19 % de la PLQ (p = 0,05). Pas d'El maternels ou néonataux rapportés.                                                                                                                                                                                                                       |
| Jantarasaengara et coll. (2012) <sup>47</sup> | ÉRC, double insu, contre placebo                  | Effet de la DOM sur la PLQ chez les mères accouchant à terme par césarienne                                              | 45 mères, AC, enfants à terme                     | 10 mg po qid x 4 jours                                                                        | DOM : 191,3 ± 136,1<br>PLB : 91,4 ± 60,3<br>(p = 0,003)                                                                         | El : xérostomie avec DOM, aucun avec PLB. El néonataux non rapportés.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Asztalos et coll. (2017) <sup>49</sup>        | ÉRC, multi-centrique, double insu, contre placebo | Effet de la DOM administrée dans les 21 jours post-partum sur le taux de mères ayant une augmentation de 50 % de la PLQ. | 90 mères, AVS et AC, enfants prétermes            | A : DOM 10 mg po tid x 28 jours<br>B : PLB po tid x 14 jours puis DOM 10 mg po tid x 14 jours | <u>Jour 14</u><br>A : 267 ± 189<br>B : 217 ± 168<br>(p = 0,2)<br><u>Jour 28</u><br>A : 290 ± 211<br>B : 302 ± 230<br>(p = 0,88) | Pourcentage de mères atteignant une augmentation de 50 % de la PLQ au jour 14 (A : 78 % c. B : 58 % ; RC = 2,56, IC [1,02-6,25], p = 0,04) et au jour 28 (A : 69 % c. B : 62 % ; p = 0,51). Principaux El maternels rapportés : céphalées, GI, infections. Aucune prolongation du QTc. Cinq enfants asymptomatiques avec un QTc > 500 ms. |

AC : accouchement par césarienne, AVS : accouchement vaginal spontané, DOM : dompéridone, El : effets indésirables, ÉRC : étude randomisée contrôlée, GI : gastro-intestinaux, IC : intervalle de confiance à 95 %, ms : milliseconde, RC : rapport de cote (odds ratio), PLB : placebo, PLQ : production lactée quotidienne, PRL : prolactine, QTc : intervalle QT corrigé

\* Production lactée quotidienne évaluée au dernier jour de traitement.

diagnostics différentiels<sup>9</sup>. Le traitement est la poursuite d'une antibiothérapie efficace et le drainage de l'abcès<sup>9,24,25</sup>. La ponction par aiguille peut se faire en ambulatoire à moindre coût, sous anesthésie locale<sup>24,31</sup>. Cette mesure s'avère diagnostique et thérapeutique avec un taux de réussite variant de 59 à 100 %<sup>24,25</sup>. Le fluide recueilli est généralement envoyé pour culture<sup>25</sup>. Des ponctions subséquentes

peuvent être nécessaires<sup>24</sup>. Le drainage chirurgical est parfois inévitable, surtout si l'abcès est étendu ou multiple, et en cas d'échec de la ponction<sup>24,25</sup>. Les désavantages de cette procédure sont l'hospitalisation, un résultat inesthétique et parfois un arrêt de l'allaitement<sup>24</sup>. L'incision devrait se faire dans la mesure du possible dans le sens du rayon, donc perpendiculaire à l'aréole, et non circulaire, pour minimiser le nombre de canaux lactifères détruits et éviter que l'enfant tire sur la plaie avec ses lèvres<sup>9</sup>. L'allaitement du côté atteint doit être poursuivi pour optimiser le drainage, à moins que la bouche de l'enfant n'entre en contact avec la plaie<sup>24,25</sup>. On privilégiera alors la vidange à l'aide d'un tire-lait ou l'expression manuelle<sup>9,24</sup>.

### Candidose mammaire

La candidose mammaire est une des causes de douleur mammaire les plus fréquentes<sup>23</sup>. Son diagnostic est par contre difficile à poser, car l'apparence des seins peut paraître normale et la culture du lait est non fiable<sup>9,25,26</sup>. C'est donc un diagnostic d'exclusion; il faut éliminer la mauvaise prise du sein, les blessures et le vasospasme du mamelon, l'eczéma, le psoriasis, la dermatite de contact, le canal bloqué et la mastite<sup>9,23,25,32</sup>.

Le *Candida* fait partie de la flore normale d'un individu<sup>32,33</sup>. La candidose apparaît souvent dans les deux seins après une période d'allaitement sans problème<sup>32,33</sup>. La douleur ressentie par la femme est vive, profonde et lancinante, irradiant parfois dans le dos et décrite parfois comme une brûlure ou avec l'impression d'aiguilles dans les canaux lactifères<sup>9,23,25,32</sup>. Celle-ci semble hors de proportion avec les autres symptômes : mamelon et aréole rouges, irrités, prurigineux et luisants qui peuvent desquamer<sup>9,23,32,33</sup>. La douleur peut être présente et même plus forte en fin de tétée et même après l'allaitement<sup>9,32</sup>. Elle peut être précédée d'une blessure au mamelon et peut être accompagnée de candidose vaginale chez la femme ou d'érythème fessier ou de muguet chez l'enfant<sup>23,26,32,33</sup>. À ce sujet, celui-ci peut sembler inconfortable et difficile au sein<sup>32</sup>. La prise d'antibiotiques et le diabète maternel font également partie des facteurs de risque<sup>9,33</sup>.

### Mesures non pharmacologiques

Les mesures non pharmacologiques demeurent essentielles. On poursuit l'accent sur une bonne position et prise du sein<sup>9,25,32</sup>. La femme peut commencer la tétée par le sein le moins douloureux et faire la compression du sein pour maximiser le transfert de lait en moins de temps. L'hygiène personnelle (lavage des mains, changement fréquent de soutien-gorge et de compresses d'allaitement) et celle des divers objets entrant en contact avec la bouche de l'enfant sont importantes<sup>9,32,33</sup>. Si du lait est

exprimé durant cette période, il ne devrait pas être congelé, le Candida n'étant pas détruit par ce mode de conservation<sup>32</sup>.

### Traitements pharmacologiques

Si une candidose est suspectée, le traitement doit être orienté vers la dyade (la mère et le bébé) pour optimiser la guérison et la résolution de la douleur<sup>32,33</sup>. Chez l'enfant, le violet de gentiane 0,5-1 % une fois par jour avant la tétée, durant quatre jours initialement, peut être utilisé<sup>9,23,25,32,33</sup>. Un coton-tige propre, trempé dans le flacon de la solution, sert à badigeonner l'intérieur de la bouche de l'enfant et est ensuite jeté<sup>33</sup>. Si une partie de l'aréole n'est pas colorée après la tétée, un nouveau coton-tige propre est trempé dans le violet et sert à couvrir sa surface complète<sup>23</sup>. Si l'amélioration des symptômes est partielle à la suite du traitement, trois jours supplémentaires sont recommandés<sup>9</sup>. On ne dépasse pas un total de sept jours consécutifs, puisque le risque d'ulcères dans la bouche de l'enfant et de dermatite irritative au mamelon ou à l'aréole augmente<sup>9,23</sup>. Le violet de gentiane est efficace, peu coûteux, mais est reconnu pour tacher les vêtements et la peau<sup>23</sup>. Pour minimiser ce désagrément, le port de vêtements et l'utilisation d'accessoires foncés, ainsi que l'application en couche mince de lanoline au pourtour de la bouche de l'enfant peuvent aider<sup>33</sup>. Chez la mère, un traitement à base de crème de miconazole ou clotrimazole, appliqué sur les deux seins après chaque tétée sans violet de gentiane, est instauré en même temps et poursuivi pour sept jours après l'arrêt du traitement de l'enfant<sup>9</sup>. Ces agents présentent moins de résistance au Candida que la nystatine<sup>23</sup>. Une autre option de traitement de candida superficiel aussi parfois utilisée consiste à appliquer du miconazole ou du clotrimazole sur les seins et dans la bouche de l'enfant après chaque tétée.

Généralement, la douleur secondaire à la candidose mammaire réduit dans les deux à trois jours suivant l'instauration d'un traitement<sup>13</sup>. La persistance de la douleur à plus de 72 heures après le début du traitement nécessite une réévaluation médicale. Il faut alors revoir le diagnostic, mais aussi la fidélité aux mesures non pharmacologiques ci-dessus mentionnées. Chez la femme, le fluconazole oral peut alors être envisagé. Une dose de 400 mg le premier jour, suivie de 100 mg deux fois par jour, est recommandée<sup>9,23</sup>. La durée de traitement est variable, puisque l'amélioration des symptômes peut prendre jusqu'à 10 jours dans certains cas<sup>9</sup>. L'absence de réponse après ce délai devrait mener à une révision du diagnostic<sup>9</sup>. Ainsi, la durée de traitement devait être d'au moins 14 jours avec possibilité de poursuivre jusqu'à sept jours après résolution complète des symptômes<sup>9,23</sup>. Chez l'enfant, les suspensions de nystatine ou de fluconazole sont des solutions de traitement sur ordonnance<sup>23,33</sup>.

En adjuvant, l'extrait de pépins de pamplemousse oral ou topique de même que les probiotiques de type *Lactobacillus acidophilus* ou *bifidus* sont mentionnés, mais n'ont toutefois pas fait l'objet d'études pour en évaluer l'efficacité<sup>32</sup>. Un analgésique tel que l'acétaminophène ou un AINS, peut être utilisé temporairement pour aider à réduire la douleur<sup>9</sup>.

### Insuffisance de la production lactée

La synthèse et l'éjection du lait maternel sont des processus physiologiques complexes, impliquant de nombreux facteurs physiologiques, émotionnels et hormonaux<sup>34,35</sup>. Bien qu'aucune corrélation n'existe entre sa concentration plasmatique et la quantité quotidienne de lait maternel produit, la prolactine serait l'hormone principale associée à la lactation<sup>34,36</sup>. L'accouchement provoque la lactation, à la suite de l'expulsion du placenta et de la chute des concentrations plasmatiques en progestérone en présence de concentrations élevées en prolactine<sup>34</sup>. D'autres hormones (estrogène, ocytocine, cortisol, insuline, etc.) joueraient un rôle important dans le processus de lactation en déclenchant la fonction sécrétoire des lactocytes<sup>34,35</sup>. En plus du contrôle hormonal, le FIL (*feedback inhibitor of lactation*) a un impact important sur la production de lait (se référer à la section sur la physiologie de l'allaitement). Bien qu'il ne soit pas nécessaire de vider complètement les seins en l'absence d'insuffisance de production de lait, une vidange complète et fréquente des seins permettra d'éliminer davantage de FIL et de supprimer ainsi son effet inhibiteur sur la production de lait. L'insuffisance de la production lactée est diagnostiquée lorsque la production quotidienne de lait maternel est insuffisante pour combler les besoins énergétiques du bébé<sup>10</sup>.

Il est important de différencier la perception d'insuffisance de la production lactée de l'insuffisance réelle. Dans la majorité des cas, la mère aura la fausse impression de manquer de lait, alors que la production est suffisante pour les besoins caloriques du nourrisson<sup>10</sup>. Néanmoins, toute femme rapportant une insuffisance de la production lactée doit être prise en charge adéquatement afin d'éviter l'arrêt prématuré de l'allaitement<sup>10</sup>. La coexistence de ces deux phénomènes rend l'étude de la prévalence réelle d'insuffisance lactée imprécise<sup>10</sup>.

Toute difficulté rencontrée lors de l'allaitement peut entraîner une diminution de la production lactée<sup>10</sup>. Particulièrement, la fatigue, le stress, le tabagisme, l'accouchement prématuré, l'accouchement par césarienne et la douleur post-partum ont tous été associés à une réduction de la production lactée<sup>37</sup>. Certains médicaments ont aussi été liés à une réduction de la production lactée : agonistes dopaminergiques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase, estrogènes, pseudoéphédrine, pyridoxine à haute dose, clomifène, les médicaments anticholinergiques et les diurétiques<sup>10</sup>.

