

La moitié de vos patients sont à risque en raison de complications dues au surpoids et à l'obésité.¹

COMMENT LES AIDEZ-VOUS?

Il existe une solution pour améliorer la santé de vos patients ainsi que celle de votre pharmacie.

Cliquez ici pour en savoir plus
www.idealprotein.com



1. Gouvernement du Canada, Statistiques Canada. Tableaux par sujet: Mode de vie et conditions sociales, indice de masse corporelle, surpoids ou obèse, signalé, adultes, par âge, groupe et sexe, et CANSIM Tableau 051-0001, Estimations de la population, par âge, groupe, sexe au 1er juillet, Canada, provinces et territoires, 2014

QP

Québec Pharmacie

La référence en formation continue

Décembre 2017 – janvier 2018 | vol. 64 | n° 8

La naloxone en pharmacie communautaire



Acidocétose associée aux i-SGLT2

Réactions extrapyramidales aiguës
des antipsychotiques

Impacts de l'implication
du pharmacien en vaccination

4 UFC DE L'OPQ

eCortex.ca

Consultez cette nouvelle leçon de formation continue :

Cas complexes de diabète de type 2 : Traitements à base d'incrétine – un programme en quatre parties

Par le Dr Alan Kaplan

eCortex.ca

Approuvée pour

**2,0
UFC**

Ordre des pharmaciens
du Québec



S'appuyant sur une revue approfondie de la littérature médicale publiée, le Dr Alan Kaplan discutera des réflexions actuelles et des meilleures données probantes sur la façon de traiter les personnes atteintes de diabète de type 2 quand on doit également prendre en compte des aspects cliniques comme le poids, le risque cardiovasculaire ou l'insuffisance rénale. Ce programme d'apprentissage en ligne se présente sous la forme de quatre modules séparés et individuellement certifiés qui abordent différents scénarios cliniques de cas complexes de diabète de type 2 en se concentrant particulièrement sur la valeur clinique des traitements à base d'incrétine.

OPQ : 1712 • Accréditation valable jusqu'au 26 octobre 2018

GRATUIT! Répondez en ligne sur www.eCortex.ca

**Ce programme d'apprentissage en ligne a reçu un soutien financier
sans restriction de Novo Nordisk Canada Inc.**

Éditorial

Profession à bout de souffle

À vos soins

Acidocétose associée aux i-SGLT2

Les pages bleues

Réactions extra-pyramidales aiguës induites par les antipsychotiques

À votre service sans ordonnance

La naloxone en pharmacie communautaire



Intervenir

Vaccination : rôle du pharmacien et retombées

QUESTIONS DE



répondez sur
eCortex

R E C R U T E M E N T



Nous sommes à la recherche de
responsables de chroniques!

Pour plus d'informations, allez à la page suivante

Optimyxin[®]

Pour le traitement de l'œil ou de l'oreille

DISPONIBLE SANS ORDONNANCE



GOUTTES OPHTALMIQUES

Pour traiter et soulager les infections externes de l'œil telles que **la conjonctivite**



GOUTTES OTIQUES

Pour traiter et soulager les infections externes de l'oreille telles que **l'otite du baigneur**



Profession à bout de souffle

Depuis 10 ans, les changements s'accroissent tant du côté de la pharmacie que dans les autres sphères de la société. L'information et la connectivité ne sont pas étrangères à cette accélération. La valeur des choses se modifie avec la baisse des prix, dont ceux des médicaments dits « standards », ce qui a nécessairement des impacts pécuniaires. Les effets secondaires des lois 10, 20, 28, 41, 81, 92 et 148 se sont ajoutés au fil des ans à notre profession et à celles du monde de la santé. Je constate la morosité qui s'est installée chez mes collègues.

Autant les ajouts à la pratique découlant de la mise en application de la loi 41 avaient suscité chez moi de l'enthousiasme – et, je l'avoue, de l'inquiétude –, autant celle-ci me semble maintenant lourde dans sa mise en place. La pression est omniprésente dans toutes les sphères des professions de la santé. L'augmentation des tâches et des responsabilités ainsi que la baisse du soutien technique à la suite des coupes en pharmacie mettent à rude épreuve notre capacité d'adaptation et de gestion du stress. En établissement, les gestionnaires remettent constamment en question la pertinence de nos actes qui se multiplient et changent au gré des directives ministérielles.

Parfois, j'ai seulement le goût de mettre un genou à terre pour mieux reprendre mon souffle. Mais il semble que je ne sois pas la seule, selon la dernière enquête salariale de l'Association professionnelle des pharmaciens salariés du Québec qui s'attarde aux conditions de travail des pharmaciens salariés. En effet, 81,1 % des répondants ont noté une augmentation importante de leur charge de travail dans la dernière année, contre 77,6 % en 2016. À peu près la même proportion de répondants estiment que leur charge de travail nuit de façon importante à la qualité, à l'amélioration et au développement des services pharmaceutiques. De plus, 16,3 % des répondants ont déclaré avoir été victimes d'épuisement professionnel de façon importante (3 à 5 sur un maximum de 5 points), comparativement à 10,9 % en 2016.



Tout ceci est extrêmement inquiétant et fait ressortir un indice de détresse psychologique élevée chez les pharmaciens. L'épuisement physique, émotionnel et intellectuel qui résulte du stress est loin d'être banal. Il nuit à notre capacité de répondre aux exigences de notre profession, aux normes de pratique ainsi qu'aux besoins grandissants de la population.

Heureusement, plusieurs éléments entraîneront une remise en question de la façon dont la pratique de la pharmacie s'organise. En effet, je vois d'un bon œil les inspections ciblées de l'Ordre des pharmaciens du Québec sur le circuit du médicament. Les formations en gestion et ressources humaines se multiplient en pharmacie afin de mieux négocier les virages sur notre route. Les discussions de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires et du ministère de la Santé et des Services sociaux sur le mode de rémunération vont entraîner forcément des modifications dans les tâches et les responsabilités des pharmaciens, et dans la façon dont les honoraires, et conséquemment les salaires, sont déterminés. Ces changements à venir seront-ils pour le mieux?

Malgré cette période difficile pour la pharmacie québécoise, je considère qu'elle nous fera avancer dans la bonne direction. Même si nous devons traverser un parcours parsemé d'embûches pour apprendre, à la dure, à mieux gérer notre charge de travail et notre stress.

Sur ce, que 2018 soit l'année où vous prendrez les dispositions nécessaires pour votre bien-être.

Namasté! ■

[Version imprimable de cet article](#)



QUESTIONS-RÉPONSES

À PROPOS DE REXULTI^{MC}

Voici REXULTI^{MC}:

Pour le traitement de la schizophrénie

Durant les études cliniques, REXULTI a réduit de façon significative les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie¹.

Qu'est-ce que REXULTI?

REXULTI est un antipsychotique atypique à prise orale de conception nouvelle*.

Pourquoi utilise-t-on REXULTI?

Pr REXULTI^{MC} (brexpiprazole) est indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes. Durant les études cliniques, REXULTI a réduit de façon significative les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie¹.

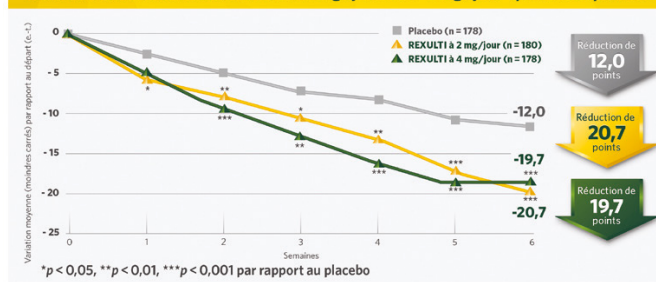
Quelle a été l'efficacité de REXULTI durant les études cliniques?

L'efficacité de REXULTI a été démontrée au cours de 2 études à court terme (6 semaines) et de 1 étude à plus long terme (52 semaines).

Efficacité à court terme

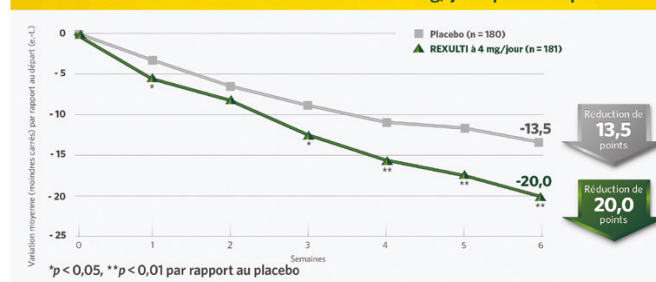
REXULTI a permis d'obtenir une réduction plus marquée des symptômes positifs et négatifs (selon le score PANSS total) par rapport au placebo à la 6^e semaine^{2,3†‡}.

