

QP

Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

Octobre 2017 | vol. 64 | n° 6

Santé sexuelle chez les jeunes

**RÔLE ET IMPACT
DU PHARMACIEN**



Antirétroviraux et insuffisance
rénale chronique

Mélatonine : efficacité
et innocuité

Zona

4 UFC DE L'OPQ

eCortex.ca

Éditorial

Au revoir, mon ami !

À vos soins

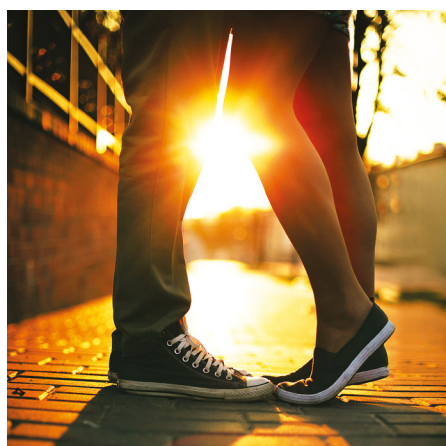
Ajustement des
antirétroviraux en
cas d'insuffisance
rénale chronique

À votre service sans ordonnance

Mélatonine :
efficacité, innocuité
et utilisation chez les
populations spéciales

Les pages bleues

Le zona



Intervenir

Santé sexuelle
et reproductive
chez les jeunes :
rôle et impact
du pharmacien

QUESTIONS DE



répondez sur
eCortex



Au revoir, mon ami !

Au moment d'écrire ces lignes, Metro et le Groupe Jean Coutu discutaient d'un éventuel regroupement de leurs activités dans lequel la chaîne de pharmacies passerait aux mains de celles des épiceries. On parle d'une transaction colossale de 4,5 milliards \$. La rumeur courait depuis longtemps, mais elle s'est accentuée ces derniers mois lorsque Jean Coutu a critiqué ouvertement le gouvernement Couillard, lui reprochant de créer de l'incertitude dans le milieu de la pharmacie.

Bien qu'on puisse critiquer son côté entrepreneurial, pas toujours compatible avec les orientations cliniques qu'aimeraient prendre les pharmaciens, on ne peut qu'admettre que, comme entrepreneur, Jean Coutu est certainement un exemple de réussite. La qualité que j'admire le plus chez Monsieur Coutu est sa façon de demeurer intègre en ne sacrifiant pas ses convictions. Un autre point admirable, c'est d'avoir mis sur pied un groupe d'entreprises d'un peu plus de 20 000 employés dans un réseau de 419 établissements franchisés, tout en y maintenant des valeurs familiales. Il déclarait d'ailleurs, lors d'une entrevue accordée à *L'actualité pharmaceutique* en 2011¹, que « si tu as du talent en affaires, profites-en, mais fais-le de façon humaine ».

Monsieur Coutu a certainement plusieurs raisons de désirer vendre son fleuron. On ne peut pas occulter la mondialisation et la numérisation croissante du commerce de détail, ce sont des éléments importants. En juillet 2013, Loblaws a fait l'acquisition de 1 242 pharmacies affiliées à Shoppers Drug Mart et à Pharmaprix; Sobeys a, de son côté, acquis 199 pharmacies Safeway en juin de la même année; et tout dernièrement, McKesson Canada, déjà propriétaire de Proxim, a mis la main sur les actions d'Uniprix. C'est troublant, car cela contribue à faire de la pharmacie, encore une fois, un simple commerce de détail, où les profits se multiplient surtout avec la hausse du pouvoir de négociation découlant de l'augmentation du volume d'achat. Et malgré cette réunion entre Metro et le groupe PJC, la nouvelle entité corporative ne serait encore qu'un petit joueur sur la glace contre Walmart, Costco et Amazon. Le regroupement de ces deux grandes sociétés québécoises, qui détiennent une excellente

connaissance du marché local, permettra-t-il d'assurer la pérennité des valeurs et des caractéristiques propres à la pharmacie québécoise ? Je n'ai pas étudié aux HEC, mais il est écrit dans le ciel que cette acquisition ne suffira pas à Metro pour rivaliser avec les « Amazon » de ce monde. Ce n'est pas fini...

La mondialisation dans le secteur de la distribution de médicaments comporte pour le consommateur un enjeu majeur, celui de la sécurité. Au Canada, la chaîne d'approvisionnement des pharmacies est étanche, les médicaments contrefaits sont, sauf quelques rares exceptions, inexistants de nos tablettes. Ce n'est pas ainsi ailleurs dans le monde. Les préoccupations financières de ces géants passeront-elles au-dessus de la sécurité ? J'ose espérer que non.

Aujourd'hui, dans ce monde pharmaceutique en pleine ébullition, j'ai mal à ma pharmacie. Contrairement à la fin des années 1960, durant lesquelles Monsieur Jean Coutu a commencé sa carrière d'entrepreneur, tout ce qui entoure la vente de produits pharmaceutiques est aujourd'hui d'une importance capitale pour notre profession. Ce qui ne sera certainement pas une mince tâche de le rappeler à nos patients, aux compagnies d'assurances et à nos gouvernements. Notre valeur ajoutée est inestimable !

Sur ce, mon ami, Monsieur Jean Coutu, je vous souhaite la meilleure des retraites. ■

Références

1. Leduc, Christian. *Entrevue avec Jean Coutu* : « Si tu as du talent en affaires, profite-en, mais fais-le de façon humaine ». *L'actualité pharmaceutique*. Février 2011. [Consulté le 29 septembre 2017.] <http://www.professionsante.ca/pharmaciens/actualites/entrevue-avec-jean-coutu-si-tu-as-du-talent-en-affaires-profites-en-mais-fais-le-de-facon-humaine-10687>

Texte rédigé par **Thomas Weil**, pharmacien, M. Sc. en pharmacologie appliquée.
Pharmacie François Lalande.

Révision : Benoît Lemire, B. Pharm., M. Sc. en pharmacothérapie avancée. 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 7 août 2017.

Texte final remis le 22 septembre 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.**

Ajustement des antirétroviraux en cas d'insuffisance rénale chronique

Discussion

Avec le vieillissement de la population, de plus en plus de patients infectés par le VIH seront atteints de comorbidités comme l'insuffisance rénale chronique (IRC). Selon un rapport de Santé Canada, la proportion de cas de VIH parmi les personnes âgées d'au moins 50 ans a augmenté, passant de 15 % en 2009 à 21,9 % en 2014, ce qui est plus élevé que pour les 20-29 ans (21,4 %)¹. On estime que la prévalence d'IRC parmi

QUESTION DE



Objectifs d'apprentissage

1. Connaître la toxicité rénale du ténofovir et son mécanisme.
2. Reconnaître les situations d'insuffisance rénale chronique nécessitant l'ajustement des antirétroviraux.



Présentation du cas clinique

Monsieur V., 78 ans, 58 kg, patient VIH positif depuis plusieurs années, est suivi annuellement par son médecin traitant. Au cours de la dernière année, sa créatininémie a augmenté, indiquant la progression d'une insuffisance rénale chronique. Ses derniers résultats en juin 2017 montrent une créatininémie de 154 $\mu\text{mol/L}$ (clairance à la créatinine - ClCr = 28 mL/min). En 2015, sa créatinine était à 108 $\mu\text{mol/L}$ et, en 2016, à 132 $\mu\text{mol/L}$. Les autres données de laboratoire de 2017 indiquent une charge virale indétectable (< 20 copies/ mL) et des lymphocytes CD4^+ à 236 cellules/ μL . Les analyses d'urine montrent la présence de traces de protéines (0,15 g/L) ainsi qu'une micro-albuminurie à 44 mg/L . Le médecin décide de cesser le Truvada^{MD} (ténofovir disoproxil fumarate [TDF] + emtricitabine) pour le remplacer par le Kivexa^{MD} (abacavir + lamivudine). Le patient se présente le lendemain à la pharmacie avec sa nouvelle ordonnance.

Le **tableau I** reprend la liste des médicaments du patient avant la nouvelle ordonnance et leur indication.

I Profil pharmacologique du patient

Nom du médicament	Posologie	Indication
Amlodipine 5mg	1 co DIE	Hypertension artérielle
Rosuvastatine 10mg	1 co DIE	Dyslipidémie
Salmétérol Diskus 50 μg	1 inh BID	MPOC
Tiotropium 18 μg	1 cap (par inhalation) DIE	MPOC
Calcium-Vit D 500 mg/400 UI	1 co BID	Ostéoporose
Alendronate	70 mg par semaine	Ostéoporose
Aspirine 80 mg	1 co DIE	Prévention cardiovasculaire
Névirapine 200 mg	1 co BID	Infection VIH
TDF + emtricitabine 300 mg/200 mg	1 co DIE	Infection VIH

Légende: TDF = ténofovir disoproxil fumarate; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique

les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en Amérique du Nord et en Europe est comprise entre 4,7 % et 9,7 %.

Le VIH est parfois associé à une atteinte de la fonction rénale par infection directe de l'épithélium rénal. Parmi l'arsenal des antirétroviraux (ARV), le ténofovir est

reconnu pour causer chez certains patients une atteinte de l'épithélium du tubule proximal du néphron. Des cas d'insuffisance rénale chronique et de réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) ont été rapportés². Il est intéressant de noter que le patient a un traitement pour son ostéoporose. Une baisse de la densité minérale osseuse conduisant à une ostéopénie peut être secondaire à la perte de phosphates urinaires induite par le ténofovir. Les pharmaciens souhaitant approfondir cette question peuvent se référer à un outil mis au point par des pharmaciens canadiens pour prévenir l'ostéoporose chez les PVVIH (<http://hivclinic.ca/downloads/Bone%20Disease%20PC%20for%20Web%202017.pdf>.)

Le pharmacien joue un rôle essentiel dans l'ajustement des doses et des posologies lors d'une insuffisance rénale. L'utilisation de la formule de Cockcroft-Gault (clairance de la créatinine – ClCr), et celle pour le débit de fixation glomérulaire estimée (DFGe), basé sur la formule CKD-EPI, sont toutes deux recommandées par les lignes directrices américaines pour l'ajustement des doses d'antirétroviraux². Lors de l'ajustement de la posologie, le pharmacien porte un jugement sur le contexte dans

S Monsieur V. revient de sa consultation annuelle avec son médecin assurant le suivi de son infection VIH. En raison du développement de son insuffisance rénale chronique, le médecin décide de remplacer le Truvada^{MD} par du Kivexa^{MD} (abacavir 600 mg – lamivudine 300 mg).

O

- Homme, 78 ans, ClCr = 28 mL/min
- Infection VIH sous contrôle (charge virale indétectable, CD4+ = 236 cellules / μ L)
- HLA-B*5701 négatif

A

- Selon la clairance du patient, la dose de lamivudine est trop élevée dans l'association du Kivexa^{MD} : ajustement nécessaire
- Abacavir : aucun ajustement nécessaire à la fonction rénale
- Névirapine : aucun ajustement nécessaire à la fonction rénale

Choix de traitement optimal quant à l'association d'INTI selon les lignes directrices québécoises⁵. Le choix du médicament est adéquat, mais la dose de lamivudine est trop élevée. Il faut réduire la dose en fonction de la clairance rénale du patient (150 mg J1 puis 100 mg die). La formulation combinée ne peut donc pas être servie telle quelle.

P

- Ajustement loi 41 pour la sécurité du patient
- Contacter le prescripteur pour faire confirmer l'ajustement de dose
- Conseil lors de la dispensation de la nouvelle association d'ARV
- Assurer le suivi après 7 jours pour la tolérance et l'adhésion
- Après 2 à 8 semaines, faire un suivi de la charge virale pour vérifier l'efficacité virologique de la nouvelle association

II

Ajustements des doses des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques
(et des coformulations qui en contiennent) en fonction de la clairance de la créatinine

Médicament et posologie recommandée	Ajustement posologique nécessaire			
Abacavir 300 mg BID ou 600 mg DIE	Aucun ajustement nécessaire. Cependant, la dose unique de 600 mg DIE n’a pas été étudiée chez les patients atteints d’IRC. Préférer 300 mg BID.			
	Disponible en comprimés de 300 mg et solution orale 20 mg/mL			
Lamivudine 150 mg BID ou 300 mg DIE	ClCr 30-49 mL/min 150 mg q24h	ClCr 15-29 mL/min 150 mg x 1 dose, puis 100mg q24h	ClCr 5-14 mL/min 150 mg x 1 dose, puis 50 mg q24h	Si ClCr < 5 mL/min ou hémodialyse 50mg x 1 dose, puis 25mg q24h*
	Disponible en comprimés de 300 mg, 150 mg, 100 mg et en solution orale 10 mg/mL			
Ténofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg DIE	ClCr 30-49 mL/min 300 mg q48h	ClCr 10-29 mL/min 300 mg 2 fois par semaine	ClCr < 10 mL/min non hémodialysé Aucun ajustement disponible	Si hémodialyse 300 mg q7j*
	Disponible en comprimés de 300 mg			
Zidovudine 300 mg BID q12h	Aucun ajustement si ClCr ≥ 15 mL/min		ClCr < 15 mL/min ou si hémodialyse 100 mg TID ou 300 mg DIE*	
	Disponible en capsules de 100 mg ou en solution orale de 10 mg/mL			
ARV coformulés				
Abacavir + Lamivudine Kivexa ^{MD}	Non recommandé si ClCr < 50 mL/min**			
Abacavir + dolutégravir + lamivudine Triumeq ^{MD}	Non recommandé si ClCr < 50 mL/min**			
Efavirenz + TDF + Emtricitabine Atripla ^{MD}	Non recommandé si ClCr < 50 mL/min**			
Elvitégravir + Cobicistat + TAF + Emtricitabine Genvoya ^{MD}	Non recommandé si ClCr < 30 mL/min			
Elvitegravir + Cobicistat + TDF + Emtricitabine Stribild ^{MD}	Ne devrait pas être débuté si ClCr < 70 mL/min Cesser et remplacer si ClCr diminue sous 50 mL/min			
Rilpivirine + TAF + Emtricitabine Odefsey ^{MD}	Non recommandé si ClCr < 30 mL/min**			
Rilpivirine + TDF + Emtricitabine Complera ^{MD}	Non recommandé si ClCr < 50 mL/min**			
TDF + Emtricitabine Truvada ^{MD}	ClCr entre 30 et 49 mL/min: 1 comprimé q48h ClCr < 30 mL/min: Voir note **			
TAF + Emtricitabine Descovy ^{MD}	Non recommandé si ClCr < 30 mL/min ou hémodialyse**			
* Les jours d’hémodialyse, administrer la dose après la séance d’hémodialyse. ** Donner les agents séparément et les ajuster selon les recommandations. Si la coformulation contient de l’emtricitabine, remplacer cette dernière par de la lamivudine.				

lequel il a lieu. L'insuffisance rénale est-elle aiguë ou chronique? Quels sont les bénéfices ou les risques attendus à la suite d'une réduction de la dose? Notre patient est-il insuffisant rénal chronique depuis plusieurs années? Le patient est-il âgé? L'objectif est-il de réduire le risque d'apparition d'un effet indésirable avec la médication (troubles digestifs, toxicité hématologique)? Cela doit être mis en balance avec le risque d'une perte de contrôle de l'infection VIH. Le jugement clinique est alors important. Par exemple, même si la dose de lamivudine recommandée pour les patients hémodialysés est de 25 mg par jour, les cliniciens rompus au traitement du VIH utiliseront souvent plutôt la dose de 50 mg parce que c'est la plus petite dose qui puisse être administrée avec les comprimés (un demi de 100 mg). Ils reconnaissent ainsi que la lamivudine est un médicament peu toxique et que le risque d'accumulation ne dépasse pas celui des oublis et des erreurs de dosage lorsque la médication doit être prise sous forme liquide.