## Mesures non pharmacologiques

Les lignes directrices de l'Academy of Breastfeeding Medicine insistent sur l'application des mesures non pharmacologiques chez toutes les femmes rapportant une insuffisance de la production lactée<sup>34</sup>. Ainsi, la prise en charge adéquate repose sur la mise au sein optimale, le contact peau-à-peau, le massage et les compressions du sein durant la tétée, le traitement des causes de douleurs lors de l'allaitement, etc<sup>10,38</sup>. Ces mesures, combinées à la prise en charge par une équipe spécialisée en allaitement ont été démontrées efficaces et coût-effectives<sup>39</sup>. Selon plusieurs organismes, la prescription des galactogogues devrait être faite avec plus de prudence, particulièrement chez les femmes ne présentant pas de facteurs de risque d'insuffisance de la production lactée<sup>34</sup>.

## Traitements pharmacologiques

La dopamine est un inhibiteur endogène de la sécrétion de la prolactine au niveau de l'hypophyse. Les galactogogues sont des substances exogènes qui antagonisent l'effet de la dopamine au système nerveux central, accroissant la sécrétion de prolactine<sup>34,35</sup>. Les interactions hormonales complexes impliquées dans la synthèse et l'éjection de lait maternel pourraient expliquer l'inefficacité de ces traitements chez certaines femmes, puisque les galactogogues n'influencent que les concentrations de prolactine<sup>10,35</sup>. Parmi les différentes substances utilisées comme galactogogues, seuls la dompéridone et le métoclopramide ont fait l'objet d'études randomisées contrôlées de faible envergure. Considérant la faible qualité méthodologique des études et les résultats mitigés de celles-ci, l'Academy of Breastfeeding Medicine ne recommande plus l'utilisation du métoclopramide comme galactogogue<sup>34</sup>. Son utilisation devrait être limitée au cas par cas, par exemple chez les femmes avec comorbidités cardiovasculaires<sup>10</sup>. Finalement, plusieurs produits naturels sont utilisés comme galactogogues. Pour une revue plus poussée sur les données d'efficacité de ceux-ci, se référer au chapitre 50 du livre *Grossesse et Allaitement – Guide thérapeutique*<sup>10</sup>.

## Dompéridone

La dompéridone est utilisée hors indication comme galactogogue depuis 1983<sup>35</sup>. Le **tableau IV** illustre les principales études portant sur son efficacité dans cette indication. Malheureusement, l'interprétation des issues cliniques rapportées par ces études est limitée par le manque de données à long terme. Une méta-analyse incluant les études de Da Silva et de Campbell-Yeo conclut à une augmentation modeste de la production lactée d'environ 100 mL/jour chez les femmes traitées par la dompéridone. Toutefois, aucune de ces deux études n'a permis de démontrer une amélioration des

issues cliniques à long terme de l'allaitement. Néanmoins, aucun effet indésirable n'a été rapporté dans ces études<sup>40-42</sup>.

La posologie habituellement recommandée en allaitement est de 10 mg po tid. Aucune étude à ce jour n'a été menée afin de déterminer la posologie optimale de la dompéridone comme galactogogue<sup>37</sup>. Les posologies utilisées sont très variables, généralement de 30 à 40 mg par jour. Néanmoins, certains auteurs suggèrent qu'une double dose de 20 mg po tid, comparée à 10 mg po tid serait liée à une augmentation clinique de la production lactée, sans toutefois que cette différence soit statistiquement significative<sup>43</sup>. Un sevrage progressif sur quelques jours est recommandé par certains auteurs, mais un sevrage s'échelonnant sur plusieurs semaines peut être plus prudent chez les patientes ayant reçu un long traitement<sup>44</sup>. Les effets indésirables potentiels de la dompéridone chez la mère incluent la xérostomie, les problèmes gastro-intestinaux et les problèmes de conduction cardiaque<sup>35</sup>. Certains experts critiquent toutefois l'applicabilité des résultats des études sur les risques de prolongation de l'intervalle QT chez les mères allaitantes<sup>45</sup>. De plus, une revue sur l'innocuité de la dompéridone suggère elle aussi un faible risque pour la mère et l'enfant allaité<sup>46</sup>. Toutefois, des précautions accrues sont de mise chez les mères avec des problèmes cardiovasculaires sous-jacents ou présentant un risque élevé de prolongation de l'intervalle QT<sup>45</sup>. En outre, le passage de la dompéridone dans le lait maternel étant faible aux doses usuelles, son utilisation pour l'insuffisance de la production lactée est considérée comme sécuritaire pour l'enfant allaité (**tableau I**)<sup>37</sup>.

### Ressources spécialisées en allaitement et sources d'information utiles

Certains experts et cliniques ont mis disponibles sur leur site Web des feuillets de conseils très bien faits pour les patientes. Les liens vers ces sites Web ainsi que d'autres sources d'information utiles pour conseiller les patientes et pour informer les professionnels de la santé se trouvent au **tableau III**. Des ressources spécialisées vers qui diriger des patientes aux prises avec des problèmes liés à l'allaitement sont aussi présentées au **tableau III**.

### Conclusion

Les problèmes liés à l'allaitement sont relativement fréquents et sources d'inquiétude pour les femmes qui en sont atteintes, non seulement en raison de leurs symptômes, mais aussi en raison des inquiétudes liées à l'alimentation de leur enfant durant cette période. Il est important de les soutenir et de les conseiller adéquatement, ainsi que de les diriger vers les bonnes sources d'information et vers des professionnels spécialisés en allaitement au besoin. ■

## Références

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

1. Santé Canada, Société canadienne de pédiatrie, Diététistes du Canada, Comité canadien pour l'allaitement, énoncé conjoint. *La nutrition du nourrisson né à terme et en santé : Recommandations de la naissance à six mois*. [En ligne. Page consultée le 4 août 2017.]; <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/saine-alimentation/nutrition-nourrisson/nutrition-nourrisson-terme-sante-recommandations-naissance-six-mois.html>.
2. Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Politique de périnatalité 2008-2018 – Un projet porteur de vie*. 2008. Gouvernement du Québec. 164 pages. [En ligne. Page consultée le 4 août 2017.]; [www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca) (section Documentation, rubrique Publications).
3. Ordre des pharmaciens du Québec. *Énoncé de position – Allaitement maternel et alimentation du nourrisson*. 2014. 6 pages. [En ligne. Page consultée le 4 avril 2017.]; [www.opq.org/doc/media/1995\\_38\\_fr-ca\\_0\\_enonce\\_position\\_allaitement\\_final.pdf](http://www.opq.org/doc/media/1995_38_fr-ca_0_enonce_position_allaitement_final.pdf).
4. Gremmo-Féger G. Actualisation des connaissances concernant la physiologie de l'allaitement. *Arch Pediatr*. 2013;20:1016-21.
5. Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Formation de base en allaitement maternel*. 2008. Gouvernement du Québec. 203 pages. [En ligne. Page consultée le 4 août 2017.]; [http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2008/formation\\_allaitement.pdf](http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2008/formation_allaitement.pdf).
6. Riordan J, Wambach K. *Breastfeeding and Human Lactation*. 4<sup>e</sup> édition. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers; 2010.
7. **Berens P, Eglash A, Malloy M, et coll. ABM clinical protocol #26: Persistent pain with breastfeeding. *Breastfeeding Med*. 2016;11(2): 46-53.**
8. **Doré N, Le Hénaff D. *Mieux vivre avec notre enfant de la grossesse à deux ans : Guide pratique pour les mères et les pères*. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2017. 776 pages.**
9. **Mercier JC, Fortin C, Santerre MJ. *Guide pratique en allaitement pour les médecins*. Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale, Direction régionale de santé publique. 2010, 68 pages. Disponible à : <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/bs1971954>.**
10. Ferreira E, Martin B, Morin C. *Grossesse et allaitement, guide thérapeutique*. 2<sup>e</sup> édition. Montréal: Éditions du CHU Sainte-Justine; 2013.
11. Anderson JE, Held N, Wright K. Raynaud's phenomenon of the nipple: A treatable cause of painful breastfeeding. *Pediatrics* 2004;113(4):e360-4.
12. Jones SJ, Johnson KS, Cleveland KK, et coll. Raynaud's phenomenon of the nipple in breastfeeding. *J Dermatol Nurses Assoc*. 2016;8(2):131-4.
13. Barrett ME, Heller MM, Stone HF, et coll. Raynaud phenomenon of the nipple in breastfeeding mothers, an underdiagnosed cause of nipple pain. *JAMA Dermatol*. 2013;149(3):300-6.
14. Wu M, Chason R, Wong M. Raynaud's phenomenon of the nipple. *Obstet Gynecol*. 2012;119:447-9.
15. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: A meta-analysis. *Rheumatology* 2005;44:145-50.
16. **Berens PD, Brodibb W. ABM clinical protocol #20: Engorgement. *Breastfeed Med*. 2016;11(4):159-63.**

17. Mangesi L, Zakarija-Grkovic I. Treatments for breast engorgement during lactation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;CD006946.
18. Berens PD. Breast pain: Engorgement, nipple pain, and mastitis. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;28(4):902-14.
19. Marcelin L, Chantry AA. Allaitement maternel (III): Complications de l'allaitement – Recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2015;44:1084-90.
20. Witt AM, Bolman S, Kedrit S. Mothers value and utilize early outpatient education on breast massage and hand expression in their self-management of engorgement. *Breastfeed Med*. 2016;11(9):433-9.
21. Witt AM, Bolman S, Kedrit S, et coll. Therapeutic breast massage in lactation for the management of engorgement, plugged ducts, and mastitis. *J Hum Lact*. 2016;32(1):123-31.
22. Lim AR, Song JA, Hur MH, et coll. Cabbage compression early breast care on breast engorgement in primiparous women after cesarean birth: A controlled clinical trial. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21335-42.
23. Spencer J. Common problems of breastfeeding and weaning. UpToDate 2017. [En ligne. Page consultée le 19 juillet 2017.]; [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
24. Déborda MP, Poiriera E, Delgado H, et coll. Abcès du sein lactant : Et si on ne les opérât plus? *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2015; 45(3):307-14.
25. Amir LH. **ABM protocol #4: Mastitis, revised. Breastfeeding Med. 2014; 9(5):239-43.**
26. Dixon JM. Lactationnal mastitis. UpToDate 2017. [En ligne. Page consultée le 19 juillet 2017.]; [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
27. Amir LH, Griffin L, Cullinane M, et coll. Probiotics and mastitis: evidence-based marketing? *Int Breastfeed J*. 2016;11(19):1-5.
28. Fernandez L, Cardenas N, Arroyo R, et coll. Prevention of infectious mastitis by oral administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 during late pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):568–73.
29. Mediano P, Fernández L, Jiménez E, et coll. Microbial diversity in milk of women with mastitis: Potential role of coagulase-negative Staphylococci, Viridans Group Streptococci, and Corynebacteria. *J Hum Lact*. 2017;33(2):309-18.
30. Maldonado-Lobos JA, Diaz-Lopez MA, Carputo R, et coll. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 reduces Staphylococcus load in the breastmilk of lactating mothers suffering breast pain: A randomized controlled trial. *Breastfeeding Med*. 2015;10(9): 425-32.
31. Irusen H, Rohwer AC, Steyn DW, et coll. Treatments for breast abscesses in breastfeeding women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD010490.
32. La Leche League Canada. Thrush and the breastfeeding family. 2016. #461-2016. 2 pages. [En ligne. Page consultée le 19 juillet 2017.]; [https://www.lllc.ca/sites/lllc.ca/files/461\\_Thrush\\_CMYK\\_2016\\_FINAL.pdf](https://www.lllc.ca/sites/lllc.ca/files/461_Thrush_CMYK_2016_FINAL.pdf)
33. Mannel R, Dixon I. Breastfeeding was going well and now my nipples hurt: Could my baby or I have a yeast infection? *J Hum Lact*. 2015;31(2):319-20.
34. Burick M, Chantry CJ, Howard CR, et coll. **ABM clinical protocol #9: Use of galactagogue in initiating or augmenting the rate of maternal milk secretion. Breastfeed Med. 2011;6(1):41-9.**
35. Tabares FP, Jaramillo JVB, Ruis-Cortés ZT. Pharmacological Overview of Galactagogues. *Vet Med Int*. 2014;2014:602894.