Correll 231: Réduction plus marquée du score PANSS total entre le début et la fin de l'étude avec REXULTI à 2 mg/jour et à 4 mg/jour qu'avec le placebo



D'après Correll et coll. 2015²

Kane 230: Réduction plus marquée du score PANSS total entre le début et la fin de l'étude avec REXULTI à 4 mg/jour qu'avec le placebo



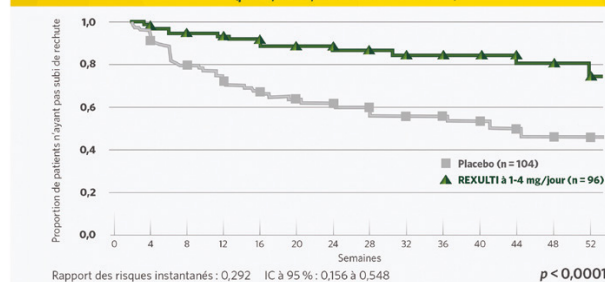
D'après Kane et coll. 2015³

- ▶ REXULTI à 2 mg/jour ne s'est pas révélé supérieur au placebo pour ce qui est du paramètre d'évaluation principal.

Efficacité à long terme

REXULTI a augmenté de façon significative le temps écoulé avant la rechute imminente par rapport au placebo sur une période de 52 semaines^{4§}.

Temps écoulé avant la rechute imminente significativement plus long (sur 52 semaines) chez les patients recevant REXULTI à raison de 1 à 4 mg/jour que chez ceux sous placebo (p < 0,0001; test Mantel-Haenzel)



D'après Fleischhacker et coll. 2016⁴

- ▶ Le critère de rechute imminente a été rempli chez 13,5 % des patients traités par REXULTI contre 38,5 % des patients sous placebo (paramètre d'évaluation secondaire clé, p < 0,0001)⁴.
- ▶ Les sujets du groupe placebo étaient exposés à un risque 3,4 fois plus élevé de présenter une rechute imminente que les sujets du groupe brexpiprazole (IC à 95 % : de 1,825 à 6,411)¹.

Score à l'échelle PSP (Personal and Social Performance)

Efficacité à long terme (52 semaines) : REXULTI a entraîné, par rapport au placebo, une amélioration significative de la variation observée entre le début de l'étude (répartition aléatoire) et la 52^e semaine (augmentation moyenne [moindres carrés] de 15,06 points vs 10,31 points pour le placebo; RADO; paramètre d'évaluation secondaire; p < 0,01)^{4§}.

e.-t. : erreur type; IC : intervalle de confiance; MC : valeur calculée par la méthode des moindres carrés; PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale (échelle des syndromes positifs et négatifs); RADO : report en aval de la dernière observation

Quel est le profil de tolérabilité de REXULTI?

REXULTI a eu un excellent profil de tolérabilité au cours de 3 études cliniques.

- ▶ Aucun effet indésirable courant n'a satisfait au critère de fréquence ≥ 5 % et au moins 2 fois plus élevée que celle observée avec le placebo au cours des études à court terme (6 semaines) et de l'étude à long terme (jusqu'à 52 semaines durant la période

menée à double insu avec répartition aléatoire et phase de sevrage)¹.

Études à court terme (6 semaines) : Événements indésirables survenus à une fréquence ≥ 2 % dans l'ensemble des groupes REXULTI vs le groupe placebo dans les études de Kane 230 et de Correll 231¹

	REXULTI (1-4 mg) (n = 852)	Placebo (n = 368)
Douleur épigastrique	1%	1%
Acathésie	6%	5%
Dorsalgie	2%	2%
Hausse du taux de créatine kinase	2%	1%
Diarrhée	3%	2%
Étourdissements	2%	1%
Sécheresse buccale	2%	1%
Dyspepsie	3%	2%
Myalgie	1%	1%
Douleur aux extrémités	2%	1%
Éruption cutanée	2%	<1%
Agitation	1%	1%
Sédation	2%	1%
Tremblements	3%	1%
Gain de poids	4%	2%

D'après la monographie de produit¹

- * La pertinence clinique et la pertinence clinique comparative sont inconnues.
- † Résultats de deux études de 6 semaines, contrôlées par placebo et menées à double insu après répartition aléatoire chez des patients qui pouvaient tirer des bienfaits d'une hospitalisation ou de la poursuite d'une hospitalisation pour le traitement d'une exacerbation aiguë de la schizophrénie. Les patients ont été affectés au hasard à un traitement par REXULTI à 4 mg/jour (Correll : n = 180; Kane : n = 184), REXULTI à 2 mg/jour (Correll : n = 182; Kane : n = 186) ou à un placebo (Correll : n = 184; Kane : n = 184). Le traitement par REXULTI a été amorcé à raison de 1 mg 1 fois par jour du 1^{er} au 4^e jour. La dose de REXULTI est ensuite passée à 2 mg du 5^e au 7^e jour, puis maintenue à 2 mg 1 fois par jour ou augmentée à 4 mg 1 fois par jour, selon le traitement attribué, pendant les 5 semaines restantes^{2,3}.
- ‡ Score PANSS au début de l'étude : Correll : REXULTI à 4 mg/jour (n = 180), 94,9; REXULTI à 2 mg/jour (n = 182), 95,9; placebo (n = 184), 95,9². Kane : REXULTI à 4 mg/jour (n = 184), 95,1; REXULTI à 2 mg/jour (n = 186), 96,3; placebo (n = 184), 94,8³.
- § Résultats d'une étude de longue durée (52 semaines), multicentrique, contrôlée par placebo et menée à double insu avec répartition aléatoire et phase de sevrage réalisée chez des patients présentant une exacerbation aiguë des symptômes psychotiques de la schizophrénie. Les patients ont été affectés au hasard à un traitement par REXULTI à une dose de 1 à 4 mg/jour (n = 96) ou à un placebo (n = 104). La dose initiale de REXULTI était de 1 mg/jour, et a été réglée à une valeur comprise entre 1 et 4 mg/jour pendant la période d'ajustement des deux traitements, selon le jugement de l'investigateur. La dose de REXULTI devait être demeurée stable durant au moins les 4 dernières semaines de la période de stabilisation. Durant la phase d'entretien de 52 semaines (2 visites hebdomadaires pendant 8 semaines, puis toutes les 4 semaines par la suite), les patients qui avaient répondu aux critères de stabilité ont été répartis dans des groupes parallèles de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 pour recevoir, à double insu, REXULTI à la dose de stabilisation ou un placebo. Au début de l'étude, le score PSP moyen (écart-type) était de 50,1 (12,4) pour REXULTI (n = 97) et de 48,7 (11,7) pour le placebo (n = 105)⁴.
- ¶ Événements indésirables survenus chez au moins 2 % des patients dans l'ensemble des groupes sous REXULTI (1, 2 ou 4 mg) et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo.

Abandons

Au total, 7,8 % des sujets traités par REXULTI et 14,7 % de ceux ayant reçu le placebo ont cessé la prise du médicament en raison d'effets indésirables. Aucun des effets indésirables associés à l'arrêt du traitement chez les sujets ayant reçu REXULTI n'a été signalé à une fréquence d'au moins 2 % et d'au moins le double de celle observée avec le placebo¹.

Quelle est la dose recommandée de REXULTI?

REXULTI permet un schéma d'administration concis **1 fois par jour** par voie orale, **avec ou sans aliments**¹.

- ▶ **Dose initiale** : 1 mg/jour¹
- ▶ **Dose cible** : de 2 à 4 mg/jour¹
- ▶ Au cours de l'étude pivot de longue durée (52 semaines) contrôlée par placebo et menée à double insu avec répartition aléatoire et phase de sevrage, la dose quotidienne moyenne de REXULTI à la dernière visite des patients a été de 3,6 mg⁴.
- ▶ Aucune donnée n'a été recueillie systématiquement pour étudier le remplacement d'autres antipsychotiques par REXULTI ou l'administration concomitante de REXULTI avec d'autres antipsychotiques. Il faut réduire au minimum la période de prise concomitante des deux antipsychotiques¹.
- ▶ **Comprimés offerts dans les teneurs suivantes** : 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg

Dose et ajustement posologique^f

Dose initiale	Dose recommandée	Dose maximale
 1 mg/jour	 2 mg/jour  4 mg/jour	 4 mg/jour

Schéma d'ajustement posologique

La posologie initiale recommandée de REXULTI est de 1 mg, 1 fois par jour, du 1^{er} au 4^e jour. La posologie cible recommandée de REXULTI est de 2 mg à 4 mg, 1 fois par jour. Lors des essais cliniques de 6 semaines, la dose a été augmentée graduellement à 2 mg, 1 fois par jour, du 5^e au 7^e jour, puis à 4 mg le 8^e jour. Il faut réévaluer périodiquement s'il convient de poursuivre le traitement et si la posologie est appropriée. Les patients doivent être traités à la dose efficace la plus faible qui procure une réponse clinique et une tolérabilité optimales¹.