Parmi les ARV, ce sont principalement les inhibiteurs nucléotidiques et nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) qui nécessitent des ajustements en fonction de la clairance rénale³⁻⁵. Les autres classes (inhibiteurs de la protéase, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et inhibiteurs de l'intégrase) ne nécessitent pas de tels ajustements, car leur élimination est principalement hépatique. Le maraviroc (antagoniste du récepteur CCR5) nécessite un ajustement si la ClCr est inférieure à 30 mL/min ou en hémodialyse et selon son association avec de puissants inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4. En effet, si les concentrations plasmatiques sont trop élevées à la suite d'une réduction de la vitesse d'élimination du maraviroc, ces patients seront plus à risque d'événements cardiovasculaires indésirables liés à l'hypotension orthostatique pouvant survenir⁶.

Voici les ajustements proposés pour les INTI d'usage courant :

- L'abacavir est métabolisé par l'alcool déshydrogénase, puis par glucuroconjugaison; aucun ajustement à la fonction rénale n'est nécessaire. Pour rappel, le médicament est à éviter chez les patients positifs pour l'allèle HLA-B*5701, en raison de réactions d'hypersensibilité.
- L'emtricitabine est éliminée à 86 % par excrétion rénale; ajustement nécessaire. Cependant, il n'existe pas de formes commerciales disponibles pour de tels ajustements. Par conséquent, lorsque la ClCr est inférieure à 50 mL/min, on la remplace par la lamivudine, dont les propriétés sont équivalentes.
- La lamivudine est éliminée à 70 % par excrétion rénale; ajustement nécessaire.
- Le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) est éliminé par excrétion rénale; ajustement nécessaire. De plus, le TDF est néphrotoxique et peut favoriser l'apparition

d'une tubulopathie rénale. En cas de ClCr inférieure à 50 mL/min, on préfère généralement changer d'INTI plutôt que de poursuivre le TDF.

- Le ténofovir alafénamide (TAF) est métabolisé par la cathepsine A et est également un substrat de la P-gp; aucun ajustement n'est proposé pour le moment, mais la monographie indique une contre-indication si la ClCr est inférieure à 30 mL/min.

Le TDF et le TAF sont tous deux des promédicaments du ténofovir. Le TDF est converti dans sa forme active dans la circulation sanguine avant d'entrer dans les cellules pour produire son effet antirétroviral. Le TAF, lui, est largement distribué dans les lymphocytes et les macrophages. En comparaison avec le TDF, les concentrations plasmatiques du TAF sont 90 % inférieures, alors que les concentrations intracellulaires sont 20 fois plus élevées. La toxicité systémique est donc moindre pour le TAF⁷.

Le **tableau II** reprend les ajustements posologiques nécessaires en cas d'insuffisance rénale pour les ARV recommandés en pratique clinique.

On peut noter que, dans le cas présenté, la dose de Truvada^{MD} n'était pas ajustée à la fonction rénale du patient; devant une telle dégradation de la fonction rénale, il aurait été pertinent de changer d'INTI depuis longtemps.

Le choix de changer pour l'association abacavir + lamivudine est cohérent vu l'atteinte rénale. Il aurait été possible de changer pour la nouvelle association TAF + emtricitabine si ClCr > 30 mL/min. Les autres INTI ne sont plus recommandés en raison de leur toxicité⁵.

Néanmoins, la nouvelle ordonnance de Kivexa^{MD} ne peut être servie à la posologie prescrite. Après discussion avec le patient, il est décidé de séparer les deux molécules afin d'en ajuster la dose. Ainsi le patient recevra l'abacavir à la dose de 300 mg BID et la lamivudine à la dose de 150 mg le premier jour, puis 100 mg DIE par la suite. L'ajustement a été fait selon la loi 41 (sécurité du patient) et le prescripteur a été contacté par la suite pour l'informer du changement de dosage. Le prescripteur confirme le changement. Un suivi de la charge virale est recommandé après deux à huit semaines en cas de modification du traitement pour en vérifier l'efficacité virologique⁵.

Pour information, il existe un service de consultation téléphonique sur le VIH/sida à l'intention des professionnels de la santé, offert par le Centre universitaire de santé McGill, pour toutes les questions concernant le VIH et son traitement (http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/itss/index.php?id=52,108,0,0,1,0).

Acte facturable

Ajustement loi 41. Modifier la dose d'un médicament prescrit afin d'assurer la sécurité du patient.

Opinion pharmaceutique

Bonjour Docteur,

Tel que discuté par téléphone, la dose de lamivudine (300 mg) dans le Kivexa^{MD} est trop élevée pour la clairance rénale du patient. Aussi, nous avons séparé les deux molécules de façon à ajuster la dose de lamivudine à 150 mg J1 puis 100 mg die. Le traitement par névirapine et abacavir sera poursuivi à la dose usuelle. Un suivi de la charge virale est recommandé entre deux et huit semaines après la modification afin d'en vérifier l'efficacité virologique.

En toute collaboration,

Le pharmacien

Références

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

1. Santé Canada. Le VIH et le sida au Canada – Rapport de surveillance en date du 31 décembre 2014 [Internet]. 2015 nov. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/vih-et-sida-canada-rapport-surveillance-31-decembre-2014.html>
2. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et coll. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 1st nov 2014; 59(9): e96 138.
3. **Guide thérapeutique VIH/VHC [Internet]. Guide des antirétroviraux. [Cité le 6 août 2017.]** <http://www.guidetherapeutiquevih.com/guide-antiretroviraux.asp>
4. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. [Internet]. 2017 [Cité le 6 août 2017.]** <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>
5. Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH - Guide pour les professionnels de la santé du Québec [Internet]. 2016 oct [Cité le 8 juillet 2017.] Report N° 16 337 01W. <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000733/>
6. Monographie Celsentri^{MD} - Maraviroc - RxTx (eCPS) [Internet]. 2017. <https://www.e-therapeutics.ca>
7. Gibson AK, Shah BM, Nambiar PH, Schafer JJ. Tenofovir Alafenamide: A Review of Its Use in the Treatment of HIV-1 Infection. Ann Pharmacother. Nov 2016; 50(11): 942 52.

1. Parmi les associations d'antirétroviraux indiquées dans le VIH, laquelle ne nécessite aucun ajustement tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min ?

- A. Atripla^{MD}
- B. Odefsey^{MD}
- C. Complera^{MD}
- D. Stribild^{MD}
- E. Truvada^{MD}

Texte rédigé par **Qian Du**, Pharm. D., M. Sc., Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Révision scientifique : Julie Martineau, B. Pharm., DESS en pharmacie communautaire, Pharmacie Julie Martineau et Josée Riberdy inc., et Nancy Desmarais, B. Pharm., DESS en pharmacie communautaire, Pharmacie Jean-François Martel, Nancy Desmarais et Maude Tremblay inc.

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

Texte original soumis le 20 mars 2017.

Texte final remis le 20 septembre 2017.

Cette chronique sensibilise les pharmaciens à l'autotraitement et aux médicaments de vente libre. Elle vise à favoriser une meilleure compréhension des pathologies sujettes à l'automédication et optimiser la relation pharmacien-patient.

Responsables de cette chronique :

 **Nancy Desmarais, B. Pharm.**
 **Julie Martineau, B. Pharm.**

Mélatonine : efficacité, innocuité et utilisation chez les populations spéciales

Introduction

La mélatonine est une hormone endogène produite par la glande pinéale¹. Elle est fortement régulée par le cycle circadien de l'être humain et sa sécrétion dépend de la condition lumineuse de l'environnement. En effet, on l'appelle aussi hormone de la noirceur, car sa sécrétion est beaucoup plus forte lors des conditions nocturnes. Cette hormone a aussi des propriétés antioxydantes pour combattre les radicaux libres, et on croit qu'elle possède aussi une action immunomodulatrice. De plus, d'autres

Objectifs d'apprentissage



1. Connaître les données appuyant l'utilisation de la mélatonine.
2. Connaître les effets secondaires de la mélatonine et les plus importantes interactions médicamenteuses avec celle-ci.
3. Connaître les données d'innocuité de la mélatonine chez les populations spéciales.



**Présentation
du cas clinique
1/2**

Madame Y.O., cliente régulière de la pharmacie, vous demande en consultation. Elle partira pour un voyage prochainement en Asie et doit prendre un vol de 13 heures. Elle vous demande si la mélatonine peut l'aider pour faciliter le syndrome du décalage horaire; c'est son voisin qui lui avait parlé de ce produit. Étant un bon pharmacien, vous regardez dans le dossier de Mme Y.O. Parmi les médicaments qu'elle prend, vous trouvez du létrozole 2,5 mg po die...

découvertes font croire que la mélatonine a un rôle à jouer dans les systèmes reproducteurs, psychiatrique et neurologique. La mélatonine est donc une hormone multifonctionnelle et vitale dans la régulation de notre système endocrinien².

Si, dans le passé, on isolait la mélatonine à partir des glandes pinéales des animaux, la plupart des suppléments sur le marché sont maintenant synthétisés³. Au Québec, la mélatonine est un supplément populaire fabriqué par plusieurs compagnies. On la trouve dans les concentrations de 1, 2, 3, 5, 6 et 10 mg. De plus, la mélatonine existe sous plusieurs formes pharmaceutiques, dont le comprimé – comprimé à dissolution rapide, comprimé sublingual, comprimé à longue action – et la capsule⁴.

Au Canada, la mélatonine est considérée comme un produit de santé naturel homologué depuis 2005. On permet son utilisation en vente libre dans deux indications : le décalage horaire et les troubles du sommeil⁵.

Cet article vise à réviser les indications approuvées de la mélatonine ainsi que les évidences derrière ces indications afin de mieux guider les pharmaciens lorsqu'un patient demande un conseil sur ce produit. Il sera également question des effets indésirables et des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette hormone. Finalement, l'article abordera son utilisation chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent et les enfants.

Trouble du sommeil

La mélatonine induit un signal favorisant la venue du sommeil et la diminution de la température corporelle. De façon plus spécifique, cela se fait à partir de l'hypothalamus. Dans cette partie du cerveau, on retrouve le noyau suprachiasmatique à l'hypothalamus antérieur qui produit des signaux régulant le rythme circadien. Ce petit noyau présente des récepteurs spécifiques pour la mélatonine. Les études sur les animaux suggèrent que, lorsque ces récepteurs sont liés à la mélatonine, les décharges neuronales du noyau suprachiasmatique sont inhibées. Le corps deviendrait plus

somnolent et sa température corporelle diminuerait aussi. De cette façon, on présume que la mélatonine amènerait son effet sur le sommeil⁶.

Plusieurs méta-analyses et revues systématiques ont étudié l'effet de la mélatonine sur l'amélioration du sommeil.

Dans la population adulte générale, la mélatonine a démontré une diminution significative de la latence d'endormissement (le temps nécessaire pour tomber en sommeil) d'environ 7 à 20 minutes, dépendamment de l'article cité⁷⁻¹¹. Pour ce qui est du temps de sommeil total, les données sont conflictuelles. Certains articles rapportent que le temps de sommeil total dans la nuit est augmenté de façon significative ainsi que la qualité du sommeil, et d'autres indiquent que ce n'est pas le cas. En somme, les bénéfices sur le temps de sommeil, tels que montrés par les études positives, sont moins d'un quart d'heure⁷⁻¹¹.

Des méta-analyses ont rapporté que, chez les patients qui souffrent de démence et chez les patients gériatriques, la mélatonine procure un bénéfice dans la latence d'endormissement et le temps de sommeil¹². Des études comparatives suggèrent que ce bénéfice est plus grand chez les groupes de personnes qui sont dépendantes des benzodiazépines et celles qui sécrètent un niveau moindre de mélatonine durant le sommeil¹³.

En résumé, la littérature actuelle indique que la mélatonine semble avoir un bénéfice modeste sur la latence d'endormissement. En général, les études confirment que la mélatonine serait plus efficace dans les troubles du sommeil reliés à la difficulté à s'endormir. Toutefois, les données disponibles sont conflictuelles par rapport aux bénéfices quant au temps de sommeil total et à la qualité du sommeil. En conséquence, cette molécule serait probablement moins efficace dans le maintien du sommeil⁷⁻⁹.

La dose physiologique de la mélatonine correspond à une dose de 0,1 à 0,3 mg au coucher^{14,33}. Dans les troubles du sommeil, les doses de mélatonine sont très variables d'une étude à une autre, pouvant aller de 0,3 mg jusqu'à 10 mg par jour. Il est à noter que la plupart des études ont étudié la mélatonine sous forme à libération immédiate. De plus, l'effet somnolent de la mélatonine semble être dose-dépendant, mais la dose optimale dans les troubles du sommeil reste à être déterminée^{14,15}. Ainsi, il serait prudent de débuter avec une petite dose à augmenter si inefficace, l'objectif étant de trouver la dose minimale efficace.

Il est important de se poser des questions sur le type de trouble de sommeil dont souffre le patient, car la mélatonine serait probablement inefficace dans les troubles du maintien du sommeil. On devrait aussi privilégier la forme à libération immédiate afin d'obtenir un effet rapide et en ayant un pic d'action au moment de l'endormissement.