36. Petraglia F, De Leo V, Sardelli S, et coll. Domperidone in deffective and insuffisant lactation. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1985;19:281-7.
37. Paul C, Zénut M, Dorut A, et coll. Use of domperidone as a galactagogue drug: A systematic review of the benefit-risk ratio. *J Hum Lact.* 2015;31(1):57-63.
38. Moore ER, Anderson GC, Bergman N, et coll. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;CD003519.
39. Renfrew MJ, Craig D, Dyson L, et coll. Breastfeeding promotion in infants in neonatal units: A systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2009;13(40):1-146.
40. Campbell-Yeo ML, Allen AC, Joseph KS, et coll. Effect of domperidone on the composition of preterm human breast milk. *Pediatrics* 2010;125:e107-14.
41. Donovan TJ, Buchanan K. Medications for increasing milk supply in mothers expressing breastmilk for their preterm hospitalised infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;CD005544.
42. Da Silva OP, Knoppert DC, Angelini MM, et coll. Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CMAJ* 2001;164(1):17-21.
43. Knoppert DC, Page A, Warren J, et coll. The effect of two different domperidone doses on maternal milk production. *J Hum Lact.* 2013;29(1):38-44.
44. Papastergiou J, Abdallah M, Tran A, Folkins C. Domperidone withdrawal in a breastfeeding woman. *Can Pharm J.* 2013;146(4) :210-2.
45. Bozzo P, Koren G, Ito S. Health Canada advisory on domperidone : Should I avoid prescribing domperidone to women to increase milk production? *Can Fam Physician.* 2012;58:952-3.
46. Doggrell SA, Hancox JC. Cardiac safety concern for domperidone, an antiemetic and prokinetic, and galactagogue medicine. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):131-8.
47. Jantarasaengaram S, Sreewapa P. Effects of domperidone on augmentation following cesarean delivery at full term. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;116:240-3.
48. Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda<sup>MD</sup>: National Library of Medicine (US). [En ligne. Page consultée le 3 août 2017.]; <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>
49. Asztalos EV, Campbell-Yeo M, da Silva OP, et coll. Enhancing human milk production with domperidone in mothers of preterm infants : Results from the EMPOWER trial. *J Hum Lact* 2017;33(1):181-7.

**3. Concernant la physiologie et l’allaitement, quel énoncé parmi les suivants est faux ?**

- A. L’unité responsable de la synthèse du lait dans le sein est l’alvéole.
- B. La prolactine est une des hormones impliquées dans la production de lait.
- C. Le lait est synthétisé et excrété en continu dans les canaux lactifères où il demeure stocké et prêt à être éjecté sous l’effet de l’ocytocine lors des tétées.
- D. Chaque sein compte habituellement entre 4 et 18 canaux lactifères facilement compressibles et s’ouvrant chacun par un pore à la surface du mamelon.
- E. Une absence de drainage efficace des seins empêche l’élimination du FIL (*feedback inhibitor of lactation*) et diminue la production de lait.

**4. Concernant les douleurs et blessures aux mamelons, quel énoncé parmi les suivants est vrai ?**

- A. Les mesures non pharmacologiques sont essentielles, p. ex. l’évaluation et la correction de la mise au sein, l’utilisation de compresses froides lors de vasospasme et l’utilisation de compresses hyrogel pour protéger les mamelons.
- B. L’hydrocortisone 0,5 à 1 % en crème peut être appliquée sur les mamelons après la tétée si un eczéma ou une dermatite est suspectée.
- C. Lorsqu’un antibiotique topique est utilisé pour traiter une blessure au mamelon avec perte d’intégrité de la peau, la mupirocine, l’acide fusidique ou l’association de bacitracine et de polymyxine B peuvent être utilisés en prenant soin de laver le mamelon à la tétée qui suit pour retirer l’excès de produit.
- D. La vitamine b6 devrait toujours être ajoutée à la nifédipine orale dans le traitement du vasospasme du mamelon.
- E. Lors de signe de surinfection bactérienne d’une crevasse, l’amoxicilline pris par voie orale est un traitement antibiotique de premier recours.

**5. Un traitement antibiotique doit être débuté pour le traitement d’une mastite chez une femme de 65 kg qui allaite exclusivement un bébé de trois semaines de vie né à terme. La mère et l’enfant sont par ailleurs en bonne santé et ne prennent pas de médicament excluant la vitamine D prise par le bébé. Parmi les suggestions pouvant être faites, laquelle est la plus appropriée parmi les suivantes ?**

- A. Traitement antibiotique de triméthoprim-sulfaméthoxazole 160-800 mg po bid
- B. Morphine 10 mg po qid prn pour aider à soulager la douleur
- C. Interruption de l’allaitement durant les 48 premières heures du traitement antibiotique.
- D. Prélèvement d’un échantillon de lait avant le début du traitement antibiotique pour l’envoyer en culture.
- E. Vancomycine 1 g i.v. q8h

**6. Une patiente allaite un bébé de 2 semaines de vie né prématurément (âge gestationnel de 29 semaines). Elle présente une insuffisance de production de lait qui a déjà été évaluée par une consultante en allaitement pour optimiser l’utilisation du tire-lait. L’équipe désire tenter un traitement de dompéridone. Quel énoncé parmi les suivants est faux ?**

- A. La dompéridone ne doit pas être utilisée à plus de 30 mg par jour.
- B. En antagonisant l’effet de la dopamine au système nerveux central, la dompéridone mène à une augmentation de la sécrétion de la prolactine.
- C. Après un traitement prolongé, un sevrage graduel sur plusieurs semaines est suggéré.
- D. Le risque d’effet indésirable pour le nourrisson est très faible puisque celui-ci prend par le lait une quantité correspondant à moins de 1% de la dose pédiatrique.
- E. Des précautions d’utilisation sont à évaluer au cas par cas en fonction des facteurs de risque individuels d’allongement du QT, la dompéridone étant un médicament à risque d’allongement du QT.

**7. Concernant le traitement des complications de l’allaitement, quel énoncé parmi les suivants est vrai ?**

- A. Un anti-inflammatoire non stéroïdiens, comme le naproxène ou l’ibuprofène, est un analgésique de premier recours pour les douleurs aux seins ou aux mamelons et est compatible avec l’allaitement, menant à une exposition pour le nourrisson correspondant à moins de 5 % de la dose pédiatrique.
- B. La nifédipine XL 30 mg po die a démontré une grande efficacité pour le traitement du syndrome de Raynaud dans la population générale, menant à un soulagement complet des symptômes chez plus de 75 % des patients.
- C. Pour la candidose mammaire, lorsqu’un traitement de fluconazole par voie orale est nécessaire chez la mère, le bébé n’a pas besoin d’un traitement simultané par antifongique puisqu’il reçoit suffisamment de fluconazole par le lait pour le traiter.
- D. Le violet de gentiane 0,5-1 % appliqué dans la bouche de l’enfant avant chaque tétée durant 4 à 7 jours, avec application au besoin sur l’aréole pour la colorer en violet après la tétée est un traitement de premier recours de la candidose mammaire.
- E. Le bleu de méthylène 1 % appliqué dans la bouche de l’enfant une fois par jour après chaque tétée durant 4 à 7 jours est une option de traitement privilégiée lors d’échec du traitement de violet de gentiane.

Texte rédigé par **Rami Francis**, B. Pharm., Pharmacie Liane Ghostine, Laval

Révision : Amira Moheb, B. Pharm., Ph. D., Pharmacie Liane Ghostine, Laval

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

Texte original soumis le 20 juillet 2017.

Texte final remis le 5 septembre 2017.

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

Responsables de cette chronique :

 **Amira Moheb, B. Pharm., Ph. D.**

# Le liraglutide (Saxenda<sup>MD</sup>)

## Introduction

En février 2015, Santé Canada a approuvé la mise en marché d'un nouveau médicament, le liraglutide (Saxenda<sup>MD</sup>), le premier analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) humain à une dose par jour, pour la gestion du poids à long terme.

Le liraglutide est indiqué comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids à long terme chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de :

- 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus (obésité) ou
- 27 kg/m<sup>2</sup> ou plus (excès de poids) en présence d'au moins une maladie liée au poids (comme l'hypertension, le diabète de type 2 ou la dyslipidémie) et après l'échec d'une intervention de gestion du poids<sup>1</sup>.

## QUESTIONS DE



## Objectifs d'apprentissage

1. Connaître l'indication du liraglutide (Saxenda<sup>MD</sup>) au Canada, sa posologie et son mode d'administration
2. Déterminer sa place dans le traitement de l'obésité
3. Informer les patients sur l'utilisation et les effets indésirables possibles du liraglutide



**Cas clinique  
1/2  
(Présentation  
du patient)**

Mme N.M., 37 ans, IMC 37 Kg/m<sup>2</sup>, se présente à la pharmacie avec une nouvelle prescription de Saxenda<sup>MD</sup>, dose de départ 0,6 mg par jour. Elle a pu commencer son traitement depuis deux semaines grâce à des échantillons offerts par son médecin. Elle a eu une séance d'orientation avec l'infirmière du GMF qui lui a expliqué la posologie et le mode d'utilisation. En discutant avec elle, vous constatez qu'elle n'a pas augmenté sa dose comme prévu chaque semaine; elle semble être en retard. Vous l'interrogez à ce sujet et apprenez qu'elle souffre de nausées intolérables si elle augmente la dose à 1,2 mg et qu'elle préfère aller tranquillement avec l'augmentation de la dose. Vous lui suggérez le Graval<sup>MD</sup> avec ou sans somnolence (base de gingembre) pour l'aider à soulager ses nausées.

Un grand nombre de personnes obèses souffrent de maladies concomitantes. Le liraglutide pourrait aider certaines de ces personnes à atteindre et à maintenir une perte de poids cliniquement pertinente et à atténuer leurs maladies liées au poids.

L'approbation de Saxenda<sup>MD</sup> au Canada fait suite à l'avis favorable du comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments (EMA), le 22 janvier 2015, et à l'approbation de Saxenda<sup>MD</sup> par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, le 23 décembre 2014.

L'obésité est une maladie chronique, associée à de graves maladies concomitantes, comme l'hypertension, le diabète de type 2, la dyslipidémie et certains types de cancer, et à une réduction de l'espérance de vie. Le risque de morbidité et de mortalité augmente avec la gravité de l'obésité. Cette maladie multifactorielle complexe est influencée par des facteurs génétiques, physiologiques, environnementaux et psychologiques<sup>2</sup>.

La hausse de la prévalence de l'obésité à l'échelle mondiale est un enjeu de santé publique ayant de graves répercussions financières pour les systèmes de soins de santé. Au Canada, environ 25 % des adultes, soit à peu près 6,5 millions de personnes, sont obèses.

### **Pharmacologie et mécanisme d'action**

Pris une fois par jour, le liraglutide est un analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) qui présente 97 % de similitude avec le GLP-1 humain naturel, une hormone libérée en réponse à l'ingestion de nourriture. Comme le GLP-1 humain, le liraglutide régule l'appétit et diminue le poids corporel en réduisant l'apport alimentaire. À l'instar des autres agonistes du récepteur du GLP-1, le liraglutide stimule la sécrétion d'insuline, réduit la sécrétion de glucagon en fonction de la glycémie et ralentit la vidange gastrique tout en augmentant la satiété après avoir mangé<sup>3</sup>.

## I Paramètres pharmacocinétiques du liraglutide

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Biodisponibilité                      | 55 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Pic d'activité                        | Concentration maximale à 8 – 12 heures                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Durée d'action                        | 24 heures                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Intervalle d'ajustement               | 1 semaine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Volume de distribution                | Liaison protéinique plus de 98 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Temps de demi-vie moyen ( $t_{1/2}$ ) | 13 heures                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Métabolisme                           | Après 24 heures, le principal composant trouvé dans le plasma est le liraglutide intact. Deux métabolites mineurs ont été décelés dans le plasma ( $\leq 9\%$ et $\leq 5\%$ de la radioactivité totale dans le plasma). Le liraglutide est métabolisé comme les grosses protéines dans l'organisme, sans qu'un organe particulier serve de voie majeure d'élimination. |
| Élimination                           | Urine (6 % sous forme de métabolites), fèces (5 % sous forme de métabolites)                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Pour obtenir des résultats optimaux, le traitement par le liraglutide doit être accompagné d'un programme d'activité physique et d'un régime alimentaire.