Quelles sont les interactions médicament-médicament associées à REXULTI?

L'ajustement de la dose de REXULTI est recommandé chez les patients qui sont connus pour être des métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 et ceux qui prennent en concomitance des inhibiteurs de la CYP3A4 ou de la CYP2D6 ou encore des inducteurs puissants de la CYP3A4. Veuillez consulter la monographie de produit pour obtenir les renseignements détaillés¹.

Comment REXULTI est-il métabolisé?

In vivo, le brexpiprazole est principalement métabolisé par les isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6. Après l'administration de doses uniques et multiples, le brexpiprazole et son principal métabolite, le DM-3411, étaient les entités médicamenteuses prédominantes dans la circulation générale. À l'état d'équilibre, le DM-3411 représentait de 23 à 48 % de l'exposition plasmatique au brexpiprazole (ASC). On estime que le DM-3411 ne contribue pas aux effets thérapeutiques du brexpiprazole^{1*}.

Utilisation clinique :

- REXULTI n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence. L'innocuité et l'efficacité de REXULTI n'ont pas été établies chez les patients de 65 ans et plus. Il faut administrer REXULTI avec prudence aux patients âgés.
- L'innocuité et l'efficacité de REXULTI n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. REXULTI n'est pas indiqué chez les enfants et n'est pas recommandé chez ces derniers.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Patients âgés : Les patients âgés atteints de démence qui sont traités par un antipsychotique atypique courent un risque accru de décès comparativement à ceux qui reçoivent un placebo. L'analyse des résultats de 13 études contrôlées par placebo utilisant divers antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) menées auprès de tels patients a révélé que le taux de mortalité était 1,6 fois plus élevé en moyenne chez les patients traités.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Régulation de la température corporelle.
- Hypotension orthostatique; de façon générale, le risque est le plus élevé au début du traitement et durant l'augmentation graduelle de la dose.
- Risque d'allongement de l'intervalle QT; une attention particulière s'avère nécessaire lorsque REXULTI est prescrit à un patient que l'on croit être exposé à un risque accru de torsade de pointes.
- Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation rigoureuse visant à déceler tout antécédent d'abus de drogues.
- On doit mesurer la glycémie et le poids corporel des patients avant le début du traitement, puis périodiquement par la suite. Les symptômes évocateurs d'une hyperglycémie doivent également faire l'objet d'une surveillance chez les patients recevant des antipsychotiques atypiques. Il faut soumettre les patients qui présentent des symptômes d'hyperglycémie pendant le traitement par un antipsychotique atypique à un test de glycémie à jeun.
- Les patients présentant des facteurs de risque de diabète doivent subir un test de glycémie à jeun au début du traitement par un antipsychotique atypique et à intervalles réguliers durant celui-ci. Il convient de surveiller régulièrement les patients qui commencent un traitement par un antipsychotique atypique et chez qui un diagnostic de diabète de type 2 a été posé afin de déceler toute détérioration de l'équilibre glycémique.
- Les antipsychotiques ont été associés à des modifications d'ordre métabolique, dont le gain de poids. Une surveillance clinique du poids est recommandée.
- Des modifications indésirables des concentrations de lipides ont été observées chez des sujets traités au moyen d'antipsychotiques atypiques. Par conséquent, la lipémie à jeun des patients doit être mesurée avant le début du traitement et de façon périodique au cours de celui-ci.
- À l'instar d'autres antipsychotiques, REXULTI peut augmenter le taux de prolactine. Les hausses associées au traitement par REXULTI sont généralement légères et peuvent s'atténuer durant le traitement. Dans de rares cas, l'effet peut toutefois persister lors d'une administration prolongée du médicament.
- De rares cas de priapisme ont été associés à la prise d'antipsychotiques.
- On a fait état de cas de leucopénie/neutropénie ayant un lien temporel avec l'utilisation d'agents antipsychotiques. Des cas d'agranulocytose ont également été signalés. Il est donc recommandé d'effectuer un hémogramme avant la mise en route du traitement par REXULTI, puis périodiquement au cours du traitement. Durant les premiers

mois du traitement, il faut réaliser de fréquents hémogrammes chez les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs de diminution du nombre de globules blancs ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Il faut envisager l'arrêt du traitement par REXULTI au premier signe de diminution cliniquement significative au nombre de globules blancs en l'absence d'autres facteurs étiologiques.

- Thromboembolie veineuse.
- Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un ensemble potentiellement mortel de symptômes qui a été observé avec l'emploi d'antipsychotiques.
- Il arrive qu'une dyskinésie tardive apparaisse chez les patients traités par des antipsychotiques. Il faut être prudent lorsqu'on administre REXULTI à des patients ayant des antécédents de convulsions ou atteints de troubles qui abaissent le seuil convulsif.
- REXULTI peut altérer le jugement, la pensée ou les habiletés motrices; il peut causer de la somnolence et altérer les aptitudes motrices.
- La tentative de suicide est un risque inhérent aux troubles psychotiques.
- Le risque pourrait être plus grand chez les patients qui ont des antécédents de trouble du contrôle des impulsions, et il convient de surveiller étroitement ce type de patients.
- REXULTI ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés chez la mère l'emportent clairement sur les risques pour le fœtus. On conseille aux femmes qui reçoivent REXULTI de ne pas allaiter.
- Personnes âgées (> 65 ans) : La détermination de la dose exige de la prudence. On doit habituellement amorcer le traitement au moyen de la plus faible dose de la gamme posologique. Lors des études contrôlées par placebo portant sur le traitement par certains antipsychotiques atypiques, on a observé une fréquence plus élevée d'événements indésirables cérébrovasculaires, y compris de cas mortels, comparativement aux sujets recevant le placebo. La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à la prise d'antipsychotiques, dont REXULTI.
- Atteinte hépatique : Chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée à grave (score de Child-Pugh ≥ 7), la dose maximale recommandée est de 3 mg, 1 fois par jour.
- Atteinte rénale : Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée à grave ou terminale (clairance de la créatinine [CLCr] < 60 mL/minute), la dose maximale recommandée est de 3 mg, 1 fois par jour.
- Métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 : l'ajustement de la dose de REXULTI est recommandé.
- Les comprimés REXULTI contiennent du lactose.

Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie de produit au www.rexultimonographie.ca pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été abordés dans le présent document. Il est également possible d'obtenir la monographie de produit en composant le 1-877-341-9245.

^f L'ajustement de la dose est recommandé en présence d'insuffisance hépatique ou rénale, chez les patients qui sont connus pour être des métaboliseurs lents des substrats de la CYP2D6 et chez ceux qui prennent en concomitance des inhibiteurs de la CYP3A4 ou de la CYP2D6 ou encore des inducteurs de la CYP3A4. REXULTI n'étant pas un substrat de la CYP1A2, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les fumeurs. Veuillez consulter la monographie de produit.

✶ La portée clinique n'a pas été établie.

Références :

1. Monographie de REXULTI. Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 16 février 2017.
2. Correll CU, Skuban A, Ouyang J et coll. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Acute Schizophrenia: A 6-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2015;172(9):870-80.
3. Kane JM, Skuban A, Ouyang J et coll. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;164(1-3):127-35.
4. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J et coll. Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20(1):11-21.

REXULTI est une marque de commerce d'Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., utilisée sous licence par Otsuka Canada Pharmaceutical.
KBX160015F



ULTRA-HAUTE CAPACITÉ DE PRODUCTION DE CARTES ALVÉOLÉES

Performance inégalée.



ULTRA rapide

102 cartes multidoses / heure



ULTRA précise

Méthode éprouvée et testée de notre technologie « pick and place »



ULTRA rentable

- Croissance des affaires
- Centrale de production automatisée



Que vous choisissiez de faire préparer vos cartes alvéolées par l'entremise d'une centrale de production ou de vous procurer votre propre appareil, ces deux options vous permettent de bénéficier des avantages offerts par la technologie SynMed^{MD}.

synmedrx.com/ultra-fr
info@synmedrx.com - 450 501 2859

SynMed^{MD} ULTRA
Une technologie de Synergie Médicale

Texte rédigé par **Kassandra Nadeau-Fortier**, Pharm. D., et Sarah Saudrais Janecek, B. Pharm., M.Sc., Pharmacie Jean-François Trudel, Valérie Breton et Sarah Saudrais Janecek

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

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

Texte original soumis le 13 novembre 2017.

Texte final remis le 21 novembre 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.

Acidocétose associée aux inhibiteurs du sodium-glucose cotransporteur 2 : faut-il s'en méfier ?