L'effet somnolent de la mélatonine à libération immédiate survient habituellement 30 minutes après l'administration de la mélatonine et perdure pendant environ une heure¹⁶. Une étude pharmacocinétique a noté un temps médian jusqu'à la concentration plasmatique maximale (Tmax) d'environ 50 minutes pour la formulation à libération immédiate et de 1,3 à 1,5 heure pour la formulation à libération prolongée³³. Il est important de ne pas conseiller au patient de la prendre juste avant de se coucher, car le délai d'action risque d'être plus long qu'attendu. Lors de votre conseil, il faut aviser les patients de ne pas conduire ou de faire un travail qui demande de la vigilance dans les quatre heures suivant l'administration en raison de l'effet somnolent résiduel¹⁶. Ce délai devrait être plus long si le patient désire prendre la formulation à libération prolongée.

Décalage horaire

Le décalage horaire est un syndrome relié à la traversée de plusieurs fuseaux horaires. Les symptômes les plus communs du décalage horaire sont la perturbation du sommeil, la fatigue diurne, les symptômes gastro-intestinaux et le malaise généralisé¹⁷.

Le mécanisme d'action de la mélatonine dans le décalage horaire est similaire à celui impliqué dans les troubles du sommeil. L'administration d'une dose exogène de la mélatonine induit le signal de sommeil au corps humain. Ainsi, chez une personne qui doit traverser plusieurs fuseaux horaires, l'administration de la mélatonine selon les heures de sommeil de la zone destinée aiderait le corps à faire une synchronisation du rythme circadien plus rapidement et à mieux se reposer¹⁷.

Plusieurs études ont examiné l'utilisation de la mélatonine dans le décalage horaire. Une des premières études randomisées contrôlées en 1986 sur cette indication avait une cohorte de 17 patients. Ces personnes en santé devaient voyager de Londres jusqu'à San Francisco, soit huit fuseaux horaires. On a noté que le groupe de patients (n=8) prenant la mélatonine 5 mg une fois par jour à 18 h à l'heure de la destination trois jours avant le début du voyage avait significativement moins de symptômes de décalage horaire que le groupe prenant le placebo¹⁸. À la suite de la publication de cette étude, plusieurs autres se sont penchées sur cette question. Une méta-analyse effectuée à partir de 11 études confirme que la mélatonine est efficace pour cette indication¹⁹. Le groupe Cochrane a également fait une revue systématique de cette question en 2002 avec 10 études randomisées contrôlées, incluant un total de 975 patients. Parmi ces 10 études, huit ont montré que la mélatonine est efficace pour diminuer les symptômes de décalage horaire avec un nombre de patients à traiter de deux patients²⁰.

Selon cette revue systématique, il serait important de prendre la mélatonine vers l'heure du coucher de la zone destinée lorsque le voyage est commencé, car la prise

I Posologie recommandée de la mélatonine^{14-16,20,33}

Trouble du sommeil	Décalage horaire
0,3 mg à 10 mg 1 fois par jour 30 minutes avant l'heure du coucher	0,5 et 5 mg 1 fois par jour à l'heure du coucher de la destination

tôt de mélatonine causerait de la somnolence et pourrait perturber les activités du patient. Une forme posologique à libération rapide serait plus efficace avec les doses qui varient entre 0,5 et 5 mg une fois par jour²⁰. Comme dans les troubles du sommeil, la dose optimale n'est pas encore établie. On pourrait alors conseiller les patients de commencer par des doses plus petites afin de minimiser les effets indésirables.

Vous trouverez au **tableau I** la posologie de la mélatonine pour les deux indications officielles.

Un mot sur les indications non officielles de la mélatonine

Comme plusieurs autres produits, la mélatonine a été étudiée pour plusieurs indications pour lesquelles son usage est moins connu, dont le traitement du cancer, la diminution de la tension artérielle, le soulagement du syndrome du côlon irritable, le traitement de la colite ulcéreuse, le traitement de certains symptômes de la démence, le traitement de l'anxiété, le soulagement de l'acouphène, etc.^{16,21}.

Pour certaines de ces indications, la mélatonine a démontré un résultat positif par rapport au placebo. Néanmoins, la mélatonine n'est pas le premier choix dans toutes ces indications. Si le pharmacien reçoit une ordonnance de mélatonine pour des indications non approuvées, il est important de bien appuyer cette utilisation par les données probantes, d'éviter les interactions médicamenteuses et d'assurer un bon suivi de l'innocuité.

Effets indésirables

La mélatonine est en général bien tolérée¹⁷. Les effets indésirables les plus communs sont la somnolence diurne, les céphalées, les cauchemars, le vertige et les effets secondaires gastro-intestinaux⁵. Certains effets indésirables plus rares et potentiellement plus graves ont déjà été rapportés telles l'anxiété, l'irritabilité, la convulsion, l'hypotension, l'augmentation des enzymes hépatiques, la confusion, la douleur abdominale et l'exacerbation de la dysphorie chez les patients dépressifs. Cependant, le lien entre ces effets indésirables et la mélatonine n'est pas clairement établi^{16,22}.

II Interactions potentielles de la mélatonine^{16,21,31,32}

Interactions pharmacocinétiques	Interactions pharmacodynamiques
Substrat CYP 1A2	Dépression du système nerveux central
Substrat CYP 2C19	Effet immunomodulateur
	Effet antioxydant
	Effet modulateur sur l'œstrogène et l'hormone folliculo-stimulante
	Réduction du temps de prothrombine
	Perturbation du métabolisme du glucose

Néanmoins, la mélatonine reste une molécule qui a un profil d'innocuité favorable comparativement à d'autres agents contre l'insomnie et une utilisation à court terme semble peu inquiétante.

Interactions

La mélatonine est métabolisée majoritairement par le cytochrome P450 2C19 et 1A2, les médicaments inhibiteurs du cytochrome 2C19 et 1A2 peuvent augmenter la concentration sérique de la mélatonine et par conséquent augmenter son effet thérapeutique et ses effets indésirables. Par précaution, le pharmacien devrait assurer un suivi plus étroit lorsque la mélatonine est employée avec des médicaments métabolisés par les cytochromes 2C19 et le 1A2, par exemple l'olanzapine, la clozapine et le clopidogrel²¹.

De façon pharmacodynamique, puisque la mélatonine exerce un effet dépressif sur le système nerveux central, l'utilisation en concomitance avec d'autres substances dépressives telles que les benzodiazépines peut provoquer des effets additionnels de somnolence. Certaines données nous indiquent aussi que la mélatonine peut augmenter le risque de convulsions²¹. Cependant, le lien n'est pas clairement établi et plusieurs études se sont même penchées sur l'utilisation de la mélatonine dans l'épilepsie³¹. Même si l'efficacité n'est pas prouvée dans la revue Cochrane, ce médicament serait probablement sécuritaire chez les patients épileptiques³¹.

L'effet hypotensif de la mélatonine doit aussi être pris en considération lors de l'administration concomitante avec des antihypertenseurs. Le pharmacien devrait conseiller le patient de s'assurer d'une surveillance plus étroite de la tension artérielle.



**Présentation
du cas clinique
2/2**

Sachant que le létrozole est utilisé pour traiter un cancer du sein hormonodépendant, vous constatez que la mélatonine n'est pas le meilleur produit pour Mme Y.O. à cause d'un effet hormonomodulateur avec ce produit naturel. Vous expliquez la situation à votre patiente et vous lui conseillez des mesures non pharmacologiques pour mieux vivre le décalage horaire. Satisfaite, Mme Y.O. vous remercie pour votre bon conseil et votre vigilance.

De plus, un effet possible de la perturbation de la métabolisation du glucose par la mélatonine nous indique qu'il faut utiliser ce produit avec précaution chez les patients diabétiques.

Comme mentionné plus haut, la mélatonine exerce également un effet immuno-modulateur. Chez les patients qui suivent des thérapies immunosuppressives pour les maladies auto-immunes ou pour les transplantations d'organe, on devrait éviter ce produit pour ne pas nuire à l'efficacité du traitement²¹.

L'effet antioxydant de la mélatonine peut être nuisible lors de certaines chimiothérapies qui requièrent un mécanisme oxydatif des radicaux libres comme les agents alkylants. Même si l'évidence derrière cette recommandation est faible, le bénéfice est probablement moins grand que le risque^{16,22}. De plus, la mélatonine pourrait avoir un effet modulateur sur l'estrogène et l'hormone folliculo-stimulante. En conséquence, on devrait l'éviter chez les patients avec certains cancers hormonosensibles³².

Finalement, la mélatonine peut réduire le temps prothrombotique et ainsi augmenter le risque de saigner. La prudence devrait être de mise lors de la prise concomitante d'antiplaquettaires et d'anticoagulants²¹.

Vous trouverez au **tableau II** un résumé des interactions potentielles de la mélatonine.

Populations spéciales

Grossesse et allaitement

La mélatonine est une hormone qui est synthétisée par le corps humain de façon endogène. Toutefois, si elle est prise de façon exogène comme un supplément chez les femmes enceintes ou des femmes qui allaitent, il faut regarder les données disponibles pour évaluer son innocuité.

L'exposition à la mélatonine durant la grossesse n'est pas associée à des effets tératogènes chez les animaux, mais les études humaines sont limitées²⁵. Une étude qui se terminera en 2018 vise à montrer si la mélatonine exogène prise par la mère peut avoir

Conseils aux patients

- Trouble du sommeil : prendre un comprimé une fois par jour 30 minutes avant l'heure du coucher;
 - Décalage horaire : prendre un comprimé à l'heure du coucher de la zone destinataire;
 - Ne pas faire un travail qui demande de la vigilance 4 heures après avoir pris ce médicament (conduire, manœuvrer de la machinerie, etc.);
 - Consulter un médecin si vous utilisez ce produit pendant plus de 4 semaines;
 - La mélatonine est bien tolérée en général, les effets indésirables communs sont la somnolence diurne, les céphalées, les nausées, le vertige et les symptômes gastro-intestinaux.
-

un effet neuroprotecteur chez l'enfant, mais aucune donnée n'est disponible à l'heure actuelle²⁶. Le résultat de cette étude pourrait nous donner plus d'indices sur l'innocuité de la mélatonine exogène. En attendant, il y a des inquiétudes théoriques des conséquences de la perturbation du cycle circadien chez l'enfant qui peut provoquer d'autres problèmes de santé, donc par précaution, on devrait essayer d'éviter la mélatonine durant la grossesse²⁵⁻²⁷. Un traitement pharmacologique dont l'efficacité et l'innocuité sont bien prouvées et documentées demeure le premier choix.

La mélatonine exogène est sécrétée dans le lait maternel²⁸, mais les données sur la concentration de la mélatonine dans le lait et la santé de l'enfant restent mal définies avec peu de données spécifiques^{28,29}. Une théorie suggère que la mélatonine dans le lait pourrait influencer le cycle circadien de l'enfant²⁵. Si l'utilisation de la mélatonine est envisagée, afin de limiter l'exposition du bébé, il serait mieux d'utiliser la forme à libération immédiate après l'allaitement qui précède la plus longue période sans boire²⁹.

Chez les enfants

Santé Canada a fait une revue extensive de l'innocuité de la mélatonine chez la population pédiatrique en 2016³⁰. Officiellement, la mélatonine n'est pas homologuée chez les enfants de 11 ans ou moins. Certaines données limitées ont montré un bénéfice lors d'une utilisation d'une durée de moins de quatre mois chez les enfants dans les troubles du sommeil. Les effets indésirables les plus communs de la mélatonine chez les enfants sont la somnolence, la fatigue, les comportements agressifs, les rêves anormaux et les céphalées. Certains enfants ont aussi présenté des effets secondaires plus graves tels l'anxiété, les troubles de panique, les hallucinations et les convulsions. Tout comme chez la population générale, aucun lien clair n'a pu être établi entre la méla-

nine et les effets secondaires graves. Toutefois, les données sur les conséquences à court terme et à long terme sur le développement psychologique et la croissance des enfants demeurent incomplètes³⁰. Vu les données limitées, il est important de ne pas recommander la mélatonine sans avis médical chez la population pédiatrique.

Conclusion

En conclusion, la mélatonine est un produit naturel synthétique qui a un bon profil d'innocuité lors d'une utilisation à court terme chez l'adulte. Plusieurs utilisations sont possibles avec cette molécule, mais de façon officielle et la plupart du temps, elle est utilisée pour les troubles du sommeil et le décalage horaire. Chez les populations spéciales telles que les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et les femmes qui allaitent, l'utilisation de la mélatonine n'est pas recommandée sans avis médical, car il existe d'autres choix avec plus d'expérience et de données cliniques. Lors de la recommandation de ce produit, il faut se rappeler que la mélatonine a aussi plusieurs interactions potentielles avec les médicaments d'ordonnance. Le pharmacien doit jouer un rôle important dans la gestion et la surveillance de ce produit naturel. ■

Références

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

1. *Martindale: The Complete Drug Reference. Melatonin. Dans: Lexicomp Online. [En ligne. Page consultée le 1^{er} janvier 2017.] <http://online.lexi.com>*
2. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(Suppl 5): 19-39.
3. *Drugs.com. Melatonin. [En ligne. Page consultée le 14 décembre 2016.] <https://www.drugs.com/melatonin.html>*
4. Rx Vigilance. Mélatonine. Repentigny, Québec; décembre 2016.
5. **Health Canada. Monograph: Melatonin - Oral. [En ligne. Page consultée le 14 décembre 2016.] <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/monoReq.do?id=136>**
6. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trahkt I, et coll. Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action. *Int J Neurosci* 2009; 119(6): 821-46.
7. van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* 2010; 33(12): 1605-14.
8. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et coll. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005; 20(12): 1151-8.
9. Ferracioli-Oda EI, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One* 2013; 8(5): e63773.
10. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, et coll. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2005; 9(1): 41-50.

11. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et coll. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006; 332(7538): 385-93.
12. Xu J, Wang LL, Dammer EB, et coll. Melatonin for sleep disorders and cognition in dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2015; 30(5): 439-47.
13. Olde Rikkert MG, Rigaud AS. Melatonin in elderly patients with insomnia. A systematic review. *Z Gerontol Geriatr* 2001; 34(6): 491-7.
14. Wurtman R. Physiology and clinical use of melatonin. *UpToDate*. [En ligne. Page consultée le 4 janvier 2017.]
15. Zhdanova IV. Melatonin and human sleep. Dans: Lader MH, Cardinali DP, Pandi-Perumal SR, eds. *Sleep and Sleep Disorders: A Neuropsychopharmacological Approach*. New York: Springer Science & Business Media. 2009: 109.
16. Natural Products Database. Melatonin. Dans: Lexicomp Online. [En ligne. Page consultée le 1^{er} janvier 2017.] <http://online.lexi.com>
17. Herxheimer A, Fellow E. Jet lag. *BMJ Clin Evid*; 2014: 2303.
18. Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. *BMJ* 1986; 292(6529): 1170. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006102>
19. Tortorolo F, Farren F, Rada G. Is melatonin useful for jet lag? *Medwave* 2015; 15(Suppl 3): e6343. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006102>
20. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD001520.
21. Natural Medicines Comprehensive Database. Melatonin. [En ligne. Page consultée le 1^{er} janvier 2017.] <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/PrintVersion.aspx?id=940&>
22. D'Andrea GM. Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(5): 319-21.
23. Drugdex. Melatonin. Dans: Micromedex. [En ligne. Page consultée le 1^{er} janvier 2017.] <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>
24. Choy M, Salbu RL. Jet Lag - Current and Potential Therapies. *P T*. 2011; 36(4): 221-224, 231.
25. Ginefri L, Ferreira E. Produits de santé naturels. Dans: Ferreira E, Martin B, Morin C, eds. *Grossesse et allaitement - Guide thérapeutique*. Montréal: Éditions du CHU Sainte-Justine. 2013: 169-70.
26. Clinicaltrials.gov. Therapeutic Effects of Maternal Melatonin Administration on Brain Injury and White Matter Disease (PREMELIP). [En ligne. Page consultée le 14 décembre 2016.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02395783?term=PREMELIP&rank=1>
27. Centre IMAGE: Capsules d'information. La mélatonine durant la grossesse. [En ligne. Page consultée le 14 décembre 2016.] <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Centre-IMAGE/Capsule-d-information>
28. Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation. Melatonin. Dans: Lexicomp Online. [En ligne. Page consultée le 1^{er} janvier 2017.] <http://online.lexi.com>
29. Centre IMAGE: Capsules d'information. La mélatonine durant l'allaitement. [En ligne. Page

consultée le 14 décembre 2016.] <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Centre-IMAGE/Capsule-d-information>

30. Santé Canada. Résumé de l'examen de l'innocuité - MÉLATONINE (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) - Examen de l'innocuité de la mélatonine chez les enfants et les adolescents. [En ligne. Page consultée le 4 janvier 2017.] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/examens-innocuite/resume-examen-innocuite-melatonine-acetyl-methoxytryptamine-examen-innocuite-melatonine-enfants-adolescents.html>
31. Brigo F, Igwe SC, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2016; (8): CD006967.
32. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Melatonin. [En ligne. Page consultée le 14 septembre 2017.] <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/melatonin>
33. Gooneratne NS, Edwards AYZ, Zhou C, et coll. Melatonin pharmacokinetics following two different oral surge-sustained release doses in older adults. J Pineal Res 2012; 52(4): 437-445.



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 9 octobre 2018. Donne 4 UFC.

2. Quelle affirmation est vraie parmi les suivantes ?

- A. La mélatonine est sécuritaire chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent.
- B. La dose physiologique de la mélatonine est entre 0,1 et 0,3 mg.
- C. La mélatonine est très mal tolérée lors d'une courte utilisation.
- D. Les suppléments de mélatonine sur le marché canadien sont de source animale.
- E. La mélatonine est indiquée officiellement pour le traitement de l'anxiété.

3. Parmi les médicaments suivants, lequel n'interagit pas avec la mélatonine ?

- A. Warfarine
- B. Cyclophosphamide
- C. Amlodipine
- D. Tacrolimus
- E. Lévothyroxine

Texte rédigé par **Nicolas Dugré**, Pharm. D., M. Sc., pharmacien, CIUSSS du Nord de l'Île de Montréal

Révision : Josiane Bégin, Pharm. D., M. Sc., pharmacienne, CIUSSS du Nord de l'Île de Montréal

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

Texte original soumis le 28 septembre 2017.

Texte final remis le 30 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.**

Le zona

Résumé

Le zona est une infection virale résultant de la réactivation du virus varicelle-zona, qui se retrouve latent dans le système nerveux des individus ayant été préalablement exposés. Classiquement, en plus du rash se présentant sous la forme de vésicules en amas le long d'un dermatome, le zona implique aussi de la douleur, parfois importante et incapacitante. Les antiviraux, s'ils sont administrés rapidement, constituent la pierre angulaire du traitement, diminuant la douleur et accélérant la guérison. Des analgésiques sont aussi utilisés afin de soulager les patients. Diverses complications peuvent aussi se présenter, la plus fréquente étant la névralgie post-herpétique, une douleur pouvant persister durant des années après l'épisode aigu et pour laquelle différents médicaments peuvent être tentés, comme la capsaïcine, la lidocaïne, les gabapentinoïdes, les antidépresseurs tricycliques et les opioïdes. Enfin, un vaccin contre le zona est disponible depuis quelques années et son administration devrait

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Décrire la pathophysiologie du zona.
2. Déterminer les choix thérapeutiques optimaux dans la prise en charge du zona et des douleurs post-herpétiques.
3. Assurer un suivi approprié chez un patient atteint de zona.

être envisagée chez les patients de plus de 50 ans, vu son efficacité à diminuer le risque d'infection et ses complications.

Généralités

Le zona est une maladie fréquente qui touche de plus en plus de gens. Les pharmaciens sont fréquemment consultés à ce sujet, que ce soit pour un avis sur un rash ou pour des informations concernant le vaccin. L'incidence du zona serait en augmentation, entre autres à cause du vieillissement de la population^{1,2,3}. En effet, l'âge est le plus important facteur de risque. Les individus qui atteignent 85 ans ont 50 % de chances de souffrir d'un zona durant leur vie⁴. Il est actuellement estimé qu'environ un individu sur trois souffrira de zona dans sa vie⁵.

Il est donc important que les pharmaciens soient à l'aise avec cette pathologie et sa prise en charge pour bien orienter leurs patients.

Pathophysiologie

Le zona est causé, comme la varicelle, par le virus varicelle-zona (VVZ), de la famille des *Herpes viridae*^{6,7}. Le VVZ est contagieux et cause la varicelle chez les individus n'ayant jamais été exposés au virus, que ce soit par une infection ou par la vaccination^{1,6}. Une fois dans l'hôte, le virus commence à se répliquer jusqu'à ce qu'une virémie se manifeste, ce qui cause les lésions cutanées diffuses typiques de la varicelle, une maladie très contagieuse, mais généralement autorésolutive^{1,4,6}.

Le virus n'est toutefois pas éliminé complètement de l'hôte. En effet, il s'infiltré dans le système nerveux et se confie, en latence, dans les ganglions sensitifs des racines rachidiennes. Chez certains patients, le virus ne se réactivera pas. Si jamais cela se produit, il se réactivera, mais il sera contenu par un système immunitaire efficace^{1,6}. Malheureusement, pour d'autres moins chanceux, il se réactivera, se répliquera, et migrera le long des terminaisons nerveuses cutanées, entraînant l'inflammation d'un dermatome, soit la région cutanée innervée par cette racine nerveuse. On voit alors apparaître les lésions cutanées caractéristiques du zona^{1,6,7}. Le mécanisme expliquant la réactivation du virus est encore inconnu⁶.

Facteurs de risque

Tel que mentionné précédemment, le facteur de risque principal pour présenter un zona est l'âge. En effet, bien que possible à tout âge, le zona affecte plus fréquemment les patients de plus de 60 ans^{4,6}. Il affecte aussi plus souvent les femmes et les individus caucasiens⁴. La présence d'antécédents familiaux de zona constituerait aussi un facteur de risque⁴. Enfin, toute atteinte du système immunitaire affectant l'activité

lymphocytaire pourrait favoriser la réactivation du virus, causant un zona. Notons par exemple les patients ayant reçu une greffe d'organes ou de cellules souches, ceux utilisant des immunosuppresseurs ou souffrant d'un lymphome, d'une leucémie ou du VIH^{1,4}. Ces patients sont aussi plus à risque de présenter des récurrences de zona. En effet, les récurrences de zona sont assez rares, affectant moins de 5 % des patients immunocompétents, et touchent plus souvent les patients immunosupprimés^{1,6}.

Présentation clinique

Épisode aigu

Bien que le zona soit reconnu pour ses lésions cutanées distinctives, jusqu'à 80 % des patients présentent des symptômes avant l'apparition de celles-ci; c'est le prodrome. En effet, de la douleur, des paresthésies ou une sensation inconfortable précèdent souvent l'apparition des lésions cutanées de quelques jours^{1,4,6}. Ces symptômes peuvent être d'intensité et de fréquence variables, allant d'un simple inconfort intermittent à une douleur constante affectant le sommeil¹. Ils peuvent aussi être accompagnés de céphalée, de fièvre, d'une sensation de malaise ou de photophobie^{1,8}.

L'atteinte cutanée se présente généralement sous la forme d'un rash unilatéral affectant un seul dermatome. Un rash érythémateux maculopapulaire apparaît initialement, puis des vésicules se forment généralement un ou deux jours plus tard^{1,6}. Il peut parfois y avoir quelques lésions périphériques, mais les lésions sont généralement regroupées en amas^{4,6}. Le rash peut affecter n'importe quel dermatome, mais les plus fréquemment atteints sont ceux du dos et du visage^{6,8}. De nouvelles vésicules peuvent apparaître durant trois à cinq jours, puis elles vont croûter^{4,6}. Le tout dure habituellement de sept à dix jours, bien que la guérison complète de la peau prenne quelques semaines^{4,6,8}. Des cicatrices ou encore des régions d'hypo ou d'hyperpigmentation peuvent parfois persister plus longtemps¹. À noter qu'il est possible de souffrir d'un zona en l'absence de lésions cutanées. C'est ce qu'on appelle *zona sine herpette*^{4,6}. Chez les patients immunosupprimés, le zona est souvent plus sévère et dure généralement plus longtemps, des lésions pouvant continuer de se former durant quelques semaines^{6,7}.

Le rash est souvent accompagné d'une douleur, similaire à ce qui peut être observé durant le prodrome. Le patient peut décrire différentes sensations, comme du prurit, des sensations de brûlure, des paresthésies, des dysesthésies ou de l'allodynie^{1,4,6}. On retrouve plus rarement des symptômes systémiques, comme de la fièvre ou de la fatigue¹.

Si le virus se répand dans le nerf trijumeau, plus spécifiquement dans la branche optique, on parle de zona ophtalmique. Cette atteinte peut s'avérer particulièrement grave, peut causer une cécité et nécessite habituellement une consultation immédiate en ophtalmologie^{1,6,7}. La prise en charge particulière de cette forme de zona ne sera pas discutée dans le présent article.

Dans certains cas, le virus réactivé peut se disséminer dans diverses régions du système nerveux. Cela est plus fréquent chez les patients immunosupprimés et peut parfois impliquer une atteinte de divers organes comme le foie, le cerveau ou les poumons, en plus de durer plus longtemps^{4,7,8}. Diverses complications neurologiques et vasculaires sont aussi associées au zona. Parmi celles-ci, notons l'encéphalite, la myélite transverse et la vasculopathie à VVZ. Le zona est aussi associé à une augmentation de l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux dans les mois suivant l'épisode aigu^{7,9}.

Névralgie post-herpétique

Bien que l'épisode aigu de zona guérisse généralement assez vite, de la douleur peut persister ou même apparaître à long terme au site même du zona. C'est ce qu'on appelle « névralgie post-herpétique » ou « douleur postzostérienne ». Elle serait directement causée par des dommages subis aux tissus nerveux durant l'infection aiguë¹⁰. Il n'y a pas de consensus définitif concernant la définition d'une névralgie post-herpétique, mais la présence d'une douleur minimalement intense trois ou quatre mois après l'épisode aigu est souvent utilisée. Il s'agit de la complication la plus fréquente du zona, touchant environ 20 % des patients, et elle peut avoir un impact important sur la qualité de vie des patients^{6,10}. L'intensité et la durée de la douleur sont variables d'un patient à l'autre, pouvant aller d'un léger inconfort pendant quelques mois à une douleur sévère et incapacitante persistant pendant des années^{4,10}. Typiquement, les patients rapportent une sensation de brûlure ou de choc électrique, accompagnée d'allodynie, de dysesthésies ou d'hyperalgésie^{1,8,10}.

Le risque de présenter une névralgie post-herpétique serait plus élevé chez les patients souffrant d'un zona à un âge avancé et chez ceux présentant un zona ou un prodrome sévère (douleur intense, rash sévère, nombreuses lésions cutanées)^{1,4,6,8,11}.

Certains patients peuvent aussi présenter un prurit post-herpétique. Il s'agit d'un concept similaire à celui de la névralgie post-herpétique, mais la sensation n'est pas douloureuse¹.

Diagnostic



Critères d'utilisation des antiviraux dans le traitement du zona chez les patients se présentant dans les 72 heures suivant l'apparition des premières lésions cutanées^{1,4}

Patient de 50 ans ou plus

Douleur modérée ou sévère

Lésions cutanées modérées ou sévères

Atteinte au visage

Présence d'une complication du zona

Patients immunosupprimés

Le diagnostic de zona est principalement clinique, s'appuyant sur les signes et symptômes du patient. Divers examens de laboratoire peuvent toutefois être réalisés pour aider à établir le diagnostic^{6,8}. Notons particulièrement la possibilité de réaliser un test d'amplification des acides nucléiques (PCR) sur des échantillons prélevés directement des lésions. Ce test présente une sensibilité de pratiquement 100 % et une spécificité de 95 % pour détecter l'ADN du VVZ^{4,7,8}. Le diagnostic différentiel inclut entre autres l'herpès simplex et la dermatite de contact¹.

Traitements non pharmacologiques

Peu de mesures non pharmacologiques sont à recommander à un patient atteint d'un zona. Ainsi, les patients devraient être avisés de maintenir le rash propre et sec. Ils devraient aussi éviter des pansements adhésifs afin de limiter le risque d'irritation secondaire. Les lignes directrices de l'Infectious Disease Society of America (IDSA) mentionnent aussi la possibilité pour certains patients d'utiliser des compresses humides stériles afin de réduire l'inconfort¹.