Le précurseur peptidique du liraglutide, produit à l'aide d'un procédé comprenant l'expression de l'ADN recombiné dans *Saccharomyces cerevisiae*, a été mis au point en substituant une arginine à la lysine en position 34, afin d'obtenir 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain naturel. Le liraglutide est obtenu en rattachant un acide gras à 16 atomes de carbone (acide palmitique) à un espaceur (acide glutamique) situé sur le résidu de lysine à la position 26 du précurseur peptidique<sup>4</sup>.

### Pharmacocinétique

Deux analogues de GLP-1 sont actuellement commercialisés. Il s'agit de l'exénatide (Byetta<sup>MD</sup>) et du liraglutide (Victoza<sup>MD</sup> ou Saxenda<sup>MD</sup>).

Le liraglutide est utilisé pour le traitement du diabète de type 2 sous le nom de Victoza<sup>MD</sup> et qui prend la forme d'un stylo prérempli multidose d'une concentration de 6 mg/mL pouvant fournir des doses de 0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg. Saxenda<sup>MD</sup> est une autre version du même produit, également en stylo prérempli, à la même concentration, pouvant fournir des doses de 0,6-1,2-1,8-2,4 ou 3 mg.



## Résumé des études cliniques évaluant l'efficacité du liraglutide<sup>6,7,8</sup>

| Type et durée de l'étude                                                                                                                                                                                              | Nombre de sujets et type de population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Médicaments et schéma posologique                                                                                                                       | Résultats                                                                                                                                                                                         | Efficacité et commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Étude 1 :</b><br>Multicentrique, contre placebo, à double insu, avec répartition aléatoire <sup>6</sup><br>(obésité ou excès de poids plus comorbidité)                                                            | 3731<br>Âge moyen : 45 ans<br>Sexe : 78 % femmes<br>22 % hommes<br>Race : 85 % Caucasiens<br>10 % Afro-Américains<br>5 % autres races<br>Sujets obèses (IMC égal ou supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> ) ou présentant un excès de poids (IMC de 27 à 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) et au moins une maladie liée au poids, comme de l'hypertension ou de la dyslipidémie traitée ou non | Liraglutide 3,0 mg die ou placebo<br><br>Liraglutide administré par voie sous-cutanée, die pendant 56 semaines                                          | 63,2 % de patients ayant perdu au moins 5 % de leur poids contre 27,1 % dans le groupe placebo<br>33,1 % de patients ayant perdu au moins 10 % de leur poids contre 10,6 % dans le groupe placebo | 65 % des patients avaient perdu au moins 5 % de leur poids après 12 semaines de traitement par le liraglutide (3,0 mg). D'après une analyse rétrospective, après 1 an de traitement, la perte de poids moyenne était pertinente pour ces patients. Quant aux patients (35 %) qui avaient perdu moins de 5 % de leur poids après 12 semaines de traitement par le liraglutide (3,0 mg), la perte de poids observée après 1 an n'était pas considérée comme cliniquement pertinente (< 5 %). |
| <b>Étude 2 :</b><br>Essai multicentrique contre placebo, à double insu, avec répartition aléatoire<br>(diabète de type 2 plus obésité ou excès de poids)                                                              | 635<br>Âge moyen : 55 ans<br>Sexe : 50 % femmes<br>50 % hommes<br>Race : 83 % Caucasiens<br>12 % Afro-Américains<br>5 % autres races<br>Patients diabétiques de type 2 qui étaient obèses ou affichaient un excès de poids (selon les définitions ci-dessus)                                                                                                                     | Liraglutide 3,0 mg die ou placebo en plus du traitement antidiabétique en cours<br>Liraglutide administré par voie sous-cutanée die pendant 56 semaines | 49,8 % de patients ayant perdu au moins 5 % de leur poids contre 13,5 % dans le groupe placebo<br>22,9 % de patients ayant perdu au moins 10 % de leur poids contre 4,2 % dans le groupe placebo  | Substitution du biosimilaire à son PBR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Étude 3 :</b><br>Essai multicentrique contre placebo, à double insu, avec répartition aléatoire<br>(obésité ou excès de poids plus comorbidité, après une perte de poids d'au moins 5 % avec un régime alimentaire | 422<br>Âge moyen : 45 ans<br>Sexe : 81 % femmes<br>19 % hommes<br>Race : 84 % Caucasiens<br>13 % Afro-Américains<br>3 % autres races<br>Sujets obèses (IMC égal ou supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> ) ou présentant un excès de poids (IMC de 27 à 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) et au moins une maladie liée au poids, comme de l'hypertension ou de la dyslipidémie traitée ou non  | Liraglutide 3,0 mg die ou placebo<br>Liraglutide administré par voie sous-cutanée die pendant 56 semaines                                               | 50,7 % de patients ayant perdu au moins 5 % de leur poids contre 21,3 % dans le groupe placebo<br>27,4 % de patients ayant perdu au moins 10 % de leur poids contre 6,8 % dans le groupe placebo  | Le régime alimentaire a ajouté un peu plus de bénéfice sur la perte de poids, mais pas vraiment de façon significative.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |



### Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités par le liraglutide et chez ceux du groupe placebo lors des études cliniques

| Principaux effets indésirables rapportés lors des études cliniques | Liraglutide (%) | Placebo (%) |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                                 | 67,9            | 39,3        |
| Nausées                                                            | <b>39,6</b>     | 13,8        |
| Diarrhée                                                           | <b>20,9</b>     | 9,9         |
| Constipation                                                       | <b>19,4</b>     | 8,5         |
| Vomissements                                                       | <b>15,7</b>     | 3,9         |
| Dyspepsie                                                          | <b>9,6</b>      | 2,7         |
| Douleurs abdominales                                               | <b>5,4</b>      | 3,1         |
| Ballonnement                                                       | 4,5             | 3,0         |
| Éructations                                                        | 4,5             | 0,2         |
| Flatulence                                                         | 4,0             | 2,5         |
| Reflux gastro-œsophagien                                           | 4,7             | 1,7         |
| Bouche sèche                                                       | 2,3             | 1,0         |
| Gastrite                                                           | 1,4             | 1,1         |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>                  |                 |             |
| Hypoglycémie                                                       | 1,6             | 1,1         |
| Perte d'appétit                                                    | <b>10,0</b>     | 2,3         |
| <b>Troubles généraux et troubles au point d'injection</b>          |                 |             |
| Érythème au point d'injection                                      | 2,5             | 0,2         |
| Réactions au point d'injection                                     | 2,5             | 0,6         |
| Prurit au point d'injection                                        | 1,3             | 0,2         |
| Éruptions au point d'injection                                     | 1,1             | 0,1         |
| Fatigue                                                            | 7,5             | 4,6         |
| Asthénie                                                           | 2,1             | 0,8         |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                                 |                 |             |
| Étourdissements                                                    | 6,9             | 5,0         |
| Dysgénésie                                                         | 1,6             | 0,8         |
| <b>Troubles hépatobiliaires</b>                                    |                 |             |
| Cholélithiase                                                      | 1,5             | 0,5         |

Le temps de demi-vie de l'exénatide est de 90 minutes, son mode d'administration est par la voie sous-cutanée en deux injections quotidiennes débutant avec une dose de 5 µg deux fois par jour pendant un mois, puis 10 µg deux fois par jour. Le



**Cas clinique**  
**2/3**  
**(Suite et fin)**

Un mois plus tard, Mme N.M. avait perdu 16 livres au total (10 livres dans les deux premières semaines, ensuite 6 livres dans les trois semaines suivantes). Elle prend maintenant une dose de 1,2 mg seulement.

En discutant avec elle, vous constatez qu'elle souffre de douleurs intenses au côté droit de l'abdomen depuis deux semaines, et ces douleurs ne sont pas soulagées par les AINS.

Vous suggérez fortement à la patiente d'aller consulter son médecin et vous obtenez son accord pour l'informer par fax.

Vous informez le médecin de la situation actuelle, de la dose de Saxenda<sup>MD</sup>, de la perte de poids accomplie par N.M. et de ses douleurs intenses. Vous lui mentionnez que la perte de poids de cette patiente a été assez rapide et vous suggérez d'arrêter le traitement pour l'instant.

Le médecin accepte de rencontrer N.M. rapidement en consultation externe pour évaluer son cas. Il lui prescrit des analyses et des radiographies en urgence et lui demande de cesser le liraglutide.

Le lendemain, Mme N.M. revient à la pharmacie avec une nouvelle ordonnance pour soulager ses douleurs (sulfate de morphine 5 mg, docusate sodique 100 mg). Elle vous apprend qu'à cause de sa perte de poids rapide, son corps a formé des calculs biliaires à base de cholestérol et qu'elle doit subir la semaine prochaine une opération chirurgicale pour l'ablation de la vésicule biliaire (cholécystectomie) afin d'éviter la réapparition d'autres calculs biliaires. Si elle reprend de nouveau le liraglutide au moins un mois après son opération, elle recommencera avec la dose de base de 0,6 mg die.

temps de demi-vie du liraglutide est de 10 à 14 heures et il s'administre à la dose initiale de 0,6 mg par jour en une injection puis à la dose de 1,2 mg/j et plus si nécessaire<sup>5</sup>.

L'absorption du liraglutide après son injection sous-cutanée est lente puisque la concentration atteint son maximum après 11 heures environ. La biodisponibilité absolue d'une dose unique de 5 µg/kg de liraglutide administrée par voie sous-cutanée est d'environ 55 % chez des sujets sains. Le volume apparent de distribution moyen après l'injection sous-cutanée de 3,0 mg de liraglutide est de 20 à 25 L (pour une personne de 100 kg environ). Le liraglutide est métabolisé comme les grosses protéines dans l'organisme, sans qu'un organe particulier serve de voie majeure d'élimination<sup>4</sup>.

Les principaux paramètres pharmacocinétiques du liraglutide sont résumés au tableau **I**.

#### **IV** Posologie<sup>4</sup> et coût du traitement

|                                              |                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dose de départ</b>                        | Injection par voie sous-cutanée de 0,6 mg die                                                                                                  |
| <b>Doses efficaces</b>                       | Augmentation de la dose toutes les semaines sur 4 semaines<br>0,6 mg die semaine 1<br>1,2 mg semaine 2<br>1,8 mg semaine 3<br>2,4 mg semaine 4 |
| <b>Dose maximale</b>                         | 3 mg die                                                                                                                                       |
| <b>Administration</b>                        | Injection par voie sous-cutanée                                                                                                                |
| <b>Forme</b>                                 | Injectable                                                                                                                                     |
| <b>Couverture</b>                            | Non couvert par la RAMQ                                                                                                                        |
| <b>Coût du traitement par le liraglutide</b> | Environ 440 \$ pour un traitement de maintien à 3 mg die pour 1 mois (5 stylos préremplis de 3 ml chacun)                                      |

#### **Indications et essais cliniques**

Le liraglutide a été évalué dans le cadre du programme d'essais cliniques de phase 3 SCALE<sup>MD</sup> (Satiety and Clinical Adiposity–Liraglutide Evidence in Non-diabetic and Diabetic people), qui a réuni au total plus de 5 000 personnes obèses ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) ou ayant un excès de poids ( $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) et au moins une maladie liée au poids.

Le liraglutide a permis une perte de 8,4 kg (valeur médiane) comparativement à 2,8 kg dans le groupe témoin qui a pris un placebo, indique l'étude clinique parue dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)*<sup>6</sup>.

L'usage du liraglutide comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique pour la perte de poids a été étudié dans trois essais de 56 semaines contre placebo (**tableau II**). Dans tous les cas, la dose quotidienne de liraglutide a été portée graduellement à 3 mg sur une période de quatre semaines. Les patients ont reçu des directives sur un régime hypocalorique (déficit d'environ 500 kcal par jour) et du counseling sur l'exercice (augmentation recommandée d'au moins 150 minutes d'activité physique par semaine), et ces programmes d'alimentation et d'exercice ont commencé au moment de la première dose du médicament à l'étude ou du placebo et ont continué tout le long de l'étude<sup>4</sup>.