Discussion

L'acidocétose diabétique est une complication aiguë rare, mais potentiellement mortelle, qui se traduit par une hyperglycémie ($>13,9$ mmol/L), une augmentation du trou anionique et une augmentation des cétones sanguins¹. La personne atteinte peut présenter des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une soif intense, une fréquence urinaire augmentée, de la fatigue, une léthargie, une altération de l'état de

QUESTION DE



Objectifs d'apprentissage

1. Reconnaître les signes et symptômes d'une acidocétose associée aux i-SGLT2.
2. Reconnaître les facteurs de risque pouvant favoriser l'apparition d'une acidocétose associée aux i-SGLT2.
3. Prendre en charge le patient atteint d'une acidocétose associée aux i-SGLT2.



Présentation du cas clinique

Monsieur RD, 58 ans, est atteint de diabète de type 2 depuis 12 ans et traité par de la metformine 1000 mg deux fois par jour, de la canagliflozine 300 mg par jour et de l'insuline glargine 20 unités sous-cutanées une fois par jour au coucher. Il est également connu pour hypertension, dyslipidémie, obésité (IMC de 34 kg/m²) et microalbuminurie.

Les résultats des dernières prises de sang datant d'un mois indiquent : HbA1c à 9,8 %, créatinine sérique à 80 µmol/L (clairance à la créatinine autour de 80 ml/min), électrolytes normaux.

Monsieur RD se présente à la pharmacie avec des nausées, des vomissements, une perte d'appétit et de la fatigue depuis environ 48 heures. Au questionnaire, il mentionne avoir été traité pour une pneumonie acquise en communauté il y a 10 jours avec de l'amoxicilline/acide clavulanique 875 mg/125 mg po deux fois par jour pour sept jours. Pendant ce traitement et jusqu'à ce jour, il a réduit sa dose d'insuline à 10 unités une fois par jour au coucher, car les apports alimentaires étaient très réduits compte tenu de son infection. Il mentionne également avoir pris en moyenne quatre à cinq consommations d'alcool par jour ces trois derniers jours.

À l'évaluation, ce patient présente une glycémie capillaire à jeun de 12,5 mmol/L, il est afebrile, a une valeur tensionnelle de 135/85 et un pouls légèrement augmenté de 105 battements par minute au repos. Les signes et les symptômes respiratoires se sont grandement améliorés depuis le traitement par amoxicilline/acide clavulanique.

conscience et une dyspnée¹. La reconnaissance et la prise en charge rapides sont essentielles pour éviter de graves complications, telles qu'une atteinte rénale aiguë, un œdème cérébral, un syndrome de détresse respiratoire, une hypokaliémie, etc¹. L'acidocétose diabétique survient lorsque l'utilisation du glucose est réduite par une déficience d'insuline, entraînant la lipolyse et donc la production de corps cétoniques¹.

En 2015, la Food And Drug Administration (FDA) émettait un avis de pharmacovigilance quant aux risques augmentés d'acidocétose diabétique chez les patients prenant un inhibiteur du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (i-SGLT2)². En 2016, ce fut au tour de Santé Canada³.

En mai 2016, 419 cas d'acidocétose diabétique (310 patients avec diabète de type 2 et 119 patients avec diabète de type 1) ont été rapportés internationalement³. La majorité des cas impliquant les i-SGLT2 étaient ceux de patients ayant une production faible ou absente d'insuline, tels que les diabétiques de type 1, les diabétiques de type 2 de longue date et certains diabétiques de type 2 atteints en réalité d'un diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA)^{4,5}. L'incidence d'acidocétose diabétique chez les patients de type 2 traités par i-SGLT2 demeure faible et ne dépasse pas celle de la population diabétique en général⁴. Le risque de cette complication est plus élevé à

l'instauration (premier mois) d'un i-SGLT2 et les cas menant à une hospitalisation seraient peu fréquents⁶.

Certains facteurs peuvent précipiter une acidocétose diabétique, tels qu'une chirurgie, une activité physique très intense, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une infection grave, une alimentation pauvre en glucides, une déshydratation, une pancréatite, un faible taux d'insuline ou la consommation d'alcool^{3,4}.

Chez les patients prenant un i-SGLT2, l'acidocétose diabétique se produit lorsque la glycémie est normale ou légèrement augmentée, retardant ainsi son diagnostic¹. Le mécanisme demeure incertain. Une des hypothèses serait que les i-SGLT2 diminueraient la réabsorption de glucose au niveau du tubule rénal proximal, augmentant ainsi l'excrétion urinaire de glucose et abaissant le taux de glucose sanguin. Cette baisse de glucose sanguin diminuerait la production d'insuline par le pancréas, se traduisant par une augmentation de la production de glucagon favorisant la lipolyse. Ainsi, le besoin d'insuline est moindre pour assurer un bon contrôle glycémique chez ceux qui utilisent les i-SGLT2, mais cela engendre une quantité moindre d'insuline disponible pour restreindre la lipolyse, particulièrement lorsqu'un facteur prédisposant est présent (p. ex., maladie). La lipolyse débridée entraîne une cétonémie, et ce, sans une élévation marquée de la glycémie, compte tenu de la glycosurie constante⁵.

Deuxième hypothèse : les inhibiteurs du SGLT2 prédisposeraient également à une hypovolémie menant à une augmentation du glucagon, du cortisol et de l'épinéphrine, augmentant ainsi la résistance à l'insuline, la lipolyse et la production de corps cétoniques^{1,4}.

Troisième hypothèse : il y aurait présence de récepteurs SGLT2 dans les cellules pancréatiques alpha, et les i-SGLT2 stimuleraient de façon indépendante la sécrétion de glucagon par ces cellules⁷.

Enfin, dernière hypothèse : les i-SGLT2 diminueraient la clairance rénale des corps cétoniques, augmentant ainsi leur concentration au niveau sanguin⁷.

Le traitement de l'acidocétose diabétique associée aux i-SGLT-2 consiste à cesser le médicament, avant d'adresser le patient à l'urgence pour l'administration de fluides intraveineux et d'insuline en perfusion.

Certaines interventions peuvent contribuer à prévenir l'acidocétose associée aux i-SGLT-2⁴:

- Considérer l'arrêt temporaire du i-SGLT-2 24 heures avant une intervention chirurgicale planifiée, une procédure invasive planifiée ou une activité physique intense, telle que courir un marathon. En cas d'intervention chirurgicale

urgente ou de stress extrême, cesser immédiatement le médicament et s'assurer de la prise en charge du risque d'acidocétose.

- Éviter de cesser ou de réduire de façon excessive les doses d'insuline.
- Les patients utilisant les i-SGLT-2 devraient éviter de prendre de l'alcool de façon excessive et d'adopter des régimes très faibles en hydrates de carbone.

S

Patient présente nausées, vomissements, perte d'appétit et fatigue depuis environ 48 heures.

O

- 58 ans
- Diabète de type 2 non maîtrisé (HbA1c = 9,8 %) traité par de la metformine 1000 mg 2 fois par jour, de la canagliflozine 300 mg par jour et de l'insuline glargine 20 unités sous-cutanées une fois par jour au coucher
- Pneumonie récente traitée par de l'amoxicilline/acide clavulanique 875 mg/125 mg po bid pour 7 jours. (Traitement complété et efficace)
- Réduction de la dose d'insuline à 10 unités die hs depuis 10 jours
- Quatre à cinq consommations d'alcool par jour les trois derniers jours
- Glycémie capillaire à jeun de 12,5 mmol/L, afébrile, valeur tensionnelle de 135/85 et pouls de 105 battements par minute au repos.
- Cétones capillaires : positives

A

La pneumonie, la réduction importante de la dose d'insuline, la prise d'alcool récente ainsi que la présence d'un i-SGLT-2 sont tous des facteurs prédisposant à l'acidocétose diabétique. La présence des signes et symptômes du patient corrobore la présence possible d'acidocétose diabétique.

P

- Patient adressé immédiatement à l'infirmière sur place à la pharmacie pour prise de signes vitaux, glycémies, cétones capillaires, température
- Cesser l'i-SGLT-2 immédiatement
- Diriger le patient vers l'urgence rapidement
- Communiquer avec le médecin de l'urgence pour l'informer du cas, de la présentation ainsi que des valeurs mesurées en pharmacie
- Imprimer le profil médicamenteux du patient en indiquant les changements récents de la médication (prise récente d'antibiotique, diminution dose insuline)
- Rédiger l'opinion pharmaceutique : cesser temporairement le i-SGLT-2 et reprendre la dose d'insuline glargine à 20 unités après le traitement intra-hospitalier
- Suivi posthospitalisation du patient (ajustement insuline, reprise de la médication, glycémies, résolution des signes et symptômes, et prise en charge du diabète non maîtrisé).
Inscrire le suivi dans l'agenda (délai de 24 heures)

- Les données actuelles ne soutiennent pas l'utilisation des i-SGLT-2 dans le traitement du diabète de type 1. Si ceux-ci sont utilisés hors indication en diabète de type 1, il faudrait envisager des doses réduites de i-SGLT-2, éviter de réduire d'emblée les doses d'insuline à l'introduction des i-SGLT-2 et aviser le patient de maintenir un régime alimentaire comprenant des hydrates de carbone.