Traitements pharmacologiques

Les antiviraux

Les antiviraux représentent la pierre angulaire du traitement contre le zona et devraient être utilisés d'emblée chez de nombreux patients si ceux-ci se présentent dans les 72 heures suivant l'apparition du rash^{1,4}. Le **tableau I** présente les patients ciblés. L'utilisation d'un antiviral permet une résolution plus rapide des lésions ainsi qu'une diminution de la douleur aiguë^{1,4,12}. Le bénéfice de traiter les patients jeunes et en bonne santé est moins clair. Cependant en raison du peu de risques associés à ces médicaments, il peut être raisonnable de les administrer. Le traitement devrait être



Posologie des antiviraux dans le traitement du zona chez l'adulte^{4,8,16,40,41}

	Acyclovir (Zovirax ^{MD})	Valacyclovir (Valtrex ^{MD})	Famciclovir (Famvir ^{MD})
Posologie habituelle en zona	800 mg PO 5 fois par jour	1000 mg PO toutes les 8 heures	500 mg PO toutes les 8 heures
Si ClCr 25-50 ml/min	800 mg PO 5 fois par jour	1000 mg PO toutes les 12 heures	500 mg PO toutes les 12 heures (Clcr 40-59)
Si ClCr 10-25 ml/min	800 mg PO toutes les 8 heures	1000 mg PO toutes les 24 heures	500 mg PO toutes les 24 heures (Clcr 20-39ml/min)
Si ClCr <10 ml/min	800 mg PO toutes les 12 heures	500 mg PO toutes les 24 heures	250 mg PO toutes les 24 heures (Clcr < 20ml/min)
Hémodialyse	800 mg PO toutes les 12 heures	500 mg PO toutes les 24 heures (administrer en post-hémodialyse les jours de dialyse)	250 mg PO 3 fois par semaine (administrer en post-hémodialyse les jours de dialyse)

instauré le plus rapidement possible. En effet, dans les essais cliniques contrôlés, le traitement était débuté dans les premières 72 heures suivant l'apparition du rash, et on ignore l'effet d'un antiviral administré plus tardivement^{1,4,8,12}. Il est tout de même recommandé de traiter un zona diagnostiqué tardivement si de nouvelles lésions apparaissent encore, s'il s'agit d'un zona compliqué ou si le patient est immunosupprimé^{1,4,8}. La durée de traitement est habituellement de sept jours puisque les données probantes disponibles ne suggèrent pas une supériorité franche avec un traitement plus long^{1,4}. Il apparaît toutefois raisonnable de prolonger le traitement chez les patients présentant toujours de nouvelles lésions ou des complications actives de zona après sept jours de traitement. Dans un tel cas, le patient devrait cependant être réévalué et un suivi rapproché devrait être prévu, préférablement avec un médecin possédant une expertise en zona¹.

Trois antiviraux sont actuellement indiqués dans le traitement du zona : l'acyclovir, le famciclovir et le valacyclovir. Le **tableau II** présente les posologies recommandées de ces différents agents. Bien que l'acyclovir soit le plus ancien et le mieux étudié de ces agents, le valacyclovir et le famciclovir sont maintenant préférés pour plusieurs raisons. En effet, ils ont une meilleure biodisponibilité et occasionnent des concentrations sériques plus stables, en plus de permettre une posologie plus simple

trois fois par jour, contre cinq fois par jour pour l'acyclovir^{4,6}. Certaines données laissent aussi croire que ces deux médicaments pourraient présenter de légers avantages cliniques par rapport à l'acyclovir, comme un délai plus court pour diminuer la douleur aiguë^{13,14}. Un essai randomisé contrôlé a comparé le famciclovir au valacyclovir chez 597 patients atteints d'un zona depuis moins de 72 heures, et aucune différence statistiquement significative n'a été observée¹⁵. Il est à noter que les antiviraux topiques ne sont pas recommandés dans le traitement du zona¹.

Une forme injectable d'acyclovir est utilisée chez les patients souffrant d'un zona et devant être hospitalisés parce qu'ils sont immunosupprimés, qu'ils présentent un zona disséminé, un zona ophtalmique, des complications neurologiques ou tout simplement chez ceux ne pouvant tolérer un traitement oral^{1,4,6,7}. La dose recommandée est de 10 mg/kg IV toutes les huit heures pour un minimum de sept jours, avec la possibilité d'un passage au traitement oral selon l'évolution^{1,6,7}.

Les antiviraux sont généralement bien tolérés. Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et les céphalées. On observe plus rarement des diarrhées et des vomissements. Avec l'acyclovir ou le valacyclovir, des cas d'insuffisance rénale aiguë secondaire à la précipitation d'acyclovir dans les tubules rénaux ont aussi été rapportés. Ainsi, une hydratation adéquate devrait être encouragée^{1,4,12,16}. Enfin, chez des patients immunosupprimés pour lesquels une infection à une souche résistante du VVZ est suspectée ou confirmée, le foscarnet intraveineux peut être utilisé⁴.

Il est important de mentionner que les antiviraux ne semblent pas diminuer le risque de névralgie post-herpétique⁴. En effet, bien que certaines études aient observé des résultats positifs, les données actuellement disponibles sont inconsistantes¹. Une revue Cochrane publiée en 2014 a conclu qu'il existait des preuves de haute qualité que l'acyclovir ne diminuait pas le risque de névralgie post-herpétique et qu'il n'y avait pas suffisamment de données pour conclure sur l'efficacité ou l'inefficacité du famciclovir et du valacyclovir¹⁷.

Les corticostéroïdes

L'utilité des corticostéroïdes pour traiter le zona est limitée. Deux essais cliniques contrôlés à répartition aléatoire ont montré une légère diminution de la douleur aiguë ainsi qu'une accélération de la guérison lorsque des corticostéroïdes avaient été ajoutés à un antiviral durant 21 jours. Par contre, les études présentent plusieurs faiblesses, les bénéfices semblent faibles et davantage d'effets indésirables ont été observés chez les patients prenant des corticostéroïdes^{18,19}. L'ajout de corticostéroïdes aux antiviraux ne diminue pas le risque de névralgie post-herpétique^{4,20}.



Principaux traitements pharmacologiques contre la névralgie post-herpétique^{10,16,25,42}

Molécule (nom commercial)	Dose initiale	Ajustement (dose maximale)	Effets indésirables principaux	Commentaires
Traitement topique				
Capsaïcine 0,075 % (Zostrix)	Appliquer QID	Aucun ajustement	Sensation de brûlure Érythème local	Le traitement doit être utilisé régulièrement pour qu'il y ait tolérance aux effets indésirables Appliquer seulement sur une peau saine Produit non remboursé par la RAMQ et dispendieux
Lidocaïne topique 5 %	Appliquer TID-QID PRN	Aucun ajustement	Érythème local	Courte durée d'action Dose maximale de 20 g par jour Produit non remboursé par la RAMQ
Traitement oral Gabapentinoïdes				
Gabapentine (Neurontin)	100 mg PO TID	Augmenter de 100 à 300 mg par dose tous les 3 à 7 jours (3600 mg par jour)	Œdème des membres inférieurs Somnolence Étourdissements Gain de poids	Ajustement en insuffisance rénale
Prégabaline (Lyrica)	25-50 mg PO BID	Augmenter de 25 à 50 mg par dose tous les 3 à 7 jours (600 mg par jour)		
Antidépresseurs tricycliques				
Amitriptyline (Elavil)	10-25 mg PO HS	Augmenter de 10 à 25 mg par jour tous les 3 à 7 jours (100 mg par jour)	Somnolence Effets anticholinergiques Gain de poids Allongement de l'intervalle QTc	Moduler le moment de prise pour limiter la somnolence diurne La désipramine est moins sédative La désipramine et la nortriptyline sont moins anticholinergiques
Nortriptyline (Aventyl)	10-25 mg PO HS			
Désipramine (Norpramin)	10-25 mg PO Die			
Opioïdes				

Tous les opioïdes peuvent être utilisés si nécessaire. Débuter à faible dose et augmenter progressivement en intégrant des produits à durée d'action prolongée, si c'est pertinent. Le tramadol peut être un choix intéressant vu son mécanisme d'action hybride sur les récepteurs opioïdes et sur le recaptage de la sérotonine et la noradrénaline.

Les lignes directrices de l'IDSA recommandent de considérer l'utilisation de corticostéroïdes chez les patients avec une douleur aiguë sévère et en l'absence de contre-indication¹. En pratique, ceux-ci sont rarement utilisés vu le bénéfice modeste et les nombreux effets indésirables associés. Dans tous les cas, il est recommandé de ne jamais utiliser un corticostéroïde seul sans antiviraux vu l'effet immunosuppresseur de ceux-ci^{1,4}.

Les analgésiques

Les analgésiques jouent un rôle important dans la prise en charge d'un zona aigu afin de soulager les patients. Il existe cependant peu de documentation pour suggérer spécifiquement un traitement particulier. En présence d'une douleur légère, l'utilisation d'acétaminophène ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut être suffisante. Si la douleur est plus incommode, des opioïdes peuvent être nécessaires⁴. Aucune étude n'a toutefois comparé ces différents agents spécifiquement dans le soulagement de la douleur aiguë d'un zona.

Bien que ces médicaments soient fréquemment prescrits chez les patients atteints de zona, les gabapentinoïdes et les antidépresseurs tricycliques ne devraient généralement pas être utilisés dans le traitement de la douleur associée à un zona aigu vu le manque de preuves quant à leur efficacité. En effet, il n'existe actuellement pas de données permettant de recommander leur utilisation. Une étude a bien démontré une diminution de la douleur avec une seule dose de 900 mg de gabapentine, mais cette étude a étudié une seule dose et a été réalisée chez un très petit nombre de patients (n = 26). En plus, la majorité de ceux-ci n'étaient plus dans la phase aiguë du zona, les patients inclus pouvant avoir développé le rash caractéristique jusqu'à 45 jours plus tôt²¹. Un second essai réalisé chez 87 patients souffrant d'un zona depuis moins d'une semaine a comparé l'oxycodone à la gabapentine et au placebo. Dans cette étude, l'oxycodone a été efficace, mais aucune différence n'a été notée entre la gabapentine et le placebo²². Il n'y a aucune preuve d'efficacité concernant la prégabaline dans la maîtrise de la douleur aiguë associée à un zona⁴. Concernant les antidépresseurs tricycliques, une étude publiée en 1997 a tenté d'évaluer l'efficacité comparative de l'amitriptyline et celle du placebo chez 72 patients souffrant d'un zona. Les sujets ont pris de l'amitriptyline 25 mg une fois par jour ou un placebo durant trois mois, puis ont été évalués trois mois plus tard. Les résultats de cette étude suggèrent une diminution du risque de névralgie post-herpétique associée à la prise d'amitriptyline, mais de nombreuses faiblesses méthodologiques rendent difficile leur interprétation²³. En somme, les gabapentinoïdes et les antidépresseurs tricycliques nécessitent un ajustement progressif de la dose. Cela implique qu'un patient souffrant risque de ne

pas pouvoir être soulagé rapidement et, dans certains cas, il est probable que l'épisode de zona soit complètement résolu avant l'atteinte d'une dose efficace. Ces traitements ne devraient donc pas être prescrits à la place d'analgésiques et ne devraient être envisagés que lorsque les douleurs associées au zona se prolongent.

Névralgie post-herpétique

Tel que mentionné précédemment, la névralgie post-herpétique est la complication la plus fréquente du zona et peut, dans certains cas, devenir une affection sévère et persistante. Heureusement, pour la majorité des patients, les symptômes s'atténuent naturellement avec le temps¹⁰.

Bien que de nombreux médicaments puissent être tentés pour soulager la névralgie post-herpétique, aucun traitement curatif n'a encore été découvert. La seule intervention diminuant clairement dans une population le risque de névralgie post-herpétique est l'utilisation du vaccin contre le zona. Ce sujet sera abordé plus en détail plus loin.

Le **tableau III** présente les principaux traitements utilisés pour soulager les symptômes de la névralgie post-herpétique et leurs particularités pharmacologiques. La douleur post-herpétique étant une douleur neuropathique, les traitements recommandés sont souvent ceux qu'on utilise pour soulager les douleurs neuropathiques en général. N'étant pas considérés comme efficaces contre les douleurs neuropathiques, l'acétaminophène et les AINS ne sont pas recommandés. On retrouve plutôt, parmi les choix possibles, des anticonvulsivants, des antidépresseurs, des opioïdes et certains traitements plus spécifiques. Des traitements plus invasifs, comme la toxine botulique ou des injections intrathécales de corticostéroïdes peuvent être envisagés dans des cas réfractaires^{10,24}. Des combinaisons de médicaments peuvent aussi être tentées au besoin, malgré l'absence de données probantes appuyant une telle pratique²⁵.

Il manque actuellement des données comparatives pour recommander de façon systématique un traitement particulier plus qu'un autre. Le choix de traitement devrait donc reposer sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les caractéristiques et les comorbidités du patient, le coût du produit, ainsi que les préférences du patient. La capsaïcine pourrait par exemple être privilégiée par un patient très réfractaire à la prise d'un médicament oral, alors que l'amitriptyline pourrait être un choix plus intéressant chez un patient voulant limiter la fréquence d'administration. Notons toutefois que les opioïdes devraient habituellement être réservés aux patients ne répondant pas ou ne pouvant recevoir les autres traitements.

En effet, leur efficacité dans ce contexte semble limitée, en plus d'être associés à nombre de problématiques (effets indésirables, abus, dépendance, etc.)¹⁰. Notons aussi que les traitements topiques, soit par capsaïcine ou lidocaïne, ne sont pas remboursés par le Régime général d'assurance médicaments (RGAM) du Québec. Certains conseils particuliers devraient accompagner la remise de ces médicaments. En effet, il est important de mentionner aux patients qu'ils doivent se laver les mains adéquatement après chaque application pour éviter le contact avec d'autres régions du corps comme les yeux. Dans le cas de la capsaïcine, le patient doit aussi être avisé de l'inconfort associé aux premières applications et du délai d'action maximal qui peut être de plusieurs semaines¹⁶.