L'étude 1 a porté sur des sujets obèses ( $\text{IMC}$  égal ou supérieur à  $30 \text{ kg/m}^2$ ) ou présentant un excès de poids ( $\text{IMC}$  de 27 à  $29,9 \text{ kg/m}^2$ ) et au moins une maladie liée au poids, comme de l'hypertension ou de la dyslipidémie traitée ou non. Les patients

## Conseils aux patients

- Le liraglutide (Saxenda<sup>MD</sup>) est indiqué pour le traitement de l'obésité. Il s'agit d'un traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique.
- Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou si un membre de votre famille a des antécédents de cancer médullaire de la thyroïde ou de syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2.
- Ce médicament peut entraîner des effets indésirables. Les plus fréquents sont les nausées, les vomissements, les diarrhées, etc.
- Ces effets peuvent causer une déshydratation; il est donc important de boire beaucoup de liquide pour l'éviter.
- Si vous avez oublié de prendre une dose quotidienne, prenez-la dès que vous y pensez. Prenez la dose quotidienne suivante le lendemain, comme d'habitude. Ne doublez pas la dose ou n'augmentez pas la dose du lendemain pour compenser une dose oubliée.
- Parlez tout de suite à votre médecin si vous avez des douleurs abdominales intenses qui ne disparaissent pas. Des cas peu courants de pancréatite (inflammation du pancréas) ont été signalés.
- Pendant que vous utilisez Saxenda<sup>MD</sup>, vous pouvez le conserver pendant un mois à la température ambiante (n'excédant pas 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Retirez toujours l'aiguille après chaque injection, puis rangez votre stylo Saxenda<sup>MD</sup> sans qu'une aiguille y soit fixée. Cette mesure prévient la contamination, les infections et les fuites. Elle assure aussi l'exactitude de la dose.

atteints de diabète de type 2 étaient exclus. Les sujets ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir le liraglutide ou le placebo. La plupart des sujets étaient obèses (97 %) et 47 % souffraient d'hypertension ou de dyslipidémie, traitées ou non. Environ 11 % étaient d'origine latino-américaine.

L'étude 2 a réuni des patients diabétiques de type 2 qui étaient obèses ou affichaient un excès de poids (selon les définitions ci-dessus). Les patients devaient présenter un taux d'HbA1c de 7 à 10 % et suivre un traitement par la metformine, une sulfonylurée ou une glitazone en monothérapie ou en association. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir le liraglutide ou le placebo en plus de leur traitement antidiabétique en cours. La plupart des sujets étaient obèses (86 %) et 86 % étaient atteints d'hypertension ou de dyslipidémie traitées ou non. Environ 10 % étaient d'origine latino-américaine.

L'étude 3 a regroupé des sujets obèses (IMC égal ou supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>) ou présentant un excès de poids (IMC de 27 à 29,9 kg/m<sup>2</sup>) et au moins une maladie liée au poids, comme de l'hypertension ou de la dyslipidémie traitée ou non. Les patients atteints de diabète de type 2 étaient exclus. Les patients recrutés ont été traités d'abord par un régime hypocalorique (apport énergétique total de 1200 à 1400 kcal/jour) pendant une période de rodage de 12 semaines au maximum. Les patients qui ont perdu

## Suivi et surveillance de la thérapie

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Efficacité | <p>Au cours des premiers renouvellements ou lors de l'augmentation de la dose</p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Suivi du poids et de la taille, calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) (la perte de poids ne doit pas être trop rapide; une perte de 3 livres par semaine est idéale).</li><li>■ Le traitement par le liraglutide doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour si le patient n'a pas perdu au moins 5 % de son poids initial.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Innocuité  | <p>Au cours des premiers renouvellements ou lors de l'augmentation de la dose</p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Les effets indésirables se manifestent surtout au niveau gastro-intestinal, p. ex. des nausées. On peut suggérer du Gravol<sup>MD</sup>, avec ou sans somnolence (à base de gingembre). Il faut également mentionner au patient que ces effets peuvent disparaître avec le temps, ou avec un ajustement de la dose.</li><li>■ Suivi de l'apparition des douleurs abdominales intenses qui ne disparaissent pas. Il faut sensibiliser les patients quant aux cas peu courants de <b>pancréatite</b> (inflammation du pancréas) qui ont été signalés chez des patients utilisant Saxenda<sup>MD</sup> et qui se manifestent par des douleurs abdominales intenses.</li><li>■ <b>Calculs biliaires</b> (pierres dans la vésicule biliaire) surtout avec la perte de poids rapide et se manifestant par des douleurs intenses au côté droit de l'abdomen.</li><li>■ <b>Réactions au point d'injection</b> (comme un bleu, de la douleur, une irritation, des démangeaisons et des éruptions) : une rotation du site est conseillée.</li><li>■ <b>Hypoglycémie</b> : très faible probabilité, mais un suivi de la glycémie est requis surtout chez les diabétiques traités par la pharmacologie. Suivi à faire après un mois de traitement, puis tous les trois à six mois.</li></ul> |

au moins 5 % de leur poids initial en 4 à 12 semaines de rodage ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir le liraglutide ou le placebo pendant 56 semaines. La plupart des sujets étaient obèses (98 %), et 45 % présentaient de l'hypertension ou de la dyslipidémie traitées ou non. Environ 7 % étaient d'origine latino-américaine.

### Résultats des études

Pour les études 1 et 2, les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le pourcentage de changement moyen du poids corporel et les pourcentages de patients qui ont perdu au moins 5 % ou 10 % de leur poids entre le début de l'étude et la semaine 56. Pour l'étude 3, les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le pourcentage de changement moyen du poids corporel entre la randomisation et la semaine 56, le pourcentage de patients qui n'ont pas pris plus de 0,5 % de leur poids entre la randomisation (à la fin de la période de rodage) et la semaine 56, et le pourcentage de patients qui ont perdu au moins 5 % de leur poids entre la randomisation et la semaine 56. Vu qu'une perte d'au moins 5 % du poids à jeun par des modifica-

tions du mode de vie durant la période de rodage de 4 à 12 semaines était une condition d'admissibilité à la randomisation et à la participation à la période de traitement subséquente, les résultats de cette étude ne reflètent pas nécessairement ceux auxquels on peut s'attendre dans la population générale.

### Effets indésirables

Depuis la commercialisation du médicament Saxenda<sup>MD</sup>, l'utilisation n'a relevé aucun autre effet indésirable que ceux présentés au cours des essais cliniques<sup>4</sup>.

Les effets indésirables les plus souvent observés durant le traitement par le liraglutide<sup>4,9</sup>, sont les effets gastro-intestinaux (67,9 % c. 39,3 % avec le placebo); ils étaient plus souvent sévères et ont mené plus souvent à l'arrêt du traitement.

Les nausées étaient l'effet indésirable gastro-intestinal le plus fréquent (39 % et 14 % respectivement des patients traités par le liraglutide et par le placebo). Le pourcentage de patients signalant des nausées a diminué au fil du traitement. D'autres effets indésirables courants qui sont survenus plus souvent dans le groupe traité par le liraglutide sont la diarrhée, la constipation, les vomissements, la dyspepsie, les douleurs abdominales, la bouche sèche, la gastrite, le reflux gastro-œsophagien, la flatulence, les éructations, le ballonnement abdominal et les calculs biliaires (pierres dans la vésicule biliaire).

La plupart des épisodes de symptômes gastro-intestinaux étaient légers ou modérés et n'ont pas abouti à l'arrêt du traitement.

L'innocuité du liraglutide n'a pas été étudiée chez des sujets atteints d'une maladie intestinale inflammatoire ou de gastroparésie diabétique. Par conséquent, il ne doit pas être administré chez ces patients.

Les effets indésirables peu courants (< 1 %) observés au cours des essais cliniques sont :

- Troubles cardiaques : tachycardie
- Troubles gastro-intestinaux : pancréatite
- Troubles généraux et troubles au point d'injection : malaise
- Troubles hépatobiliaires : cholécystite
- Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation
- Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale
- Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : urticaire

## Hypoglycémie chez des patients non diabétiques de type 2

Aucun épisode d'hypoglycémie nécessitant l'aide d'une autre personne n'a été signalé chez les sujets des essais cliniques sur le liraglutide qui présentaient un surplus de poids et qui n'étaient pas atteints de diabète de type 2. Des épisodes d'hypoglycémie légers déclarés par les patients et non confirmés par des mesures de la glycémie ont été signalés chez 1,6 % des patients traités par le liraglutide et 1,1 % de ceux du groupe placebo.

Quant à l'hypoglycémie **chez des patients diabétiques de type 2**, une hypoglycémie nécessitant l'aide d'une autre personne est survenue chez trois (0,7 %) patients traités par le liraglutide qui prenaient une sulfonylurée. Chez les patients ne prenant pas également une sulfonylurée, une hypoglycémie a été signalée chez 49 (15,7 %) patients traités par le liraglutide et 12 (7,6 %) patients du groupe placebo<sup>4</sup>.

## Mise en garde et contre-indications

Selon la monographie<sup>4</sup>, le liraglutide est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de carcinome médullaire de la thyroïde, les patients atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2, et les patients hypersensibles au liraglutide ou à un autre ingrédient de ce médicament.

De même, le liraglutide est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent, et les patients pédiatriques (< 18 ans), car l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été évaluées chez ces derniers.

Chez les personnes âgées ( $\geq 65$  ans), aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, mais il est possible que les patients de  $\geq 65$  ans présentent plus d'effets indésirables gastro-intestinaux avec une plus grande sensibilité qui ne peut pas être exclue.

## Mises en garde et précautions importantes

Le risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde a été observé chez des rats et des souris des deux sexes recevant du liraglutide à des expositions cliniquement pertinentes. Ce risque dépend de la dose et de la durée du traitement et il n'est pas encore concluant chez l'être humain dans les études cliniques et les études non cliniques.

## Interactions médicamenteuses

Le liraglutide ralentit la vidange gastrique. Il est donc susceptible de modifier l'absorption de médicaments oraux coadministrés. Par exemple, avec les contraceptifs oraux, le liraglutide a fait baisser de 12 % et 13 % respectivement la C<sub>max</sub> d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel et a retardé leur t<sub>max</sub> de 1,5 heure<sup>10</sup>.

De même, l'administration concomitante du liraglutide et de la digoxine a réduit de 31 % la Cmax de cette dernière et son tmax a été prolongé de 1 heure à 1,5 heure.

La coadministration du lisinopril et du liraglutide a réduit de 27 % sa Cmax et prolongé son tmax de 6 heures à 8 heures. La monographie canadienne du produit mentionne d'autres exemples<sup>4</sup>.

Quant à la warfarine et les autres dérivés de la coumarine, aucune étude sur l'interaction avec ces substances n'a été effectuée. Il est recommandé de surveiller plus fréquemment le RNI (rapport normalisé international) chez les patients qui suivent ce traitement.

La coadministration de liraglutide avec les médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque (comme un sympathomimétique) ou ceux qui allongent l'intervalle PR (comme un inhibiteur calcique, un bêtabloquant, un glucoside digitalique ou un inhibiteur de la protéase du VIH) exige la prudence.

### Posologie et coût du traitement

Le **tableau IV** illustre la posologie et le coût du traitement par le liraglutide.

Le traitement par le liraglutide doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour si le patient n'a pas perdu au moins 5 % de son poids initial.

Les doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg et 2,4 mg sont destinées à atténuer les symptômes gastro-intestinaux au début du traitement. La dose d'entretien recommandée est de 3,0 mg/jour. La prise de doses quotidiennes supérieures à 3,0 mg n'est pas recommandée. Le liraglutide peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. On peut changer le point d'injection et l'heure d'administration sans ajustement de la dose. Il se prend une fois par jour, à n'importe quelle heure, indépendamment des repas. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Nous présentons un rappel des conseils à donner à un patient commençant un traitement par le liraglutide dans les **Conseils aux patients**.

### Conclusion

Le taux d'obésité dans le monde continue de grimper et est considéré comme un problème de santé publique majeur. L'obésité est souvent associée à d'autres maladies chroniques comme les maladies cardiaques et le diabète. Selon les lignes directrices canadiennes pour la prise en charge clinique de l'obésité, les modifications du mode de vie forment le pilier des programmes d'amaigrissement; la pharmacothérapie et la chirurgie bariatrique sont des traitements d'appoint utiles.

Le liraglutide représente le choix pharmacologique le plus efficace et peut mener à une perte de poids favorable (5-10 % du poids) et retarder le choix de la chirurgie bariatrique.