Les i-SGLT-2 demeurent des molécules de choix dans le traitement du diabète de type 2, compte tenu de leurs effets bénéfiques sur le poids, la graisse viscérale et la tension artérielle⁸. L'empagliflozine a récemment démontré une réduction de la mortalité cardiovasculaire, des infarctus non fatals, des accidents vasculaires cérébraux non fatals, ainsi que de la mortalité de toutes causes⁸.

De nouvelles données seront nécessaires afin de confirmer la sécurité de leur utilisation chez les diabétiques de type 1.

Acte pharmaceutique facturable

Opinion innocuité : interrompre la prise d'un médicament prescrit (WR). ■

Références

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

1. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et coll. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38: 1687-93. DOI : 10.2337/dc15-0843.
2. U.S Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. [En ligne.] Le 1^{er} juillet 2016. Disponible : <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>
3. Gouvernement du Canada, Résumé de l'examen de l'innocuité – Inhibiteurs du SGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) – Évaluation du risque d'acidocétose diabétique (production par l'organisme de fortes concentrations d'acides dans le sang). [En ligne.] Le 16 mai 2016. Disponible : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medefet-canada/examens-innocuite/resume-examen-innocuite-inhibiteurs-sgl2-canagliflozine-dapagliflozine-empagliflozine-evaluation-risque.html>
4. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Position Statement on the Association of SGLT-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract* [En ligne.] 2016; 22(6) : 1-10. DOI:10.4158/EP161292.
5. Clement M, Senior P. L'acidocétose diabétique euglycémique due à la canagliflozine : une complication « acide » mais évitable de l'utilisation des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2. *Canadian Family Physician* September [En ligne.] 2016; 62 (9) : e518-e522. Disponible : <http://www.cfp.ca/content/62/9/e518>

6. Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E, Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *The New England Journal of Medicine* 2017; 376: 23. DOI: 10.1056/NEJMc1701990.
7. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(8): 2849. Epub2015 Jun 18.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM., Fitchett D, Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2015; 373 : 2117-28. DOI : 10.1056/NEJMoa1504720.



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 11 décembre 2018. Donne 4 UFC.

1. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- A. L'acidocétose diabétique associée aux i-SGLT-2 est souvent accompagnée d'une hyperglycémie marquée.
- B. Certains facteurs peuvent précipiter une acidocétose diabétique, tels qu'une chirurgie, une activité physique très intense, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une infection sévère, etc.
- C. Une des hypothèses expliquant le risque d'acidocétose associée aux i-SGLT-2 implique la présence de récepteurs SGLT2 dans les cellules pancréatiques alpha.
- D. Les données actuelles ne soutiennent pas l'utilisation des i-SGLT-2 dans le traitement du diabète de type 1.

19^e ÉDITION

Concours prix QuintilesIMS

BOURSE DE 3 000 \$ À GAGNER

Description du concours

Le Comité consultatif sur l'information en santé de QuintilesIMS a recommandé la création des Prix QuintilesIMS qui servent à souligner les travaux de médecins, pharmaciens et optométristes concernant l'utilisation clinique efficace des médicaments ainsi qu'aux étudiants méritants dans les facultés correspondantes. Ces prix représentent une valeur d'environ 30 000 \$.

Description du prix décerné

Deux bourses de 3 000 \$ seront décernées à deux pharmaciens (ou deux groupes de pharmaciens) s'étant distingués par l'excellence de leur article sur l'utilisation efficace de médicaments; selon une ou plusieurs des catégories suivantes:

- importance de l'observance du traitement médicamenteux;
- meilleur traitement dans le cas d'une maladie donnée;
- revue de l'utilisation de médicaments dans un contexte clinique;
- utilisation efficace de médicaments les uns par rapport aux autres dans un contexte clinique.

Règlements

L'auteur principal (premier auteur) de l'article doit être un pharmacien membre de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Tout article original paru dans une revue médicale spécialisée (excluant les entrevues et articles de journaux) au cours de l'année civile (de janvier à décembre 2017) peut être soumis à condition qu'il appartienne à l'une des catégories précisées ci-dessus. De plus,

- les traductions, adaptations ou reproductions d'articles ne sont pas admissibles;
- les articles acceptés pour publication mais non encore publiés ne sont pas admissibles;
- les articles en deux parties comptent pour un seul texte;
- si un article a été rédigé par plus d'un auteur, le prix sera remis à l'auteur principal défini comme l'auteur désigné dans le manuscrit, responsable pour la correspondance.

Sélection des articles

Les articles seront soumis par leurs auteurs qui devront les faire parvenir, **avant le 31 janvier 2018**, à la direction générale de l'**Association québécoise des pharmaciens propriétaires**, 8000 boulevard Langelier, bureau 303, Montréal (Québec) H1P 3K2.

Un comité de sélection procédera ensuite à l'évaluation des articles et effectuera le choix final. La direction générale de l'AQPP communiquera à QuintilesIMS le nom des auteurs des deux articles retenus comme étant les meilleurs. QuintilesIMS remettra officiellement les prix lors d'une conférence de presse.

À PROPOS DE QUINTILESIMS

QuintilesIMS (NYSE : Q) est un des principaux fournisseurs mondiaux de services intégrés de renseignements et de soins de santé habilités par la technologie, dont les activités visent à aider ses clients à obtenir de meilleurs résultats cliniques, scientifiques et commerciaux. Fruit de la fusion de Quintiles et IMS Health, la société QuintilesIMS compte environ 50 000 employés qui oeuvrent dans plus de 100 pays.



R E C R U T E M E N T



Nous recherchons :

Un(e) coresponsable

pour la chronique « Les pages bleues »

Un(e) responsable

pour la chronique « Pharmacovigilance ».

les pages
bleues

pharmaco-
vigilance

La formation continue vous passionne ?
Vous aimeriez contribuer à une revue de formation continue
chère au cœur des pharmaciens ?
Vous êtes une pharmacienne ou un pharmacien
inscrit au tableau de l'OPQ ?

Cette implication est pour vous !

En tant que responsable d'une chronique, vous devez recruter
des auteurs et des réviseurs scientifiques pour *Québec Pharmacie*.
Cette contribution à *Québec Pharmacie* est rémunérée.

Pour manifester votre intérêt ou pour toutes questions,
veuillez communiquer avec
Mme Céline Léveillé-Imbeault,
rédactrice en chef de *Québec Pharmacie*,
qp.redacteurs@gmail.com

Texte rédigé par **Hugo Langlois**, Pharm. D., candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, **Camille Benoit**, Pharm. D., pharmacienne, Pharmacie Martin Gilbert, Montréal, **Alix Marilie Vaillancourt**, Pharm. D., pharmacien, Département de pharmacie du CISSS de la Côte-Nord, candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée, Université Laval, **Chanel Ella Boisvert**, Pharm. D., pharmacienne, Jean Coutu, Frédérick Coussa, Brossard, **Lisa Abou**, Pharm. D., pharmacienne, Brossard, étudiante en médecine, Faculté de Médecine, Université de Montréal, **Philippe Arbour**, Pharm. D., candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, **Émilie Mégrouèche**, Pharm. D., candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, **Jean-Justin Lessard**, Pharm. D., pharmacien, Département de pharmacie du Conseil Cri de la Santé et des Services Sociaux de la Baie-James, et **Jean-Philippe Adam**, B. Pharm., M.Sc., BCPS, BCOP, pharmacien, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Révision : Félice Saulnier, B. Pharm., Pharmacie Félice Saulnier inc.

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

Texte original soumis le 2 octobre 2017.

Texte final remis le 23 novembre 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.**

La naloxone en pharmacie communautaire



Objectifs d'apprentissage

1. Évaluer le risque de surdose d'opioïdes afin de cibler les patients pouvant avoir recours à la naloxone.
2. Connaître les formes pharmaceutiques et les particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la naloxone.
3. Connaître les éléments importants à aborder afin de bien conseiller les personnes se procurant la naloxone.



**Présentation
du cas clinique**
1/2

Vous êtes pharmacien en officine. Une patiente se présente à vous avec une nouvelle ordonnance pour une augmentation de sa dose de Fentanyl timbre, soit de 37 mcg/h à 50 mcg/h.