Populations spéciales

Le zona chez les femmes enceintes ou qui allaitent

L'apparition d'une varicelle chez la femme enceinte peut mener à une transmission foetale et engendrer des problèmes de santé pour le bébé, mais cela n'a pas été observé pour le moment chez la femme enceinte présentant un zona¹. On ne peut donc dire clairement que les femmes enceintes souffrant d'un zona devraient recevoir des antiviraux. Considérant le manque de bénéfices démontrés chez des patients jeunes et en bonne santé ainsi que l'absence de certitude quant à la sécurité des antiviraux chez la femme enceinte, les lignes directrices de l'IDSA recommandent d'envisager un traitement chez les patientes présentant un rash sévère, une douleur sévère ou un zona compliqué¹. Si on décide de traiter, l'acyclovir constitue le meilleur choix vu la plus grande quantité de données d'innocuité disponibles. Le valacyclovir représente aussi un choix possible, même si les données disponibles sont moins robustes, considérant qu'il s'agit d'un promédicament de l'acyclovir^{1,26}. Ces deux médicaments semblent aussi compatibles avec l'allaitement²⁷.

Suivi

Plusieurs éléments peuvent être suivis par le pharmacien chez le patient atteint d'un zona. D'abord, durant l'épisode aigu, la tolérance aux antiviraux ainsi que l'efficacité et l'innocuité des analgésiques devraient être vérifiées. Ensuite, au moment de terminer le traitement antiviral, aucune nouvelle lésion cutanée ne devrait apparaître. Autrement, une réévaluation médicale est recommandée. La douleur devrait ensuite diminuer, faute de quoi le pharmacien pourrait communiquer avec le médecin pour proposer un traitement analgésique adéquat.

En présence d'une douleur persistante au-delà de plusieurs semaines, une réévaluation médicale et un traitement pour la névralgie post-herpétique devraient

être envisagés. Comme la majorité des traitements possibles doivent être ajustés progressivement, le pharmacien est bien placé pour effectuer le suivi de la douleur et le titrage de ces médicaments. Un outil systématique, comme une échelle analogue visuelle de douleur, ou encore le Brief Pain Inventory (BPI) peut être utilisé pour documenter la réponse au traitement. Cette démarche pourrait très bien être faite de façon indépendante par le pharmacien dans le cadre de l'ajustement d'un médicament pour atteindre des cibles thérapeutiques, tel que prévu dans la loi 41.

Prévention

Vaccination

En 2009, un premier vaccin contre le VVZ a été commercialisé au Canada : le Zostavax^{MD}, un vaccin à virus vivant atténué. Il a été remplacé en 2014 par le Zostavax II^{MD}, une nouvelle formulation dont la principale différence est le mode de conservation au réfrigérateur plutôt qu'à une température inférieure à -15°C, tel qu'auparavant²⁸. Ce vaccin est indiqué à partir de 50 ans. Toutefois, puisque le risque d'être atteint de zona ainsi que ses complications augmentent en vieillissant et que la durée d'efficacité du vaccin est encore incertaine, il est généralement recommandé à partir de 60 ans^{28,29,30}. Au Québec, ce vaccin ne fait pas partie du Programme de vaccination soutenu financièrement par le Ministère. Le coût doit donc être assumé par le patient³⁰.

Le Zostavax II s'administre par voie sous-cutanée en une seule dose. Aucune recherche sérologique n'est recommandée suivant la vaccination³⁰. L'immunisation conférée par le vaccin diminue avec le temps, mais elle a démontré une certaine efficacité pour le moment, jusqu'à sept ans après l'administration^{31,32}. La pertinence d'une dose de rappel n'a pas été évaluée à ce jour et reste à déterminer. La vaccination s'avère possible indépendamment du statut postvaricelle ou postvaccination contre la varicelle^{29,30}. Le vaccin peut aussi être utilisé chez les patients ayant déjà présenté un zona, mais son efficacité chez ces derniers et le délai optimal entre le zona et l'administration du vaccin restent toutefois inconnus^{29,32}. Le Comité d'immunisation du Québec recommande d'attendre au moins six mois suivant la résolution du zona avant d'administrer le Zostavax II³⁰. En présence d'un zona ophtalmique, il importe de s'assurer que l'infection n'est plus active, puisque des cas de récurrence de zona ophtalmique suivant la vaccination ont été signalés, bien que le lien de causalité ne soit pas clairement établi^{29,32}.

Comme le Zostavax II est un vaccin vivant, certaines conditions doivent être respectées lorsque la vaccination est envisagée en présence d'une thérapie immunosuppressive^{30,32}. Lorsque possible, il est préférable d'administrer le vaccin au

moins 28 jours avant l'instauration de l'immunosuppression. Si l'immunosuppression est déjà en place, il est possible d'offrir la vaccination lorsque les agents immuno-suppresseurs sont considérées comme faibles :

- Méthotrexate $\leq 0,4$ mg/kg/semaine;
- Azathioprine $\leq 3,0$ mg/kg/jour;
- Mercaptopurine $\leq 1,5$ mg/kg/jour;
- Sulfasalazine;
- Hydroxychloroquine;
- Agents biologiques anti-TNF (à évaluer au cas par cas);
- Corticostéroïdes pour une durée inférieure à deux semaines ou équivalent de prednisone ≤ 20 mg/jour par voie systémique^{30,33,34}.

Pour toute pathologie causant une immunosuppression, il est préférable de consulter un spécialiste dans le domaine avant de procéder à la vaccination^{29,30,32}.

De vastes études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité du Zostavax à réduire l'incidence du zona.

D'abord, l'essai randomisé à double insu, Shingles Prevention Study (SPS), a évalué l'efficacité du Zostavax, comparativement au placebo chez 38 546 sujets de plus de 60 ans avec un suivi médian de 3,1 années. Dans cette étude, le vaccin a permis une diminution de l'incidence du zona de 51,3 % (5,42 cas par 1000 patients-année contre 11,42 cas dans le groupe placebo; $p < 0,001$). Une diminution de l'efficacité en fonction de l'âge a été observée, avec une diminution de l'incidence de seulement 37,6 % chez les patients de 70 ans et plus. Dans le cadre de cette même étude, comme beaucoup moins de patients ayant reçu le vaccin ont eu un zona, une diminution de l'incidence de névralgie post-herpétique de 66,5 % a aussi été observée³⁵. Les auteurs ne rapportent toutefois pas si l'utilisation du vaccin chez les patients ayant contracté un zona a diminué le risque de névralgie post-herpétique.

Ensuite, l'étude ZEST a évalué l'efficacité du Zostavax chez 22 439 sujets de 50-59 ans. Elle a démontré une diminution de l'incidence du zona de 69,8 % (1,99 cas par 1000 patients-année contre 6,60 dans le groupe placebo; $p < 0,05$) chez les patients ayant reçu une dose de Zostavax³⁶.

Un autre vaccin contre le VVZ est en voie d'être commercialisé au Canada. Il s'agit du Shingrix^{MD}, vaccin de type inactivé²⁹. Deux études randomisées contrôlées, ZOE-50 et ZOE-70, ont évalué son efficacité comparativement au placebo chez des

populations respectives de plus de 50 ans et de plus de 70 ans. Ces deux études regroupaient près de 30 000 sujets. Le vaccin a permis une diminution de l'incidence de zona de 97,2 % dans la première étude et de 89,8 % dans la seconde. Dans ces deux études, l'efficacité est restée constante, indépendamment de l'âge. Cette diminution de l'incidence du zona a évidemment permis une diminution de l'incidence de la névralgie post-herpétique en général, mais le vaccin ne semble pas diminuer le risque de névralgie post-herpétique chez les patients présentant un zona^{37,38}. Bref, ce nouveau vaccin présente une efficacité supérieure à celle du Zostavax, et celle-ci ne semble pas être diminuée en fonction de l'âge.

Mesures de contrôle

Le zona est moins contagieux que la varicelle⁴. Il existe toutefois le risque qu'un patient souffrant d'un zona transmette le virus à un individu n'ayant jamais été infecté et que celui-ci contracte la varicelle. La transmission se ferait principalement par un contact direct avec les lésions, mais des cas de transmission aérienne ont aussi été rapportés^{4,39}.

L'infection serait contagieuse dès la formation des premières vésicules, et jusqu'à ce que les lésions aient croûté. Pour limiter le risque de contagion, les lésions devraient être couvertes et un contact direct avec celles-ci devrait être évité. Le lavage des mains fréquent devrait aussi être encouragé pour éviter un contact indirect avec le contenu des vésicules. De plus, les patients souffrant d'un zona devraient éviter d'entrer en contact avec les femmes enceintes n'ayant jamais contracté la varicelle ou reçu le vaccin, les nouveau-nés prématurés et les individus immunosupprimés, puisque ceux-ci sont plus à risque de complications s'ils sont infectés⁵. Chez les patients immunosupprimés ou chez ceux souffrant d'un zona disséminé et qui sont hospitalisés, des précautions supplémentaires devraient être mises en place pour éviter une transmission aérienne^{4,39}.

Conclusion

Le zona affecte de plus en plus de gens et peut avoir des conséquences majeures et persistantes sur la vie des patients. Le pharmacien est un professionnel de la santé qui peut jouer un rôle important, tant pour la prévention que pour la prise en charge de cette maladie. Ainsi, il peut informer les patients sur l'existence de vaccins efficaces et leurs différentes caractéristiques. Ensuite, en présence d'un patient présentant des symptômes suspects, il devrait s'assurer que ce dernier consulte rapidement un médecin afin de bénéficier d'un traitement antiviral rapidement. Enfin, le pharmacien peut utiliser son expertise pour aider les patients présentant une névralgie post-

herpétique, pouvant même ajuster lui-même les traitements, selon les conditions établies par la loi 41. ■

Références

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

1. **Dworkin et coll. Infectious disease society of America. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin Inf Dis. 2007; 44 : S1-26.**
2. Rimland D, Moanna A. Increasing incidence of herpes zoster among veterans. Clin Inf Dis. 2010; 50(7): 1000-1005. DOI: <https://doi.org/10.1086/651078>
3. Kawai et coll. Increasing Incidence of Herpes Zoster Over a 60-year Period From a Population-based Study. Clin Infect Dis. 2016; 63(2): 221-6. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw296>
4. **Cohen JI. Herpes zoster. New Eng J Med. 2013; 369: 255-63. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1302674>**
5. Centers for disease control and prevention. Shingles (herpes zoster): clinical overview. (Page consultée le 20 septembre 2017.) <https://www.cdc.gov/shingles/hcp/clinical-overview.html>
6. Whitley RJ. Chapter 217: Varicella-zoster virus infections. In: Harrison's principles of internal medicine. 19^e édition. Disponible en ligne via AccessMedicine.
7. Allard C. Quand le zona sort de son dermatome... et le docteur, de sa zone de confort ! Médecin du Québec. 2016; 51(5): 27-32.
8. **Fashner J. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. Am Fam Phys. 2011; 83(12): 1432-7.**
9. Marra F, Ruckenstein J, Richardson K. A meta-analysis of stroke risk following herpes zoster infection. BMC Infect Dis. 2017 Mar 7; 17(1): 198. doi: 10.1186/s12879-017-2278-z.
10. **Johnson RW, Rice ASC. Postherpetic neuralgia. New Eng J Med. 2014; 371: 1526-33. DOI: 10.1056/NEJMcp1403062**
11. Yawn et coll. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. Mayo Clin Proc. 2007; 82(11): 1341.
12. Cupp M. Treatment of shingles. Canadian Pharmacist's Letter. 2012; 280911.
13. Degreef H. Famciclovir, a new oral antiherpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. Int J Antimicrob Agents 1994; 4: 241-6.
14. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1546-53.
15. Tyring et coll. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. Arch Fam Med. 2000; 9: 863-9.
16. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. E-CPS en ligne. (Page consultée le 27 septembre 2017.)
17. Chen et coll. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 2:CD006866.

18. Wood et coll. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *New Eng J Med.* 1994; 330: 896-900.
19. Withley et coll. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster: a randomized placebo controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 376-83.
20. Han et coll. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 3: CD005582. DOI: 10.1002/14651858.CD005582.pub4
21. Berry JD, Petersen KL. A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. *Neurology.* 2005; 65: 444-7.
22. Dworkin et coll. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain.* 2009; 142: 209-17.
23. Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 1997; 13(6): 327.
24. Apalla et coll. Botulinum toxin A in postherpetic neuralgia: a parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo controlled trial. *Clin J Pain.* 2013 Oct; 29(10):857-64. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31827a72d2.
25. Nalamachu S, MorleyForster P. Diagnosing and managing postherpetic neuralgia. *Drugs Aging* 2012; 29: 863.
26. Ginefri L, Ferreira E. Chapitre 28: Anti-infectieux durant la grossesse. Dans : Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement. 2^e édition. Éditions du CHU Ste-Justine. 2013..613-40.
27. Ginefri L, Morin C. Chapitre 29: Anti-infectieux durant l'allaitement. Dans : Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement. 2^e édition. Éditions du CHU Ste-Justine. 2013. 641-72.
28. Canadian Pharmacist's Letter. Herpes Zoster Vaccine: Frequently Asked Questions. *Pharmacist's letter.* 2014; 21(7):300732.
29. Canadian Pharmacist's Letter. Shingles Vaccine: FAQs. *Pharmacist's Letter.* 2016; 32(12): 321211.
30. Ministère de la santé et des services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec. Mise à jour septembre 2017. (Page consultée le 27 septembre 2017.) http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/piq/piq_complet.pdf
31. Cook SJ, Flaherty DK. Review of the Persistence of Herpes Zoster Vaccine Efficacy in Clinical Trials. *Clinical therapeutics.* 2015; 37(11): 2388-97.
32. Gouvernement du Canada. Guide canadien d'immunisation : Partie 4 - Agents d'immunisation active : Vaccin contre le zona. Mis à jour en novembre 2016. (Page consultée le 26 septembre 2017.) <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-8-vaccin-contre-zona.html>
33. Zhang et coll. The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 2011 ; 13(5): R174. DOI: 10.1186/ar3497
34. Rubin et coll. **Infectious disease society of America. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Clin Inf Dis.** 2014; 58(3): e44-100. DOI:10.1093/cid/cit684
35. Oxman et coll. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2271-84.
36. Schmader et coll. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 922-928.

37. Lal et coll. Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2015;372: 2087-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1501184
38. Cunningham et coll. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age and older. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1019-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1603800
39. Weber DJ, Rutala WA. UpToDate. Prevention and control of varicella-zoster virus in hospitals. Août 2017. (Page consultée le 26 septembre 2017.) https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-control-of-varicella-zoster-virus-in-hospitals?source=see_link#H3
40. Regroupement des pharmaciens experts en infectiologie. Association des pharmaciens en établissement de santé du Québec. (Page consultée le 27 septembre 2017.) https://www.apesquebec.org/sites/default/files/2013_ajustements_antimicrobiens.pdf
41. Johns Hopkins Medicine. Antibiotic Guidelines 2015-2016. (Page consultée le 27 septembre 2017.) http://www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/Antibiotic_guidelines.pdf
42. Harden et coll. Evidence based guidance for the management of postherpetic neuralgia in primary care. *Postgrad Med* 2013; 125:191.