Outre les effets indésirables déjà cités dans le texte (nausées, vomissements, etc.), d'autres facteurs peuvent influencer le choix et l'usage du liraglutide, notamment le coût élevé, qui n'est pas couvert par la RAMQ; plusieurs assurances privées ne couvrent pas les médicaments pour la perte de poids.

Il est important que les prescripteurs vérifient auprès des patients leur capacité financière avant de prescrire le Saxenda<sup>MD</sup>. On doit garder à l'esprit que le maintien du poids et la prévention de la reprise de poids sont les buts à long terme d'une prise en charge réussie de l'obésité.

### Opinion d'un expert sur le médicament

Mike Lean, professeur et Chaire de recherche en nutrition humaine à l'Université de Glasgow, Royaume-Uni, a publié plus de 450 articles évalués par des pairs, H-Index (janvier 2017) = 86 (55 depuis 2012).

Le Dr Lean considère le liraglutide comme une option de « changement de vie absolu ». Certains de ses patients étaient confinés dans des fauteuils roulants à cause de leur obésité; « le liraglutide les a remis sur pied »<sup>12</sup>.

Selon le Dr Lean, la plupart des patients vont très bien, depuis au moins deux ou trois ans, sans aucun signal alarmant suggérant des effets indésirables graves. ■

### Références

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

1. *J van Can, B Sloth, CB Jensen, A Flint, EE Blaak and WHM Saris. Effects of the once daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. International Journal of Obesity (Lond). 2014 Jun: 38(6): 784-93.*
2. **A Astrup, R Carraro, N Finer, A Harper, M Kunesova, MEJ Lean, L Niskanen, MF Rasmussen, A Rissanen, S Rössner, MJ Savolainen and L Van Gaal on behalf of the NN8022-1807 Investigators; Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. International Journal of Obesity (2012) 36, 843-54.**
3. *Whitten JS. Liraglutide (Saxenda<sup>MD</sup>) for Weight Loss. American Family Physician. 2016 Jul 15; 94(2): 161-6.*
4. **Novo Nordisk Canada Inc. Monographie du Liraglutide (Saxenda<sup>MD</sup>). Mississauga, Ontario; Date de révision 12 Juillet 2017**

5. C. Amouyal, F. Andreelli. [En ligne] Service de Diabétologie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris. Le dossier Thérapeutiques en diabétologie Place des analogues du GLP 1 dans le traitement du diabète de type 2. [cité le 05 septembre 2017]. Disponible : [http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2012/01/Andreelli\\_placedesanalogues.pdf](http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2012/01/Andreelli_placedesanalogues.pdf)
6. **Xavier Pi-Sunyer, et coll. for the SCALE Obesity and Prediabetes. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015; 373:11-22.**
7. Davies MJ et coll. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Aug 18;314(7):687-99.
8. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM and Aronne L on behalf of the NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The Scale Maintenance randomized study. International Journal of Obesity (Lond) 2013;37(11):1443-51.
9. Lean MEJ, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Lindegaard ML, Rössner S, Van Gaal L et Astrup A, on behalf of the NN8022-1807 Investigators. «Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, nondiabetic adults». International Journal of Obesity (Lond). 2014; 38(5): 689-97.
10. Jacobsen LV, Vouis J, Hindsberger C, Zdravkovic M. Treatment with Liraglutide—a Once-Daily GLP-1 Analog—Does Not Reduce the Bioavailability of Ethinyl Estradiol/Levonorgestrel Taken as an Oral Combination Contraceptive Drug. J Clin Pharmacol. 2011; 5(12): 1696-1703.
11. Lau et coll.. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. CMAJ. 2007; 176(8 suppl): 1–117.
12. Lean MEJ. Management of obesity and overweight. Medicine. 2015; 43(2): 94-100.

**8. Quel est le mode d'action du liraglutide ?**

- A. Le liraglutide est un agoniste des récepteurs du GLP-1
- B. Inhibiteur de cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)
- C. Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)
- D. Toutes ces réponses

**9. Laquelle des conditions suivante est une contre-indication à l'usage de Saxenda<sup>MD</sup> ?**

- A. Femmes enceintes ou qui allaitent
- B. Personnes âgées de 65 ans ou plus
- C. Patients avec un IMC de plus de 40
- D. Toutes ces réponses

**10. Parmi les médicaments suivants, quels sont ceux sur le marché dont l'usage officiel est la perte de poids ?**

- A. Liraglutide (Saxenda<sup>MD</sup>)
- B. Orlistat (Xenical<sup>MD</sup>)
- C. Topiramate (Topamax<sup>MD</sup>)
- D. Sibutramine (Meridia<sup>MD</sup>)
- E. A et B seulement
- F. Toutes ces réponses

Texte rédigé par **Pape-Mamadou Sene**, Pharm. D., étudiant en médecine,  
Université de Montréal

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

L'auteur tient à remercier le Dr Pierre J. Blanchet, MD, FRCPC, Ph. D., neurologue au CHUM  
et professeur agrégé à la Faculté de médecine dentaire de l'Université de Montréal

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

Texte original soumis le 21 février 2017.

Texte final remis le 18 août 2017.

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.**

# Syndrome des jambes sans repos et agents dopaminergiques

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est décrit comme une sensation d'inconfort  
survenant principalement au niveau des jambes durant les périodes d'immobilité. Le  
patient atteint de ce syndrome peut variablement se plaindre d'inconfort, picotements,



## Objectifs d'apprentissage

1. Reconnaître les symptômes  
d'augmentation associés  
aux agents dopaminergiques.
2. Décrire les modalités  
de prévention de  
l'apparition du phéno-  
mène d'augmentation.
3. Connaître les mesures  
thérapeutiques à envi-  
sager lors d'un phéno-  
mène d'augmentation.



**Cas clinique**  
**1/3**  
**(Présentation**  
**de la patiente)**

H.B. est une femme retraitée de 67 ans adressée pour un SJSR sévère. Ses autres antécédents médicaux comprennent : un tremblement essentiel depuis l'âge de 10 ans, des migraines, un reflux gastro-œsophagien, un syndrome d'apnée/hypopnée du sommeil, une néoplasie du sein, une prothèse totale de genou, une chirurgie à l'épaule et des fractures costales secondaires à des chutes. Au dossier pharmacologique, on note une allergie à la clindamycine (Dalacin C<sup>MD</sup>) et au clotrimazole (Canesten<sup>MD</sup>). Au moment de la demande, H.B. recevait les médicaments énumérés au **tableau 1**. Ces dernières années, seuls des changements mineurs à sa médication ont été faits.

H.B. mentionne que ses symptômes du SJSR font partie de son quotidien depuis une grossesse à l'âge de 22 ans. À ce moment-là, ses symptômes étaient seulement présents le soir et la nuit. Progressivement, jusqu'à la fin de la cinquantaine, ses symptômes se sont détériorés au point de noter une propagation temporelle le jour. À ce stade, le diagnostic du SJSR a été posé et une association de lévodopa/carbidopa (Sinemet CR<sup>MD</sup>) et de pramipexole (Mirapex<sup>MD</sup>) a graduellement été instaurée.

La patiente a noté une stabilisation de ses symptômes sur une période d'environ un an et demi. Cette « lune de miel » a laissé place à une nouvelle aggravation des symptômes de H.B. accompagnée d'une majoration de ses doses de gabapentine (Neurontin<sup>MD</sup>) passant de 1,2 à 1,8 g/jour et l'ajout d'entre-doses de pramipexole à raison de 0,5 mg po bid prn. Ces changements ont été peu bénéfiques. Lors de la consultation, H.B. a rapporté des douleurs constantes, présentes en tout temps et s'intensifiant le soir et la nuit lorsqu'elle est immobile. La patiente note que l'intensité de ses douleurs est réduite par le mouvement. Ses douleurs se manifestent sous forme d'élançements et de brûlures au niveau des deux jambes, des cuisses jusqu'au bout des orteils. Depuis environ un an, la patiente note une propagation de ses symptômes aux membres supérieurs avec une prédominance du côté droit. Par ailleurs, des spasmes au niveau des membres supérieurs et inférieurs, des sensations de chocs électriques intenses partant des jambes et irradiant jusqu'à la tête et une perturbation du sommeil accompagnent le tableau clinique. La formule sanguine complète et le bilan martial et thyroïdien de cette patiente sont sans particularité.

démangeaisons, tiraillements, brûlures, raideurs, paresthésies, fourmillements, crampes, douleur et avoir le sentiment que quelque chose rampe sur sa peau. De façon générale, ces symptômes inconfortables se manifestent surtout lorsque le patient est inactif ou au repos, typiquement le soir et la nuit. La marche, le mouvement, l'étirement ou le massage du ou des membres affectés diminuent l'intensité des symptômes<sup>1-3</sup>. Le SJSR a une prévalence d'environ 12 % dans la population québécoise et touche plus souvent les femmes que les hommes<sup>1</sup>. Le traitement diffère en fonction des diverses formes du SJSR (intermittent, quotidien, réfractaire). Parmi les traitements utilisés, la classe des agonistes dopaminergiques s'avère la plus étudiée et a le plus de

## I Médication de H.B. au moment de la référence en consultation externe

|                                                                                    | Matin                                          | Midi   | Souper            | Coucher       |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------|-------------------|---------------|
| Lévodopa/carbidopa CR (Sinemet CR <sup>MD</sup> ) po bid                           | —                                              | —      | 200/<br>50 mg     | 200/<br>50 mg |
| Pramipexole (Mirapex <sup>MD</sup> ) po qid                                        | 0,25 mg                                        | 0,5 mg | 0,75 mg           | 0,5 mg        |
| Pramipexole (Mirapex <sup>MD</sup> ) 0,5 mg po prn                                 | H.B. a recours à environ 30 comprimés par mois |        |                   |               |
| Gabapentine (Neurontin <sup>MD</sup> ) po tid                                      | —                                              | 300 mg | 900 mg            | 900 mg        |
| Clonazépam (Rivotril <sup>MD</sup> ) po die                                        | —                                              | —      | —                 | 2 mg          |
| Propranolol (Inderal <sup>MD</sup> ) po tid                                        | 20 mg                                          | —      | 20 mg             | 20 mg         |
| Rizatriptan (Maxalt <sup>MD</sup> ) 5 mg po si migraine, répétez dans 2 heures prn | H.B. a recours à environ 1 comprimé par 2 mois |        |                   |               |
| Pantoprazole (Pantoloc <sup>MD</sup> ) po die                                      | 40 mg                                          | —      | —                 | —             |
| Carbonate de Ca <sup>2+</sup> /Vitamine D3 (Carbocal D <sup>MD</sup> ) po bid      | 500 mg/<br>400 UI                              | —      | 500 mg/<br>400 UI | —             |

données d'efficacité. Toutefois, le recours à long terme à ces agents peut entraîner l'apparition de complications incluant le phénomène d'augmentation, décrit en 1996 et touchant 5-7 % des cas exposés aux agonistes dopaminergiques par an<sup>4-7</sup>. Nous présentons ici un cas d'augmentation associée à la prise d'agents dopaminergiques.

### Discussion

Le phénomène d'augmentation (**tableau III**) est caractérisé par une aggravation du SJSR touchant l'intensité, la distribution, l'heure d'apparition des symptômes et la sensibilité aux mouvements volontaires chez un patient ayant initialement répondu au traitement médicamenteux après plusieurs semaines ou années<sup>4</sup>. Les symptômes peuvent ainsi apparaître plus tôt dans la journée, soit en début de soirée, en après-midi ou même le matin, être présents presque toute la journée, ou se propager au niveau de parties du corps initialement asymptomatiques, comme le bras, le visage ou le tronc. Dans le cas de H.B., plus de cinq années se sont écoulées entre le début des médicaments dopaminergiques et la détection du phénomène. Paradoxalement, on observe que les symptômes ressentis par le patient sont plus intenses qu'avant le début de la médication.