Au dossier, vous notez :

- 72 ans, 54 kg, consommation d'alcool inconnue. Tabac : 30 paquets par année, cessé il y a 15 ans. Clairance de la créatinine : 41 mL/min
- Problèmes de santé : douleurs somatiques chroniques, diabète de type 2, MPOC, HTA, dyslipidémie, TAG
- Traitée par :
 - Lorazépam 2 mg bid + 1 mg hs prn
 - Citalopram 20 mg die
 - Metformine 500 mg bid
 - Ramipril 2,5 mg die
 - Atorvastatine 10 mg hs
 - Fentanyl timbre 50 mcg/h q3jours
 - Fentanyl timbre 37 mcg/h q3 jours (à cesser)
 - Hydromorphone 2 mg PO 4h q4h prn (occasionnellement)
 - Acétaminophène 650 mg qid
 - Célécoxib 100 mg die
 - Pantoprazole 40 mg die
 - Tiotropium 18 mcg 1 inh die
 - Fluticasone-salmétérol 250-25 mg 2 inh bid
 - Salbutamol 100 mcg 1-2 inh q6h PRN

Mise en contexte

Après plusieurs années d'utilisation en milieu hospitalier, la naloxone, un antagoniste des opioïdes, a récemment fait son apparition dans les officines du Québec. L'objectif est de faire front à l'augmentation du nombre de décès liés aux surdoses d'opioïdes, que l'on observe présentement partout au pays, en permettant une action plus précoce en cas d'intoxication en possédant la naloxone sur soi. Le Québec n'y échappe pas. À cet effet, les données de l'INSPQ démontrent une hausse du taux des décès secondaires à une intoxication aux opioïdes au Québec de 2000 à 2012. Ce sont les personnes de 50 à 64 ans qui ont connu la plus forte hausse durant cette période¹. En Ontario, le type d'opioïdes ayant causé le plus de surdoses en 2015 est le Fentanyl^{MD},



Facteurs de risque d'une surdose d'opioïdes (ou personnes pouvant bénéficier du programme de la naloxone à emporter) ^{5,6,7,8}

Patient avec dépendance connue ou suspectée aux opioïdes de prescription ou illicites (surtout après période d'arrêt ou diminution de consommation)

Patient ayant vu sa consommation d'opioïdes temporairement diminuée ou arrêtée (incarcération, séjour en centre de désintoxication, hospitalisation)

Patient sous traitement de la dépendance avec méthadone ou buprénorphine/naloxone (surtout si début ou fin de traitement)

Usage d'opioïde injectable

Usage d'opioïde de prescription à haute dose (soit ≥ 50 mg en équivalent morphine par jour*)

Usage concomitant d'autres drogues (à contenu inconnu)

Usage concomitant d'opioïde et de substances sédatives (alcool, benzodiazépines, neuroleptiques)

Patient avec antécédents de surdose d'opioïdes ayant eu besoin de soins d'urgence

Usage d'opioïdes chez les patients suivants :

- âgés de ≥ 65 ans
- avec troubles respiratoires (apnée du sommeil, MPOC sévère, emphysème, asthme non maîtrisé, infection des voies respiratoires active)
- avec insuffisance rénale et/ou hépatique sévère
- avec trouble psychiatrique actif et aigu (dont la dépression)
- avec troubles cognitifs
- avec accès limité à des soins d'urgence (région éloignée, mobilité réduite)
- avec polypharmacie
- souffrant d'obésité
- avec comportements liés au mésusage des opioïdes (si opioïdes d'ordonnance)

* Certaines références suggèrent, lors de l'usage, > 100 mg en équivalent morphine.

suivi de l'hydromorphone². Bien que les surdoses d'opioïdes représentent un véritable enjeu de santé publique, aucune donnée québécoise à ce jour ne permet de tirer des conclusions sur le taux de décès par intoxication aux opioïdes chez les utilisateurs de drogues injectables, comparativement aux consommateurs d'opioïdes prescrits. Le 10 novembre 2017, le gouvernement provincial a mis sur pied un programme de gratuité pour favoriser l'accès à la naloxone aux utilisateurs d'opioïdes et aux tierces personnes pouvant intervenir auprès d'eux. La distribution de naloxone à emporter à toutes les populations à risque de surdose d'opioïdes pourra permettre de sauver des vies. Le Québec vient d'emboîter le pas à plusieurs autres pays qui ont déjà mis en place des programmes semblables d'accès à la naloxone^{3,4}.

I Aide-mémoire sur l'usage de la naloxone

SIGNES DE SURDOSE AUX OPIOÏDES					
RESPIRATION RALENTIE OU ARRÊTÉE 	PERSONNE INCONSCIENTE RÉVEILLE-TOI ! AUCUN MOUVEMENT ET NE PEUT ÊTRE RÉVEILLÉE 	LÈVRES ET ONGLES BLEUS 	ÉTOUFFEMENT OU RONFLEMENTS 	PEAU FROIDE ET MOÏTE 	PUPILLES TRÈS PETITES
5 ÉTAPES POUR SAUVER UNE VIE					
1	2	3	4	5	
STIMULATION FROTTER AU CENTRE DE LA POITRINE ET CRIER LE NOM DE LA PERSONNE	APPELER 911 	INJECTER LA NALOXONE 1 FIOLE (1ML) DANS LE MUSCLE DE LA CUISSE OU DU BRAS	RÉANIMER AU BESOIN RCR	RÉ-INJECTER LA NALOXONE 1 FIOLE (1ML) SI AUCUN CHANGEMENT APRÈS 3-5 MINUTES	
RESTER AVEC LA PERSONNE JUSQU'À L'ARRIVÉE DE L'AMBULANCE					
© Alix Marilie Vaillancourt					

Comment évaluer le risque de surdose

Afin de s'assurer d'une dispensation optimale de la naloxone en officine, il importe pour le pharmacien de bien savoir identifier les populations à risque de surdose. Bien que l'on ait présentement peu de données probantes afin de guider les cliniciens dans l'identification des personnes à risque, certaines lignes directrices existent à ce sujet, principalement fondées sur des avis d'experts (**tableau I**). Il semble y avoir consensus entre les différentes données de référence quant à certains facteurs de risque. Cependant, un flou persiste concernant la dose seuil d'opioïde consommé en douleur chronique, à laquelle on devrait prescrire d'emblée de la naloxone.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) suggère la prescription de naloxone chez tous les patients consommant des doses journalières >100 mg en équivalent morphine, alors que les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) fixent plutôt ce seuil à > 50 mg. Les nouvelles lignes directrices canadiennes sur la douleur chronique publiées en mai 2017 par le National Pain Center ne se positionnent pas quant à la coprescription de la naloxone en douleur chronique, évoquant le manque de données à ce sujet. De plus, avant de recommander la naloxone lors d'usage



**Présentation
du cas clinique
2/2**



Les facteurs de risque de surdosage chez cette patiente sont :

- Usage d'une posologie de Fentanyl à une dose élevée (équivalent morphine à 100 mg/jour)
- Présence d'une maladie pulmonaire obstructive et d'une insuffisance rénale chronique augmentant son risque de surdose (accumulation de Fentanyl en IRC)
- Usage de lorazépam, dépresseur du système nerveux central, à dose élevée, régulièrement, chez la personne âgée. Augmentation du risque de dépression respiratoire en concomitance avec les opioïdes.
- Profil pharmaceutique lourd (polypharmacie)

d'opioïdes en douleur chronique, il faut tenir compte du niveau de soins et impliquer le médecin traitant. Le jugement clinique s'impose donc dans ces situations, d'où la nécessité pour le pharmacien communautaire de savoir reconnaître les autres facteurs de risque (**tableau 1**).

Pharmacocinétique et pharmacodynamie de la naloxone

La naloxone possède une très faible biodisponibilité orale. L'utilisation de la voie intraveineuse (IV), intranasale (IN) ou intramusculaire (IM) est donc privilégiée en cas d'intoxication aux opioïdes. Comme ces deux dernières voies d'administration sont principalement utilisées en milieu communautaire, nous nous y attarderons davantage. Le début d'action de la forme IM est plus rapide que celui de la voie IN, soit deux à cinq minutes versus huit à treize minutes. La durée d'action varie entre 0,5 et 2 heures, en fonction du type d'opioïde impliqué et de la voie. La demi-vie de la naloxone est d'environ 1 heure⁹. Ceci justifie donc une surveillance soutenue lors de l'administration de la naloxone, de même qu'une visite à l'urgence, puisque la dose administrée durera fort probablement moins longtemps que le temps de demi-vie de l'opioïde à renverser.

Lors des soins de première ligne, la dose de naloxone IM administrée est de 0,4 mg, alors que la dose IN est de 4 mg (car l'absorption via la muqueuse nasale est moins élevée). Il faut garder à l'esprit que l'affinité pour le récepteur mu varie en fonction du type d'opioïde impliqué (i.e. Fentanyl, et ses dérivés, ou buprénorphine versus héroïne pure, qui se lie moins fortement)¹⁰. Des doses plus élevées et/ou plus fréquentes de naloxone pour déloger l'agent causal de son site d'action pourraient dès lors être nécessaires. L'évaluation des symptômes de surdose permettra d'évaluer le besoin de réadministrer une dose de naloxone toutes les 3 à 5 minutes.