4. Parmi les énoncés suivants concernant les vaccins contre le zona, lequel est vrai ?

- A.** Le vaccin contre le zona Zostavax^{MD} est particulièrement efficace lorsqu'il est administré après l'âge de 70 ans.
- B.** Le vaccin contre le zona devrait être recommandé chez les patients de 50 ans et plus et disponible gratuitement via le programme de vaccination du Québec.
- C.** Il n'est pas recommandé d'offrir le vaccin contre le zona aux patients ayant déjà souffert d'un zona.
- D.** Le nouveau vaccin Shingrix^{MD} ne diminue pas le risque de névralgie post-herpétique chez les patients contractant un zona.
- E.** Le vaccin contre le zona Zostavax^{MD} ne doit jamais être utilisé chez un patient recevant des immunosuppresseurs.

5. Parmi les énoncés suivants concernant le traitement aigu du zona, lequel est faux ?

- A.** L'utilisation rapide d'antiviraux diminue le risque de névralgie post-herpétique.
- B.** Tous les antiviraux indiqués dans le traitement du zona doivent être ajustés en présence d'insuffisance rénale.
- C.** Les patients souffrant d'un zona disséminé devraient d'emblée être traités par un antiviral, par voie intraveineuse.
- D.** Il est raisonnable d'instaurer un traitement antiviral chez les patients souffrant de zona, même si les lésions sont présentes depuis plus de 72 heures.
- E.** Les bénéfices de traiter rapidement un zona par un antiviral chez les patients de moins de 50 ans en bonne santé ne sont pas bien documentés.

Voir autres questions à la page suivante

6. Parmi les énoncés suivants concernant la névralgie post-herpétique, lequel est vrai ?

- A. Les gabapentinoïdes, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline sont tous des choix de première ligne en présence de névralgie post-herpétique.
- B. En présence d'un patient souffrant de névralgie post-herpétique, le pharmacien pourrait procéder lui-même à l'ajustement des médicaments en obtenant les cibles thérapeutiques du médecin.
- C. Plus un patient est jeune au moment de souffrir d'un zona, plus il risque de souffrir de névralgie post-herpétique.
- D. Les opioïdes représentent le traitement le plus efficace pour soulager les douleurs post-herpétiques.
- E. La capsaïcine est un choix particulièrement intéressant chez les patients souffrant d'une douleur post-herpétique intermittente vu son efficacité rapide.

7. Parmi les énoncés suivants concernant le soulagement de la douleur lors d'un épisode aigu de zona, lequel est vrai ?

- A. L'acétaminophène est inutile pour soulager la douleur aiguë associée au zona.
- B. La prégabaline est un bon choix pour soulager la douleur aiguë associée au zona lorsque celle-ci est importante.
- C. Les opioïdes sont de bons choix pour soulager la douleur aiguë associée au zona lorsque celle-ci est importante.
- D. La capsaïcine peut être utilisée pour soulager la douleur aiguë associée au zona.
- E. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne doivent pas être utilisés pour soulager la douleur aiguë associée au zona.

8. Parmi les choix suivants, lequel n'est pas un facteur de risque de souffrir d'un zona ?

- A. Antécédents familiaux de zona
- B. Âge avancé
- C. Utilisation d'immunosuppresseurs
- D. Le fait de souffrir d'un lymphome
- E. Sexe masculin

Texte rédigé par **Sarah Pelletier**, candidate au Pharm. D., et **Éléonore Ferrand**, candidate au Pharm. D.

Révision : Jean-François Bussières, pharmacien.

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

Texte original soumis le 11 août 2017.

Texte final remis le 25 août 2017.

Cette chronique met en valeur les études les plus pertinentes portant sur les rôles du pharmacien et les retombées de l'activité pharmaceutique. Compte tenu de l'évolution de la pratique pharmaceutique et des nouvelles activités réservées aux pharmaciens, les pharmaciens doivent s'intéresser aux meilleures données relatives aux modèles de pratique pharmaceutique.

Responsable de cette chronique :



Jean-François Bussières. B. Pharm., M. Sc., MBA,
professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Santé sexuelle et reproductive chez les jeunes : rôle et impact du pharmacien

Introduction

On peut lire dans le Programme national de santé publique 2015-2025 du ministère de la Santé et des Services sociaux que « certaines habitudes de vie et certains comportements des adolescents et des jeunes adultes peuvent engendrer des conséquences néfastes sur leur santé, même dans leur vie adulte. Les principales problématiques liées à la santé sexuelle sont les infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS), les grossesses non planifiées, la violence dans les relations intimes, ainsi que les agressions sexuelles, et ce, particulièrement auprès des populations vulnérables.

Objectifs d'apprentissage



1. Connaître les données de la documentation pharmaceutique décrivant les rôles du pharmacien et les retombées de ses interventions en santé sexuelle et reproductive.
2. Encourager les pharmaciens exerçant auprès de cette clientèle à se mettre en action afin d'explorer de nouveaux modèles de pratique et de nouveaux types d'intervention.

Les jeunes Québécois ont par ailleurs une sexualité active. En 2009-2010, les trois quarts des Québécois âgés de 15 à 24 ans rapportaient avoir eu au moins une relation sexuelle au cours de leur vie. Sur le plan de la planification des naissances, on note qu'une forte proportion (90 %) des jeunes âgés de 15 à 24 ans sexuellement actifs utilise habituellement une méthode de contraception. Depuis les années 2000, on remarque aussi une baisse du taux d'interruption volontaire de grossesses chez les adolescentes et les jeunes adultes ». La santé sexuelle et reproductive représente un enjeu de société¹.

Afin de mettre en contexte cette thématique, l'Institut de la statistique du Québec estimait en 2016 à 86 400 le nombre de naissances pour un indice synthétique de fécondité de 1,59 enfant par femme². En revanche, la Coalition pour le droit à l'avortement au Canada rapportait 24 193 avortements au Québec contre 29 429 en 2003^{3,4}. En vertu du Régime général d'assurance médicaments (RGAM), les frais associés à la contraception hormonale et à la contraception orale d'urgence sont presque entièrement couverts pour toutes les résidentes du Québec⁵. De plus, en vertu des règles relatives à l'assurance maladie, les frais relatifs à un avortement thérapeutique sont également pris en charge pour toutes les résidentes du Québec⁵.

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) publie périodiquement un portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS). Dans son plus récent rapport portant sur l'année 2015 et les projections pour 2016, on peut lire qu'avec « plus de 31 000 cas déclarés en 2015, les infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) représentent 75 % de l'ensemble des infections recensées dans le fichier des maladies à déclaration obligatoire (MADO). À celles-ci s'ajoute l'infection par le VIH, qui n'est pas à déclaration obligatoire mais qui fait l'objet d'une collecte de renseignements à des fins de surveillance et d'autres infections transmissibles sexuellement très fréquentes, telles que l'herpès génital et les infections au virus du papillome humain. »⁶ En outre, on note que l'infection à *chlamydia* est la plus fréquente des ITSS et qu'elle comporte une incidence plus fréquente chez les jeunes de 15 à 24 ans. Toutes ces données mettent en évidence l'importance de la santé sexuelle et reproductive au Québec.

Plusieurs professionnels de la santé interviennent en santé sexuelle et reproductive auprès de la population. Depuis qu'ils existent, les pharmaciens dispensent notamment les contraceptifs et donnent des conseils à leur sujet. Depuis 2001, les pharmaciens québécois peuvent prescrire la contraception orale d'urgence (COU) afin de diminuer le nombre de grossesses non planifiées, de réduire le nombre d'avortements et les coûts associés⁷. Depuis 2015, les pharmaciens québécois



Interventions et méthode des pharmaciens en matière de santé sexuelle et reproductive

Interventions	Méthode
La revue systématique inclut les interventions qui constituent des services et des soins pharmaceutiques pour la santé sexuelle et reproductive de jeunes patientes. Cela inclut : ■ La prescription et/ou la dispensation de méthodes de contraception ■ La prescription et/ou la dispensation de médicaments abortifs (COU, misoprostol) ■ La dispensation de trousses d'autodépistage des ITSS	■ La revue systématique des études a été réalisée à partir des bases de données PubMed, Embase, Popline et Scopus. ■ Les auteurs ont également cherché des revues systématiques existantes dans la base de données Cochrane afin d'utiliser leurs références. Deux revues systématiques ont été utilisées à cet effet. ■ La revue systématique a été effectuée selon la méthode PRISMA. ■ Les deux auteurs ont extrait les études pertinentes parmi toutes celles qui ont été trouvées. ■ Lorsqu'il y avait un différend entre deux assistants de recherche quant à l'inclusion d'une étude, celle-ci était finalement incluse. ■ Critères d'inclusion : ■ Études impliquant la dispensation de services et de soins pharmaceutiques pour la santé sexuelle et reproductive dans les pharmacies ■ Études avec données sur des personnes de 25 ans et moins ■ Études publiées entre le 1er janvier 2000 et le 1er mai 2016 ■ Critères d'exclusion : ■ Études sous forme d'affiches ou de présentations ■ Études en d'autres langues que l'anglais, l'espagnol, le portugais ou le français ■ Études ne portant pas sur une recherche ■ Études portant sur le changement de prévalence dans la dispensation de ces services et soins pharmaceutiques

peuvent également prescrire (trois mois post-COU) et renouveler la contraception hormonale⁸. En outre, la pilule abortive sera remboursée en vertu de la RAMQ à partir de l'automne 2017, jusqu'à concurrence de sept semaines de grossesse⁹.

Bien que les pharmaciens soient accessibles dans une majorité de pays, une étude de MacQuarie indique que 33 millions de femmes de 15 à 24 ans dans 61 pays ont des besoins de contraception non satisfaits¹⁰.

Ainsi, compte tenu de l'importance de la santé sexuelle et reproductive, et de ses enjeux, les pharmaciens doivent réfléchir à leur pratique actuelle et prendre en considération les changements qui pourraient être apportés afin d'optimiser les résultats de santé. Nous présentons une revue systématique de Gonsalves et coll. sur les rôles des pharmaciens et les retombées de leurs interventions dans ce domaine. Cet article présente un résumé de cette étude, suivi d'une analyse commentée.

Que retenir de cette étude ? (incluant les limites et la validité externe)

Cette revue systématique illustre les meilleures données publiées sur les rôles du pharmacien et les retombées de ses interventions en santé sexuelle et reproductive. On note un nombre croissant d'articles décrivant ces rôles et retombées, en phase avec les changements législatifs donnant davantage de latitude aux pharmaciens dans ce domaine dans plusieurs pays.

A priori, les pharmaciens ont un rôle utile. Un premier gain observé au fil du temps est l'accès accru aux services (i.e. médicaments dispensés) et aux soins pharmaceutiques, bien que certains pharmaciens aient encore des réticences à offrir ce type de services et de soins, et qu'il existe des barrières. Il est toutefois difficile (et prématuré) d'évaluer les retombées sur le plan sociétal (p. ex., réduction du nombre d'avortements thérapeutiques, réduction du nombre d'ITSS, minimisation des effets indésirables associés à ces médicaments).

La baisse du nombre d'avortements thérapeutiques au Québec cette dernière décennie n'est peut-être pas étrangère à la contribution du pharmacien et à la disponibilité de la COU, bien que plusieurs facteurs puissent être aussi déterminants. En regroupant les études de plusieurs pays où le contexte législatif diffère, il est difficile d'établir la contribution nette des services et des soins pharmaceutiques, ainsi que l'effet global net sur ce type d'enjeu. Les auteurs de cette revue systématique mettent en évidence l'importance de s'attarder aux besoins spécifiques des jeunes patientes qui, compte tenu de leur âge, feront davantage confiance aux pharmaciens si les lieux et les modalités de prestation des soins pharmaceutiques en santé sexuelle et reproductive répondent vraiment à leurs besoins.

Comme pour la plupart des revues systématiques, un nombre très limité d'études a été retenu compte tenu des critères d'inclusion. Dans cette revue, les auteurs ont choisi d'utiliser des critères d'inclusion plus larges que d'habitude, afin d'obtenir une description complète des rôles du pharmacien et des retombées de ses interventions, même si cette sélection devait permettre d'inclure des études de moins bonne qualité. Certaines des études retenues ont un devis de plus faible qualité, contiennent peu de détails quant à la nature des interventions pharmaceutiques et n'ont pas de plan

d'analyse statistique. Ainsi, la revue systématique nous offre un profil descriptif des rôles du pharmacien plutôt que des données quantitatives sur ses retombées.

Liens avec la pratique

En ce qui concerne la rédaction d'ordonnances collectives relatives à la contraception hormonale et aux stérilets, l'Ordre des pharmaciens du Québec, en collaboration avec le Collège des médecins du Québec, l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, l'Institut national de santé publique et le ministère de la Santé et des Services sociaux ont publié la deuxième édition d'un guide en 2016¹¹. Une section précise les interventions du pharmacien, en application de son champ d'exercice et des activités qui lui sont réservées. Ainsi, il peut instaurer la thérapie médicamenteuse selon une ordonnance. On peut lire qu'à « la réception du formulaire de liaison pour l'application de

Titre de l'article : *Pharmacy provision of sexual and reproductive health commodities to young people: A systematic literature review and synthesis of the evidence*

Auteurs : Gonsalves L, Hindin M J.

Référence : Contraception, 2017; 95(4): 339-63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025018>

Objectifs

Évaluer les rôles et les retombées des services et des soins pharmaceutiques en santé sexuelle et reproductive des jeunes.

Description de l'étude

- Revue systématique
- La recherche bibliographique a permis de recenser 49 résumés correspondant à 45 études.
- Les études possèdent toutes un devis expérimental ou observationnel.
- Aucune méthode n'a permis d'évaluer la qualité des études étant donné leur hétérogénéité.
- La majorité des études ont été réalisées dans des pays développés (22 aux États-Unis, 12 au Royaume-Uni) et les autres, dans des pays en voie de développement (six études).
- Les études sélectionnées ont abordé les sujets suivants : la contraception orale d'urgence 67 % (33/49), l'avortement par misoprostol, la contraception orale et l'autodépistage des infections transmises sexuellement (ITS) 33 % (16/49).
- L'expérience des patients (28 études), du personnel de la pharmacie, incluant les pharmaciens (17 études), ou des individus de ces deux groupes (quatre études) a également été rapportée.
- Seuls les patients de 25 ans et moins requérant un service pharmaceutique lié à la santé sexuelle et reproductive ont été inclus dans la population à l'étude.