## Critères diagnostiques d'augmentation des NIH (National Institutes of Health)<sup>7</sup>

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Critère 1 | Les symptômes du SJSR se manifestent au moins deux heures avant le moment habituel lors de la phase initiale bénéfique du traitement.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Critère 2 | <p>Au moins 2 des caractéristiques suivantes d'une augmentation sont observées :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Une intensification des symptômes avec une majoration de la dose quotidienne du médicament <b>OU</b> une atténuation de l'intensité des symptômes avec une réduction de la dose quotidienne du médicament</li><li>b. Une période de latence au repos des symptômes plus courte qu'avant l'instauration du traitement ou lors de la période initiale de réponse thérapeutique</li><li>c. Une extension des symptômes aux membres ou segments corporels auparavant non affectés</li><li>d. Une durée de soulagement des symptômes plus courte qu'au moment de la réponse thérapeutique initiale</li><li>e. Les mouvements périodiques des membres pendant le réveil se produisent pour la première fois <b>OU</b> sont pires qu'au moment de la période initiale de réponse thérapeutique ou avant le début du traitement</li></ul> |

Le diagnostic d'augmentation est posé lorsque le critère 1 **OU** 2 est satisfait **ET** que les deux caractéristiques suivantes sont présentes :

- f. Les symptômes d'augmentation sont présents pendant au moins 1 semaine, pour un minimum de 5 jours
- g. Aucun facteur médical, psychiatrique, comportemental ou pharmacologique n'explique l'exacerbation des symptômes du patient

Par ailleurs, le patient peut noter une période de repos plus courte avant l'apparition des symptômes, une durée écourtée de soulagement des symptômes malgré la prise de sa médication et un soulagement partiel des symptômes lors du mouvement des membres affectés<sup>4,5,8</sup>. La douleur peut également accompagner un phénomène d'augmentation.

Dans certains cas, le phénomène d'augmentation peut être confondu avec d'autres entités<sup>4,6,9</sup> :

- La progression naturelle du SJSR
- Le phénomène « rebond »
- La détérioration des symptômes du SJSR en présence d'un facteur aggravant
- Les fluctuations dans la sévérité de la maladie
- La tolérance à la médication
- L'akathisie induite par les neuroleptiques



### Risque du phénomène d'augmentation selon l'agent pharmacologique<sup>3-5,7-10,12,13,15-21</sup>

| Agent thérapeutique                   | Risque d'augmentation (%) |
|---------------------------------------|---------------------------|
| Lévodopa/carbidopa                    | 14,2 – 82                 |
| Pramipexole                           | 0 – 56                    |
| Ropinirole (Requip <sup>MD</sup> )    | 1,5 - 40,4                |
| Rotigotine                            | 0 - 13                    |
| Cabergoline (Dostinex <sup>MD</sup> ) | 3 - 21,1                  |
| Gabapentinoïdes                       | 0,9                       |
| Prégabaline                           | 1,7 - 3,4                 |
| Placebo                               | 0,5 – 9,4                 |

Bien que le phénomène d'augmentation partage des similitudes avec les entités mentionnées plus haut, la réponse à la médication peut différer. Les symptômes exacerbés en raison d'une progression naturelle de la maladie vont généralement bien répondre à une augmentation de la dose des agonistes dopaminergiques qui, de façon paradoxale, aggrave les symptômes en présence d'un phénomène d'augmentation<sup>10</sup>. Par ailleurs, l'augmentation peut être confondue avec un phénomène « rebond ». L'apparition de ce phénomène fréquent coïncide avec le moment de la journée où les concentrations sériques de l'agent dopaminergique sont les plus faibles (surtout entre minuit et 10 h du matin) et survient plus volontiers avec les agents dopaminergiques ayant une courte demi-vie d'élimination (par ex., la L-dopa). Malgré qu'on note une aggravation des symptômes au nadir des concentrations de l'agent en question, les caractéristiques suivantes du phénomène d'augmentation ne sont généralement pas observées : la propagation des symptômes au niveau des autres parties du corps, l'aggravation des symptômes avec une titration à la hausse de la dose de l'agent, l'atténuation des symptômes avec une réduction de la dose de l'agent<sup>8</sup>. De plus, la présence de facteurs aggravants peut mener à une détérioration des symptômes du SJSR. Ainsi, le clinicien doit s'assurer d'exclure et de corriger les causes secondaires d'aggravation du SJSR telles qu'une non-adhésion au traitement symptomatique, une privation de sommeil, l'adoption d'un mode de vie sédentaire, le recours à des médicaments potentiellement aggravants (antidépresseurs, antihistaminiques, agents



**Cas clinique  
2/3  
(Évolution de  
la réaction)**

En raison de la mauvaise maîtrise de son SJSR et de la propagation topographique de ses symptômes survenant toute la journée, un phénomène d'augmentation est suspecté. La gabapentine mal tolérée a été remplacée par la prégabaline (Lyrica<sup>MD</sup>) à raison de 150 mg po le midi, 300 mg po au coucher et 50 mg po prn, et la dose de pramipexole réduite de 2,5 à 1 mg/jour. Par la suite, la patiente a consulté à deux reprises aux urgences de l'hôpital de proximité pour des chocs électriques pancorporels et une somnolence diurne, entraînant l'arrêt de la lévodopa/carbidopa CR et l'introduction de morphine (Statex<sup>MD</sup>) à raison de 5 mg po bid. Contrairement aux observations des mois passés, la patiente mentionne désormais se sentir bien le jour. Toutefois, ses symptômes demeuraient incommodants le soir et la nuit, motivant l'essai d'un timbre transdermique de rotigotine (Neupro<sup>MD</sup>) cinq mois après la consultation externe, à raison de 1 puis 2 mg die, d'un cannabinoïde oral (Cesamet<sup>MD</sup>) et même du cannabis ingéré.

à propriétés dopabloquantes, antipsychotiques, lithium, bêtabloquants, anticonvulsivants, caféine) et la présence des conditions suivantes : grossesse, polyneuropathie, myélopathie chronique, maladie de Parkinson, maladie pulmonaire obstructive chronique, gastrectomie partielle, carcinome, microembolie périphérique, hypothyroïdie, narcolepsie, apnée du sommeil, insuffisance veineuse, déficit en folate, en vitamine B12 et en fer sérique<sup>1,6,11</sup>. En lien avec le dernier point, chez les patients atteints du SJSR, on vise généralement un taux sérique de ferritine de 50-75 µg/L et une saturation à la transferrine > 20 %<sup>6,12</sup>. En effet, le fer serait impliqué dans la pathogenèse du SJSR<sup>13</sup>.

La plupart du temps, l'augmentation se développe de manière insidieuse et se manifeste généralement plus de six mois après avoir amorcé le traitement ou à la suite d'une augmentation de dose<sup>6</sup>. D'ailleurs, le clinicien devrait suspecter l'apparition d'un phénomène d'augmentation chez tout patient requérant une majoration de la dose de ses traitements après avoir été stable pendant au moins six mois<sup>6</sup>. La prévalence réelle de ce phénomène est difficilement estimable en raison de multiples facteurs confondants : l'agent pharmacologique utilisé, la dose administrée, la durée de traitement et les critères utilisés pour décrire ce phénomène (tableau III). Les taux de prévalence de phénomène d'augmentation paraissent directement proportionnels à la durée des études et à l'exposition cumulative aux agents incriminés<sup>6</sup>. Le phénomène d'augmentation est surtout rapporté avec les agents aux propriétés dopaminergiques tels que la L-dopa et les agonistes dopaminergiques (dérivés de l'ergot et non-dérivés de l'ergot)<sup>5</sup>. Cependant, la littérature rapporte quelques cas chez des patients traités par des gabapentinoïdes, du tramadol (Zytram<sup>MD</sup>) et même chez certains patients assignés au groupe placebo<sup>4,5,14</sup>.



**Cas clinique**  
**3/3**  
**(Fin de l'épisode)**

La médication non dopaminergique a permis une diminution de la fatigue diurne, une nette amélioration des douleurs de cette patiente, une reprise de plusieurs de ses activités et une maîtrise bénéfique des manifestations diurnes de son syndrome.

À ce jour, les mécanismes pathophysiologiques du phénomène d'augmentation ne sont pas complètement élucidés. L'hypothèse actuelle suggère qu'une susceptibilité génétique et des niveaux de dopamine élevés dans le système nerveux contribuent à la pathogenèse de ce phénomène<sup>8,13</sup>. L'ingestion de petites doses de L-dopa ou d'agonistes dopaminergiques peut résulter en une augmentation considérable de la transmission dopaminergique dans le système nerveux central (SNC) susceptible d'entraîner une stimulation excessive et prolongée des récepteurs dopaminergiques<sup>8,15</sup>. Le recours à un agent non dopaminergique pour soulager les symptômes du SJSR compte ainsi parmi les principaux facteurs de réduction du risque de phénomène d'augmentation<sup>4</sup>.

### **Imputabilité**

Dans le cas de H.B., le résultat obtenu à l'algorithme de Naranjo est de 7, ce qui suppose un lien probable entre le phénomène d'augmentation et la prise d'agents dopaminergiques chez cette patiente (pramipexole, L-dopa). Ce résultat aurait pu être plus élevé si des données objectives avaient pu confirmer l'effet indésirable et si ces deux agents avaient été réadministrés à la patiente pour voir si la réaction se serait reproduite. La littérature médicale rapporte plusieurs cas d'augmentation. Par ailleurs, les autres causes possibles de phénomène d'augmentation ont été exclues chez cette patiente. En effet, des déficiences en fer, en vitamine B12 et en acide folique ou une hypothyroïdie ne faisaient pas partie du tableau clinique. Bref, la chronologie, la symptomatologie, la réponse aux changements à la médication et les facteurs de risque médicamenteux de cette patiente concordent avec un phénomène d'augmentation.

### **Prévention et traitement**

Le recours aux agents non dopaminergiques pour le traitement symptomatique du SJSR serait probablement la stratégie préventive la plus efficace. Un traitement quotidien devrait probablement être envisagé seulement lorsque les symptômes ont un impact significatif sur les activités quotidiennes, le comportement, la qualité de vie du patient ou lorsqu'ils sont présents la majorité des jours de la semaine. Dans les cas moins sévères, il serait judicieux d'opter pour un agent qui est moins susceptible

de provoquer un phénomène d'augmentation. À titre d'exemple, les gabapentinoïdes pourraient être considérés comme traitement initial du SJSR compte tenu du faible risque d'augmentation et de l'efficacité relative de ces agents<sup>6</sup>. Toutefois, en présence de symptômes modérés à sévères, les agonistes dopaminergiques sont presque indispensables<sup>16</sup>. Ils devraient être utilisés à la plus petite dose efficace, pour la durée de traitement la plus courte possible<sup>6,8,19</sup>. Une prise régulière de L-dopa et la dose journalière de pramipexole administrées à H.B. constituent deux facteurs de risque majeurs d'augmentation. Il est jugé prudent de restreindre l'utilisation de la L-dopa à la forme intermittente du SJSR sans excéder deux à trois prises par semaine<sup>6,18</sup>. Le recours à un agent dopaminergique avec un temps de demi-vie prolongé paraît une option intéressante<sup>19</sup>. On estime que le risque de phénomène d'augmentation est plus élevé avec la L-dopa et moindre avec les timbres transdermiques de rotigotine<sup>8-10,20,22</sup>. Selon certains experts, le fait de répartir la dose journalière en plusieurs prises pourrait réduire le risque de phénomène d'augmentation<sup>8</sup>. En effet, cette stratégie permettrait d'éviter les fluctuations en atteignant des taux plasmatiques plus stables du médicament. Chez les patients présentant des fluctuations dans la sévérité de la maladie au fil du temps, le clinicien pourrait envisager de cesser ou de réduire la dose de l'agent dopaminergique de manière intermittente dans le but de minimiser l'exposition à des doses élevées d'agoniste dopaminergique<sup>6</sup>. Dans la même optique, on pourrait considérer une rotation des traitements contre le SJSR (agonistes dopaminergiques, opiacés, gabapentinoïdes, etc.) aux trois mois<sup>8,17,19</sup>. Finalement, afin d'optimiser la prévention du phénomène d'augmentation, le pharmacien devrait s'assurer de mentionner au patient les signes avant-coureurs d'une augmentation afin qu'elle soit prise en charge efficacement le cas échéant. De plus, le patient devrait être avisé de ne pas apporter de modifications à la posologie de ses médicaments pour le SJSR sans en avoir discuté avec un professionnel de la santé au préalable. Il est primordial d'établir avec le patient des objectifs réalistes de traitement visant une amélioration de la qualité de vie afin d'éviter le recours à des doses élevées d'agoniste dopaminergique en cours de traitement<sup>6</sup>.