La naloxone est transformée en métabolites inactifs par glucurono-conjugaison. Par conséquent, aucun ajustement n'est nécessaire en insuffisance rénale ou hépatique. Bien que la naloxone ait été peu étudiée en grossesse et allaitement, son usage présente plus de bénéfices que de risques en cas d'intoxication aux opioïdes¹¹.

Le risque d'interaction pharmacocinétique lors de l'administration de la naloxone est faible. Cependant, il est possible de précipiter le patient en sevrage ou en douleur aiguë, surtout lors d'un usage chronique d'opioïdes. Les symptômes suivants pourraient être observés et sont des réactions attendues : malaise, mauvaise humeur, tachycardie, hypertension, nausées, vomissements, sueur, tremblements, douleur, etc. (voir **figure 1** sur les signes sevrage vs surdose)¹². Comme les symptômes de sevrage ne mettent généralement pas la vie du patient en danger, il ne faut pas craindre d'utiliser la naloxone.

Enfin, la naloxone pourrait être utilisée en cas d'intoxication au tramadol ou au tapentadol, car ce sont des agonistes des récepteurs mu (tramadol par son métabolite actif M1) dans une certaine mesure. Il faut garder en tête que ces deux agents peuvent aussi entraîner un toxidrome sérotoninergique par leur action ISRS-ISRN, qui ne peut pas être renversée par la naloxone^{13,14,15}.

En cas d'intoxication aux opioïdes, il sera donc important de garder en tête **quatre éléments clés** : la nature antagoniste pure de la naloxone pour les récepteurs mu, sa courte demi-vie, l'opioïde consommé par le patient et la chronicité de l'usage de celui-ci.

Enseignement aux patients

D'abord, le patient doit être en mesure de reconnaître les signes et les symptômes d'une surdose (**figure 1**). Une respiration lente et difficile, un myosis (pupille en point d'aiguille), les lèvres et le bout des doigts/extrémités bleutés et l'incapacité à répondre aux différents stimuli (bruit et toucher) sont les indices d'une probable surdose¹². Une fois la situation identifiée, l'INESSS désigne cinq étapes pour sauver une vie. La première consiste à tenter de réveiller le patient en le frottant au niveau du sternum et en parlant fort. Si ce dernier ne réagit pas, l'étape suivante consiste à appeler Urgence Santé ou à désigner quelqu'un pour le faire. Cette étape est très importante, et il faut insister auprès des demandeurs de naloxone. S'il y a suspicion d'intoxication aux opioïdes et que la fréquence respiratoire est plus lente que la normale, l'usage de la naloxone est recommandé, basé sur un ratio risque-bénéfice.

L'emploi de la naloxone en milieu communautaire se compare un peu à l'utilisation de l'épinéphrine injectable lors d'un choc anaphylactique, en ce sens qu'elle permet d'améliorer l'état du patient à court terme, tout en exigeant une prise en charge

II

Formes pharmaceutiques et particularités

Produit	Naloxone Chlorhydrate de naloxone injectable – Fiole	Naloxone Chlorhydrate de naloxone injectable – Ampoule	Narcan ^{MC} Vaporisateur nasal	Evzio ^{MC} Auto-injecteur (pas encore approuvé au Canada)
Voie d’administration	Intramusculaire (IM)	Intramusculaire (IM)	Intranasale (IN)	Intramusculaire (IM)
Force/concentration	0,4 mg/mL	0,4 mg/mL	4 mg/0,1 mL	2 mg/0,4 mL
Format	Format de 10 fioles de 1 mL	Format de 10 ampoules de 1 mL Les trousses PROFAN contiennent 2 ampoules de 1 mL	Format de 2 vaporisateurs nasaux à usage unique	Format de 2 auto-injecteurs + 1 dispositif de formation
Posologie	Injecter 1 mL (0,4 mg) de naloxone par voie IM (épaule ou cuisse). Répéter après 3 à 5 minutes PRN	Injecter 1 mL (0,4 mg) de naloxone par voie IM (épaule ou cuisse). Répéter après 3 à 5 minutes PRN	Vaporiser le contenu du dispositif (0,1 mL) dans une narine. Répéter dans l’autre narine après 3 à 5 minutes au besoin.	En suivant les instructions auditives du dispositif, injecter le contenu de celui-ci dans la cuisse. Maintenir en place 5 à 10 secondes. Répéter après 3 à 5 minutes avec un 2 ^e dispositif au besoin.
Manipulations	Injecter 1 mL d’air dans la fiole. Puis, prélever le contenu total de la fiole avec une seringue de 3 mL avec aiguille rétractable de 1 pouce (21, 22 ou 23 G) avant utilisation.	Prélever le contenu total de l’ampoule avec une seringue de 3 mL avec aiguille rétractable de 1 pouce (21, 22 ou 23 G) avant utilisation.	Retirer le vaporisateur de sa plaquette protectrice avant utilisation.	Suivre les instructions auditives du dispositif.
Conservation	Température pièce (entre 15 et 30°C) À l’abri de la lumière	Température pièce (entre 15 et 30oC) À l’abri de la lumière	Température pièce (entre 15 et 30°C) À l’abri de la lumière Température pièce (entre 15 et 25°C) Excursion temporaire permise (entre 4 et 40°C) À l’abri de la lumière Conserver le vaporisateur dans sa plaquette protectrice scellée jusqu’à utilisation.	Température pièce (entre 15 et 25°C) Température temporaire permise (entre 4 et 40°C) À l’abri de la lumière
Coût (excluant les honoraires du pharmacien)	29,29\$ pour 2 fioles	29,29\$ pour 2 ampoules	145\$ pour 2 doses de 4mg	Non disponible au Canada
Couverture RAMQ	Oui 2 fioles de 1 mL et 2 seringues jetables de 3 mL avec aiguille rétractable de 1 pouce)	Oui	Non couvert	N/A
DIN	02455935 Pseudo-DIN des seringues avec aiguille rétractable couvertes par la RAMQ : 99101335	02453258 Pseudo-DIN des seringues avec aiguille rétractable couvertes par la RAMQ : 99101335	02458187	N/A
Manufacturier	Oméga	Plusieurs manufacturiers	Adapt Pharma	Kaléo

médicale subséquente. De plus, le témoin ou l'aidant doit administrer la naloxone en effectuant une injection IM au niveau du muscle du deltoïde ou de la cuisse (face externe). L'injection se fait à 90 degrés dans la portion latérale du corps. Pour faciliter la visualisation, il convient de se référer à la vidéo d'injection publiée par l'Association des pharmaciens du Canada¹⁶.

Si le patient est toujours inconscient après l'injection initiale, les manœuvres de réanimation cardiorespiratoire (RCR) devront être entreprises. Il est recommandé d'injecter une deuxième dose de naloxone IM dans trois à cinq minutes et de répéter au besoin s'il n'y a pas retour à un rythme respiratoire normal ou éveil de l'individu en surdose, d'où la nécessité de fournir au moins deux fioles de naloxone. Par la suite, on continuera les manœuvres de RCR au besoin et on restera près du patient jusqu'à ce que les secours arrivent. Il est important de mentionner à l'intervenant que vous formez qu'il faut rassurer et orienter le patient à son réveil, car ce dernier pourrait alors être confus, voire agressif. Il devra être transporté à l'hôpital pour évaluation et observation.

La naloxone se conserve à la température de la pièce, à l'abri de la lumière. Il est bien important de toujours vérifier la date d'expiration sur les flacons remis, et de ne jamais remplir les seringues à l'avance.

Quelques précautions d'usage supplémentaires doivent être expliquées au patient. D'abord, il est important de mentionner qu'un risque de récurrence de surdose est possible, puisque l'effet de la naloxone est temporaire (30 à 90 minutes selon le type d'opioïde). Ainsi, le patient doit être sous surveillance médicale. De plus, il est également déconseillé à ce dernier de consommer des drogues dans les heures suivant la surdose.

Information à remettre à la patiente lors de la remise de la naloxone

- A.** Comment reconnaître une surdose aux opioïdes (signes et symptômes d'une surdose);

En cas d'intoxication aux opioïdes :

- B.** Tenter de stimuler le patient;
- C.** Contacter le 911 si aucune réponse;
- D.** La technique de préparation et d'administration IM sécuritaire de la naloxone. (1 fiole (0.4mg/mL) stat suivie d'une dose dans 3-5 minutes prn);

- E.** Entreprendre les manœuvres de RCR si aucune amélioration de l'état après la première dose et en l'absence de pouls;
- F.** À quoi s'attendre suite à une dose de naloxone : expliquer les symptômes de sevrage possible;
- G.** Expliquer comment disposer des seringues et fioles usées. Remettre un bac jaune si possible (SIRSAU);
- H.** Conservation;
- I.** Remettre un aide-mémoire illustré;
- J.** Ne pas oublier d'offrir la possibilité au client d'avoir recours à forme intranasale.