Interventions (voir tableau I)

Méthode (voir tableau I)

Suite du tableau sur la page suivante

Résultats principaux

Accessibilité et confidentialité

- Les patients se sont déclarés satisfaits de l'accessibilité aux services et aux soins pharmaceutiques en santé sexuelle et reproductive. Les avantages incluent les heures d'ouverture, la localisation, la facilité d'accès aux pharmacies (quatre études) et la rapidité du service (cinq études).
- Obtenir une prescription pour un médicament tel que la COU ou la contraception s'est révélé être un obstacle pour les jeunes patientes (deux études).
- Certains patients et pharmaciens ont exprimé des préoccupations en ce qui concerne la confidentialité et l'anonymat en pharmacie (sept études).

Utilisation de la COU et comportements à risque

- Un accès plus facile à la COU n'est pas associé à une utilisation répétée ou accrue (trois études).
- Un accès plus facile à la COU n'a pas engendré une augmentation des comportements à risque (p. ex., âge de la première relation sexuelle, nombre de partenaires, fréquence d'utilisation du préservatif, prévalence d'ITSS) (trois études).

Autodépistage et utilisation appropriée de médicaments

- Les jeunes patientes ont montré leur capacité à utiliser la COU de façon appropriée, sans l'assistance du pharmacien, à l'image des patientes plus âgées (trois études).
- La possibilité de fournir en pharmacie des trousses de dépistage de chlamydia a été évaluée et le résultat s'est révélé mitigé (trois études). Ainsi, plusieurs pharmaciens étaient réticents à l'idée de proposer la trousse, et de nombreuses trousses distribuées aux patientes ont été rapportées à la pharmacie (deux études).

Réserves quant à l'augmentation de l'accès aux services de santé sexuelle et reproductive

- On a noté une certaine réserve de la part du personnel de la pharmacie, des autres professionnels de la santé et/ou des patients quant à la promotion d'un meilleur accès à ces services et soins pharmaceutiques, en invoquant des préoccupations sur la sécurité et le comportement à risque des jeunes patients (dix études).
- Certains pharmaciens ont exprimé leur malaise à prescrire ce type de médicaments pour les raisons suivantes : contraintes de temps (une étude), disponibilité limitée, manque de confidentialité pour fournir des conseils de qualité à ce sujet (une étude) et manque de formation sur les adolescents (une étude).

De la théorie à la pratique ?

- Le recours à des patientes «mystères» a montré que 20 % à 65 % du temps, les pharmacies ne délivraient pas la COU ou la contraception orale demandée en dépit d'une réglementation autorisant l'accès à ces services (six études).
- De plus, les pharmaciens ont montré une meilleure prédisposition à dispenser ce genre de service que les pharmaciennes (deux études).

Conclusion des auteurs

Les jeunes patients sont enclins à utiliser des services et des soins pharmaceutiques en santé sexuelle et reproductive, et le pharmacien devrait être davantage reconnu et utilisé dans ce champ thérapeutique. D'autres études sont nécessaires afin d'établir avec plus de précision les types d'intervention susceptibles de réduire les obstacles et d'influer davantage sur les enjeux associés à la santé sexuelle et reproductive.

l'ordonnance collective, il doit s'assurer que ce formulaire s'applique à une ordonnance collective que le pharmacien détient ». Il peut également « analyser la pharmacothérapie de la personne et individualiser l'ordonnance collective. S'il existe un motif valable de ne pas respecter l'ordonnance telle qu'elle est formulée », il peut « offrir à la personne un produit contraceptif identique quant au mode de contraception choisi, et ce, conformément à l'ordonnance collective ».

Il peut également « communiquer avec le médecin répondant ou l'IPS en soins de première ligne, au besoin ». Son rôle lui permet de « préparer le contraceptif et le remettre à la personne, et de fournir à la personne l'information nécessaire sur le contraceptif qu'il lui remet ». Lorsque requis, il peut « informer le médecin répondant ou l'IPS en soins de première ligne de son intervention auprès de la personne ». En outre, son champ d'activité lui permet de surveiller la thérapie médicamenteuse, incluant le fait de « rappeler à la personne la nécessité de voir un médecin, une IPS en soins de première ligne ou une infirmière autorisée à prescrire, dans un délai d'un an, afin d'obtenir une ordonnance individuelle, de faire les interventions appropriées lorsque la personne consomme d'autres médicaments ».

En présence de signes ou de symptômes nécessitant l'arrêt de la contraception hormonale ou du port du stérilet et l'évaluation par un médecin ou une IPS, il peut « orienter la personne vers le médecin traitant, le médecin répondant, l'IPS en soins de première ligne ou l'urgence et informer l'infirmière ayant exécuté l'ordonnance collective de l'arrêt de l'application de celle-ci ».

Au sujet de la thérapie médicamenteuse, il existe de nombreux outils publiés en santé sexuelle et reproductive que le pharmacien peut utiliser, incluant le protocole de contraception du Québec, publié en janvier 2016 par l'INSPQ¹², et les algorithmes de la loi 41 mis au point par l'Association des bannières et des chaînes de pharmacies du Québec¹³.

Quant aux ITSS, le MSSS a publié en 2015 son Programme national de santé publique 2015-2025¹⁴. Bien que le terme « pharmacien » ne fasse pas partie du document, ce plan d'action met en évidence l'importance, pour le pharmacien, d'y contribuer.

En ce qui concerne le paiement de services et de soins pharmaceutiques, les règles 5 et 31 de l'entente entre le MSSS et l'AQPP prévoient respectivement un tarif de 18,02 \$ pour la prestation des services reliés à la COU et de 16,00 \$ pour un service de prescription d'un médicament pour lequel aucun diagnostic n'est requis, ce qui inclut la prescription de la contraception hormonale à la suite de la prescription de la COU¹⁵. Ce service n'est autorisé au pharmacien que pour une prescription d'une durée de trois mois, avec possibilité de prolongation pour une période additionnelle de trois mois.

Avec la mise en marché récente de la pilule abortive (Myfegymiso^{MD} – mifépristone-misoprostol) au Canada et sa disponibilité au Québec à partir de l'automne 2017, les pharmaciens seront sans doute interpellés par les patientes (et patients) afin d'en savoir davantage. Bien que les modalités de distribution entourant ce médicament sont encore à déterminer, nul doute que les pharmaciens ont intérêt à mieux connaître les données sur les rôles du pharmacien et les retombées de ses interventions en santé sexuelle et reproductive¹⁶. Il existe sans doute de nombreuses autres interventions (p. ex., tests de dépistage) qu'il faut également explorer.

Que faire ?

- Prendre le temps requis au moment de donner des soins et des services pharmaceutiques en santé sexuelle et reproductive aux jeunes patientes, incluant la contraception hormonale et la COU;
- Connaître et utiliser les algorithmes cliniques publiés;
- Rediriger la patiente vers un autre pharmacien ou un médecin en clinique d'urgence en cas de refus de dispenser la COU;
- Maintenir la confidentialité, en particulier auprès des adolescentes de 14 ans ou plus, lors de la prise de la contraception hormonale ou de la COU; toutefois, encourager l'adolescente à échanger avec ses parents pour assurer un soutien adéquat;
- Éduquer les patients sur les moyens de contraception disponibles ainsi que les bonnes pratiques, afin de prévenir les ITSS;
- Participer aux activités d'éducation sexuelle dans la communauté, les écoles et les groupes de jeunes;
- Encourager les pharmaciens à publier leurs rôles et les retombées de leurs interventions en santé sexuelle et reproductive. ■

Références

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

1. **MSSS. Programme national de santé publique 2015-2015. [En ligne.] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-001565/> (Site visité le 10 août 2017.)**
2. **Institut de la statistique du Québec. Les naissances au Québec et dans les régions en 2016. Avril 2017; numéro 54. [En ligne.] <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/bulletins/coupdœil-no54.pdf> (Site visité le 10 août 2017.)**
3. **Coalition pour le droit à l'avortement au Canada. Statistiques avortement au Canada. Mise à jour en avril 2017. [En ligne.] <http://www.arcc-cdac.ca/fr/backgrounders/Statistiques-actuelles.pdf> (Site visité le 10 août 2017.)**

4. Ordre des pharmaciens du Québec. Le nombre d'avortements en baisse au Québec. 05 Février 2010. [En ligne.] <http://www.opq.org/fr-CA/presse/communiques-de-presse/communiques-2010/2010-02-05-le-nombre-d-avortements-en-baisse-au-quebec/> (Site visité le 10 août 2017.)
5. Régie de l'Assurance-maladie du Québec. Liste des médicaments. Mise à jour du 19 juillet 2017. [En ligne.] <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments.aspx> (Site visité le 10 août 2017.)
6. Institut national de santé publique. Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec : année 2015 (et projections 2016). [En ligne.] https://www.inspq.qc.ca/Sites/default/files/publications/2201_portrait_infections_transmissibles_sexuellement_sang_2015_sommaire.pdf (Site visité le 10 août 2017.)
7. Ministère de la Santé et des Services sociaux – Ordre des pharmaciens du Québec. La contraception orale d'urgence – manuel d'autoformation à l'intention des pharmaciennes et pharmaciens. Janvier 2002. [En ligne.] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2001/01-255-03.pdf> (Site visité le 10 août 2017.)
8. Ordre des pharmaciens du Québec – Collège des médecins du Québec. Loi 41 – Guide d'exercice – les activités réservées aux pharmaciens. Juillet 2015. [En ligne.] <https://www.opq.org/fr-CA/pharmaciens/application-de-la-loi-41/> et http://www.opq.org/doc/media/1713_38_fr-ca_0_guide_exercice_activites_reservees_pharmacien.pdf (Site visité le 10 août 2017.)
9. Radio-Canada. La pilule abortive gratuite au Québec dès cet automne. 6 juillet 2017. [En ligne.] <http://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1043784/pilule-abortive-gratuite-quebec-fin-automne-barrette-sante-femme-grossesse-myfegymiso-pharmacien-medecin> (Site visité le 10 août 2017.)
10. MacQuarrie KLD. Unmet need for family planning among young women: levels and trends. DHS Comparative reports 34. ICF International: Rockville, MD; 2014. [En ligne.] <http://www.dhsprogram.com/pubs/pdf/CR34/CR34.pdf> (Site visité le 10 août 2017.)
11. Ordres professionnels, INSPQ, MSSH. Guide de rédaction d'une ordonnance collective de contraception hormonale et de stérilet. 2e édition. 2016. [En ligne.] Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches. Guide sur la contraception hormonale et le stérilet – guide destiné aux infirmières. 2015. [En ligne.] https://www.opq.org/doc/mediafree/file/oc-contraception-hormonale/guide_redac_ordo_coll_contracep_sterilet_2016.pdf (Site visité le 10 août 2017.)
12. **Protocole de contraception au Québec. INSPQ. Janvier 2016. [En ligne.] https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/2083_protocole_contraception_quebec.pdf (Site visité le 10 août 2017.)**
13. Association des bannières et des chaînes de pharmacies du Québec. Contraception hormonale à la suite d'une prescription d'un médicament requis à des fins de contraception orale d'urgence. Mise à jour juin 2016. [En ligne.] <https://loi41.com/fr/contraception-hormonale-suite-une-consultation-pour-une-cou> (Site visité le 10 août 2017.)
14. MSSH. Programme national de santé publique 2015-2025. [En ligne.] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-001565/> (Site visité le 10 août 2017.)
15. Ministère de la santé et des services sociaux. Entente entre l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires et le ministère de la Santé et des Services sociaux. 2015-2018. [En ligne.] <http://www.ramq.gouv.qc.ca/CollectionDocuments/professionnels/manuels/260-pharmaciens/ententeaqqpmsss2015.pdf> (Site visité le 10 août 2017.)
16. Vachon-Plante M. Gratuité de la pilule abortive : l'Ordre des pharmaciens accueille la nouvelle avec enthousiasme. Profession Santé. 10 juillet 2017. [En ligne.] <http://www.professionsante.ca/pharmaciens/actualites/gratuite-de-la-pilule-abortive-lordre-des-pharmaciens-accueille-la-nouvelle-avec-enthousiasme-38478> (Site visité le 10 août 2017.)

9. Les pharmaciens interviennent dans la prise en charge de la santé sexuelle et reproductive des jeunes patients. Quel énoncé parmi les suivants est faux ?

- A. Les jeunes patients sont satisfaits de l'accessibilité des services en santé sexuelle et reproductive en pharmacie.
- B. Certains patients et pharmaciens sont préoccupés par l'anonymat et la confidentialité proposés par les pharmacies.
- C. L'accès facilité à la COU se traduit par une augmentation des comportements sexuels à risque.
- D. Une étude incluant des patientes « mystères » a montré que certaines patientes n'obtenaient pas la COU ou leur contraception orale à la suite d'une demande auprès des pharmaciens.
- E. Les jeunes patientes sont aussi capables d'utiliser la COU de façon appropriée que les patientes plus âgées.

10. Au Québec, les pharmaciens peuvent intervenir dans la prise en charge de la santé sexuelle et reproductive des jeunes patients. Quel énoncé parmi les suivants est faux ?

- A. Le MSSS a publié en 2015 le Programme national de santé publique qui propose des stratégies afin de réduire l'incidence des ITSS sans mentionner l'implication explicite du pharmacien.
- B. La deuxième édition du *Guide de rédaction d'une ordonnance collective de contraception hormonale et de stérilet* encadre les modalités de prescription et de dispensation.
- C. La pilule abortive sera offerte sur le marché au Québec en automne 2017.
- D. Le tarif perçu pour la prestation de services reliés à la COU est de 18,02 \$.
- E. Les pharmaciens peuvent prescrire la contraception hormonale en tout temps.



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^e cycle en pharmacie communautaire

À votre service sans ordonnance

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

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

Les pages bleues

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

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

Avez-vous entendu parler de...

Mathieu Tremblay, Pharm. D., Ph. D.

Pharmacovigilance

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

Intervenir

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

PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES
MONTRÉAL

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 de novembre 2017.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !



cleduc@ensembleiq.com