Malgré l'application rigoureuse des mesures de prévention suggérées, un phénomène d'augmentation peut tout de même se manifester chez un patient traité pour un SJSR. À ce jour, concernant le traitement du phénomène d'augmentation, aucune ligne directrice basée sur des études contrôlées n'est disponible. En effet, les recommandations actuelles sont surtout basées sur des consensus d'experts<sup>6</sup>. Face à un phénomène d'augmentation, la première étape consiste à interroger son patient pour déceler des changements récents au niveau de ses habitudes de vie ou identifier la présence de facteurs potentiellement aggravants<sup>6</sup>. La dopathérapie devrait être

sevrée. Selon la sévérité du phénomène d'augmentation, il serait approprié de conserver le même agoniste dopaminergique en apportant de légères modifications à la thérapie du patient. Une répartition en deux prises de la dose journalière de l'agoniste dopaminergique ou une modification du moment de la prise de la médication sont deux options acceptables. S'il y a échec de ces deux options, certains experts suggèrent de majorer la dose de l'agoniste dopaminergique en respectant la dose maximale recommandée dans des cas légers particuliers<sup>6</sup>. Le risque d'exacerber l'augmentation devrait tout de même être abordé<sup>12</sup>. Chez H.B., cette option n'aurait pas été envisageable étant donné qu'elle recevait une dose de pramipexole supérieure à celle recommandée pour le traitement du SJSR. En pratique courante, dès la suspicion d'un phénomène d'augmentation, certains préfèrent opter pour une nouvelle stratégie thérapeutique craignant une intensification des symptômes en conservant le même agent<sup>6</sup>. Il serait alors convenable de remplacer l'agent pharmacologique en cause par les gabapentinoïdes ou la rotigotine transdermique. Face à un phénomène d'augmentation sévère comme chez H.B., les stratégies employées tentent de réduire la dose de l'agoniste dopaminergique à courte action et, si possible, d'éliminer complètement l'agent causal dans le but de commencer un nouveau traitement plus adapté. Encore une fois, les gabapentinoïdes et la rotigotine transdermique sont des traitements de relais adéquats. Pour ce faire, on peut envisager la substitution croisée partielle d'un agoniste dopaminergique à un gabapentinoïde, une période d'élimination (*wash-out*) de 10 jours ou la substitution directe d'un agoniste dopaminergique à courte action pour un agoniste à longue action<sup>6</sup>. Le risque relatif d'augmentation tardive avec cette dernière approche mérite d'être discuté. Si la condition clinique du patient le justifie, les benzodiazépines peuvent être utilisées de façon intermittente pour contrôler l'anxiété et l'insomnie. Certaines références proposent même le recours aux opiacés à longue action tels que la méthadone ou l'oxycodone à libération prolongée (OxyNéo<sup>MD</sup>) en tenant compte du risque d'abus et des comorbidités de son patient<sup>6</sup>.

## Conclusion

En guise de conclusion, le phénomène d'augmentation est une complication iatrogène du SJSR que le pharmacien doit connaître. Jusqu'à preuve du contraire, le clinicien devrait suspecter la survenue d'une augmentation chez tout patient traité par des agents dopaminergiques présentant une intensification paradoxale des symptômes du SJSR. Ce phénomène peut être confondu avec d'autres entités, d'où l'importance de savoir bien distinguer les manifestations propres à l'augmentation. Le respect des mesures préventives permet d'éviter l'apparition de cette complication dans bien des cas. Les agents dopaminergiques devraient être utilisés de manière conservatrice,

c'est-à-dire en présence de symptômes modérés à sévères, à la dose minimale efficace, pour la durée de traitement la plus courte et de façon intermittente lorsque la condition clinique du patient le permet. Chez H.B., une conduite préventive aurait pu éviter une détérioration significative de sa condition initiale et des consultations urgentes. Face à une augmentation, l'élimination ou la correction des facteurs aggravants, le recours aux agents non dopaminergiques et la limitation de l'exposition au traitement dopaminergique constituent des exemples de stratégies thérapeutiques rationnelles. ■

## Références

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

1. Legris ME, Morin ME. « Le syndrome des jambes sans repos ». *Québec Pharmacie* 2010; 57 (3): 31-8.
2. Desautels A, Michaud M. « Le syndrome des jambes sans repos : lorsque les jambes s'impatientent ». *Le Médecin du Québec*. 2014; 49 (9): 39-44.
3. Messier K, Lapierre M. « Comment traiter le syndrome des jambes sans repos sans se fatiguer ! ». *Le Médecin du Québec*. 2011; 46 (1): 75-8.
4. Hartley S, Quera-Salva MA. « Le syndrome d'augmentation : diagnostic et prise en charge ». *Médecine du sommeil*. 2013; 10: 159-66.
5. Kurlan R, Rabin M. «Augmentation in restless legs syndrome: poor response to sudden withdrawal of dopaminergic therapy». *Journal of Parkinsonism and Restless Legs Syndrome*. 2013; 3: 49-52.
6. **Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW et coll. «Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation». *Sleep Med*. 2016; 21: 1-11.**
7. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R et coll. «Diagnostic Standards for Dopaminergic Augmentation of Restless Legs Syndrome: Report from a World Association of Sleep Medicine – International Restless Legs Syndrome Study Group Consensus Conference at the Max Planck Institute». *Sleep Medicine*. 2007; 8:520-30.
8. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Benes H et coll. «Augmentation as a Treatment Complication of Restless Legs Syndrome: Concept and Management». *Mov Disord*. 2007; 22(18): S476-84.
9. Trenkwalder C, Winkelmann J, Inoue Y et coll. «Restless legs syndrome—current therapies and management of augmentation». *Nat. Rev. Neurol*. 2015; 11: 434-45.
10. Garcia-Borreguero D, Williams AM. Dopaminergic augmentation of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev*. 2010; 14:339-46.
11. Calado S. « Le syndrome des jambes sans repos ». *Pharmactuel* 2001; 34 (3): 65-69.

12. Mackie S, Winkelman J. « Long-Term Treatment of Restless Legs Syndrome (RLS): An Approach to Management of Worsening Symptoms, Loss of Efficacy, and Augmentation ». *CNS Drugs*. 2015; 29:351-357.
13. Paulus W, Trenkwalder C. « Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome ». *Lancet Neurol*. 2006; 5:878-86.
14. Earley CJ, Allen RP. « Restless legs syndrome augmentation associated with tramadol ». *Sleep Medicine*. 2006; 7: 592-93.
15. **Liu GJ, Wu L, Wang SL et coll. « Incidence of Augmentation in Primary Restless Legs Syndrome Patients May Not Be That High: Evidence From A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Medicine*. 2016; 95(2): 1-11.**
16. Bayard M, Avonda T, Wadzinski J. « Restless Legs Syndrome ». *Am Fam Physician*. 2008; 78 (2): 235-40.
17. Kurlan R, Richard IH, Deeley C. « Medication tolerance and augmentation in restless legs syndrome: the need for drug class rotation ». *J Gen Intern Med*. 2006; 21:C1-4.
18. Narowska D, Bozek M, Krysiak K. « Frequent difficulties in the treatment of restless legs syndrome – case report and literature review ». *Psychiatria Polska*. 2015; 49 (5): 921-30.
19. Williams AM, Garcia-Borreguero D. « Management of Restless Legs Syndrome Augmentation ». *Current Treatment Options in Neurology*. 2009; 11: 327-32
20. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D et coll. « Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome ». *N Engl J Med*. 2014; 370:621-31.
21. **Garcia-Borreguero D, Benitez A, Allen R et coll. « Augmentation of restless leg syndrome (Willis-Ekbom disease) during long-term dopaminergic treatment ». *Postgraduate Medicine*. 2015; 127:7, 716-25.**
22. Oertel W, Trenkwalder C, Benes H et coll. « Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: a 5-year open-label extension study ». *Lancet Neurol*.

**11. Parmi les choix thérapeutiques énoncés ci-dessous pour le SJSR, lequel est davantage associé au phénomène d'augmentation ?**

- A. Gabapentine
- B. Cabergoline
- C. Pramipexole
- D. Lévodopa/carbidopa
- E. Ropinirole

**12. Parmi les mesures de prévention énoncées ci-dessous, laquelle est fausse ?**

- A. Restreignez l'utilisation de la lévodopa/carbidopa au SJSR intermittent.
- B. Ayez recours aux agonistes dopaminergiques en présence de symptômes légers du SJSR.
- C. Envisagez un traitement quotidien lorsque les symptômes ont un impact significatif sur les activités quotidiennes, le comportement, la qualité de vie du patient ou lorsqu'ils sont présents la majorité des jours de la semaine.
- D. Favorisez les agents dopaminergiques avec un temps de demi-vie prolongé.
- E. Évitez d'excéder la dose maximale recommandée des agents dopaminergiques.



# Québec Pharmacie

La référence en formation continue

## ÉQUIPE ÉDITORIALE

### DIRECTION

ÉDITRICE EXÉCUTIVE, GROUPE SANTÉ

**Caroline Bélisle**

cbelisle@ensembleiq.com

RÉDACTRICE EN CHEF

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

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT

**Christophe Augé**, M. Sc., Ph. D.

DIRECTEUR ADJOINT DE LA RÉDACTION

**Christian Leduc**

DIRECTEUR ARTISTIQUE

**Dino Peressini**

CHEF DE PUPITRE WEB

**Anne Hébert**

### COMITÉ DE RÉDACTION

*À vos soins*

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

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

*Place aux questions*

**Sandra Bélanger**, B. Pharm.

**Geneviève Tirman**, B. Pharm., diplôme de  
2<sup>e</sup> cycle en pharmacie communautaire

*À votre service sans ordonnance*

**Nancy Desmarais**, B. Pharm., diplôme de  
2<sup>e</sup> cycle en pharmacie communautaire

**Julie Martineau**, B. Pharm., diplôme de  
2<sup>e</sup> cycle en pharmacie communautaire

*Les pages bleues*

**Sarah Girard**, Pharm. D., M. Sc.

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

*Avez-vous entendu parler de...*

**Amira Moheb**, pharmacienne, Ph. D.

*Pharmacovigilance*

**Vicky Gélinas**, B. Pharm., M. Sc.

*Intervenir*

**Jean-François Bussièrès**, B. Pharm., M. Sc., MBA

## PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES  
MONTRÉAL

**Sylvie-Anne Breton**

sbreton@ensembleiq.com

**Pauline Shanks**

pshanks@ensembleiq.com

**Nancy Dumont**

ndumont@ensembleiq.com

DIRECTEURS DE COMPTES  
TORONTO

**Norman Cook**

ncook@ensembleiq.com

**Marty Rissin**

mrissin@ensembleiq.com

**Scott Tweed**

stweed@ensembleiq.com

DIRECTEUR, SERVICES DE PRODUCTION  
ET CONCEPTION

**Derek Estey**

GESTIONNAIRE DE LA PRODUCTION

**Lisette Pronovost**

## DIRIGEANTS ENSEMBLEIQ

PRÉSIDENT EXÉCUTIF

**Alan Glass**

DIRECTEUR DE L'EXPLOITATION

**Richard Rivera**

DIRECTEUR DE LA MARQUE

**Jeff Greisch**

DIRECTEUR FINANCIER

**Len Farrell**

DIRECTEUR DU DÉVELOPPEMENT  
COMMERCIAL ET PRÉSIDENT,  
ENSEMBLEIQ CANADA  
**Korry Stagnito**

PRÉSIDENT DES SOLUTIONS  
D'ENTREPRISE/DIRECTEUR  
DE L'EXPÉRIENCE CLIENT  
**Ned Bardic**

DIRECTEUR DU NUMÉRIQUE

**Joel Hughes**

DIRECTEUR DES RESSOURCES  
HUMAINES

**Greg Flores**

## SERVICE DE GESTION DES ABONNEMENTS

1425, boul. René-Lévesque Ouest, local 202, Montréal (Québec) H3G 1T7

Pour nous joindre : 1 844 694-4422. Téléc. : 1 844 815-0700

quebecpharmacie@professionsante.ca

Québec Pharmacie est diffusée 8 fois l'an.

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.



Québec Pharmacie

*vous remercie et  
vous donne rendez-vous pour  
le numéro d'octobre 2017.*

*N'hésitez pas à exprimer votre opinion !*



***[cleduc@ensembleiq.com](mailto:cleduc@ensembleiq.com)***