Conseils pratiques

Depuis l'annonce de la gratuité de la naloxone par le gouvernement du Québec en novembre 2017, il est possible de la servir à toute personne de plus de 14 ans qui en fait la demande, et ce, sans frais directs pour celle-ci¹⁷. Pour connaître exactement toutes les conditions de service et les exigences, le lecteur est invité à prendre connaissance de la plus récente infolettre de la RAMQ, référence numéro 17. En tant que pharmaciens, il est toujours de notre devoir de nous assurer d'un bon usage. Il sera donc primordial de procéder au bon enseignement de l'injection, du moment de son utilisation et de la gestion postinjection. Fait à noter, il existe un pseudo-DIN pour la dispensation de la naloxone chez les proches, et la naloxone n'apparaîtra pas au DSQ à moins de changement futur.

En ce qui concerne l'entente AQPP-MSSS pour la dispensation de la naloxone, les points suivants devront être enseignés¹⁷ :

- A.** Reconnaissance des signes et symptômes d'intoxication aux opioïdes;
- B.** L'intervention en cas de surdoses aux opioïdes;
- C.** La préparation et l'administration de la naloxone;
- D.** La gestion et les précautions à prendre post-injection;
- E.** La bonne conservation du médicament.

Dans la trousse de naloxone remise au patient, on doit retrouver au moins¹⁷ :

- 2 unités de naloxone (fiole ou ampoule), pour un maximum de 8 unités par service;

- 2 aiguilles rétractables de calibre 21 à 23 G de 1 pouce à 1,5 pouce pour deux unités de naloxone, maximum de huit seringues par service;
- 4 tampons d'alcool pour 2 unités de naloxone, pour un maximum de 16 tampons d'alcool par service;
- 1 paire de gants jetables pour 2 unités de naloxone, pour un maximum de quatre paires de gants par service;
- 1 fiche aide-mémoire par trousse.

Conclusion

Les surdoses d'opioïdes constituent un problème de santé publique au Canada. Les pharmaciens peuvent maintenant jouer un rôle de premier plan afin de contenir l'ampleur des décès liés aux surdoses grâce à la dispensation de la naloxone. Pour ce faire, ils devront faire preuve de leur jugement clinique afin d'identifier les patients à risque de surdose selon les critères établis, incluant notamment les patients qui reçoivent des opioïdes pour traiter la douleur et les populations fragiles, comme les personnes âgées, pouvant être plus vulnérables aux surdoses. La population principalement ciblée par ces mesures gouvernementales demeure tout de même la clientèle toxicomane et utilisatrice de drogues illicites. En plus de leur offrir la trousse de naloxone, les pharmaciens devront les conseiller adéquatement sur son usage et sur les étapes à suivre en cas de surdose. À l'avenir, il serait intéressant d'obtenir des données concernant le nombre de trousse de naloxone dispensées par les pharmaciens communautaires et l'évolution du taux de décès liés à une surdose d'opioïdes à moyen terme.

Pour plus d'informations

Institut national de santé publique du Québec [En ligne]. Gouvernement du Québec 2012. Protocole de traitement de l'intoxication aiguë aux opioïdes [Cité le 31 juillet 2017.] [1]. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/protocole-de-traitement-de-l-intoxication-aigue-aux-opioides> ■

Références

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

1. **Institut national de santé publique du Québec. Décès attribuables à une intoxication par opioïde au Québec, 2000 à 2009 : mise à jour 2010-2012. Québec : décembre 2014.**
2. **Ontario drug policy research network. Latest trends in opioid-related deaths in Ontario 1991 to 2015. Ontario: avril 2017.**

3. *Naloxone Administration for Opioid Overdose Reversal in the Prehospital Setting: Implications for Pharmacists*, PMID: 28399697.
4. *Community pharmacist knowledge, attitudes and confidence regarding naloxone for overdose reversal*. PMID: 27367125.
5. **Center for Disease Control (CDC). Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. États-Unis 2016. Disponible en ligne :** <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm>
6. World Health Organization (WHO). *Community management of opioid overdose*. 2014. Disponible en ligne : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816_eng.pdf
7. Busse J., et coll. *The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain*. National Pain Center 2017. Disponible en ligne : http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/documents/Opioid%20GL%20for%20CAJ_01may2017.pdf
8. **Prescribe to Prevent. Instructions for Healthcare Professionals: Prescribing Naloxone. 2015. Disponible en ligne :** http://www.prescribetoprevent.org/wp-content/uploads/2012/11/one-pager_12.pdf
9. Naloxone. Dans : *Lexicomp [En ligne.] (États-Unis) : Wolters Kluwers; 2017 [Mise à jour en août 2017.]* Disponible : https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/7338
10. Krenzelok, E.P. *Abuse of fentanyl derivatives: History repeating itself*. *Am J Health-Syst Pharm.* 2017; 74(8): P. 556.
11. Ferreira, E., Martin, B., Morin, C. *Grossesse et allaitement*. 2^e éd. Montréal, Canada : Édition du CHU Sainte-Justine; 2013.
12. Brunton L.L., Chabner B.A., Knollmann B.C. *Opioids, Analgesia, and Pain Management*. Tony L. Yaksh; Mark S. Wallace. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12^e éd. [En ligne.] États-Unis : 2011 [Cité le 31 juillet 2017.] Disponible : <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1613§ionid=102158872>
13. Ben T. Tsuttaoka, et coll. *Comparative Toxicity of Tapentadol and Tramadol Utilizing Data Reported to the National Poison Data System*, *Annals of Pharmacotherapy*; October 2015: 1-6.
14. Afshari, et coll, *Tramadol overdose: Review of the literature*, *Réanimation*, 2011, 20: 436-41.
15. Burdon D., et coll. *Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review*, *Pain Physician* 2015, 18: 395-400.
16. Association des pharmaciens du Canada. *L'administration de la naloxone (Un antidote au surdosage d'opioïdes)*. Produite par l'École de pharmacie de l'Université de Waterloo, publié le 14 novembre 2016. Disponible : https://www.youtube.com/watch?v=9c7Z48NSXHg&ab_channel=CPhATV
17. **Infolettre, Programme de gratuité du médicament naloxone et de certaines fournitures. Régie de l'assurance maladie du Québec; Novembre 2017. Disponible :** <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2017/info235-7.pdf>

2. À quel patient ne serait-il pas nécessaire d'offrir la naloxone en cas d'intoxication ?

- A.** Homme de 36 ans sortant de prison, avec histoire de consommation d'héroïne avant son séjour en milieu carcéral. Pas facile de trouver cette drogue sans argent en prison.
- B.** Patient sous méthadone, somnolent au moment de prendre sa dose d'aujourd'hui. C'est la cinquième fois ce mois-ci qu'il arrive dans cet état.
- C.** Patient alcoolique depuis plus de 20 ans, présentement en sevrage difficile sous Lorazépam. Il reçoit, pour des douleurs chroniques, du Kadian 80 mg PO q24h avec des entre-doses de morphine 10 mg PO q6h PRN, qu'il a tenté de renouveler à l'avance à plusieurs reprises. (Clairance de la créatinine de 39 mL/min)
- D.** Femme de 85 ans autonome, en postcholecystectomie, avec une nouvelle prescription d'hydromorphone 1 mg 1-2 co q4h PRN #40cos. Rx au dossier : Premarin crème vaginale ½ applicateur x/semaine, calcium 500 mg/1000 UI 1co die, morphine 5 mg, ½-1 co q4h, #20 cos (non exécutée) pour douleurs postopératoires il y a six mois.

3. Un patient vient vous voir à la pharmacie. Il vous demande s'il devrait injecter la naloxone à quelqu'un dont il suspecte une intoxication aux opioïdes, sans toutefois en être sûr à 100 %, ou bien s'abstenir ?

- A.** Il doit s'abstenir de l'injecter s'il n'est pas sûr, et attendre les secours; il pourrait précipiter un patient en sevrage et la naloxone pourrait interagir avec certains de ses médicaments.
- B.** Il faut injecter la naloxone dès qu'une personne est inconsciente et ne respire plus, car on ne sait pas si elle est intoxiquée aux opioïdes.
- C.** Il ne faut pas hésiter à utiliser la naloxone en cas de doute, mais il faut évaluer minimalement la présence de symptômes d'intoxication. Les bénéfices surpassent les risques en cas d'incertitude. Un sevrage aux opioïdes n'est pas mortel.
- D.** Il est préférable d'attendre en cas de doute, car les risques d'un sevrage aux opioïdes en cas d'administration d'une dose de naloxone trop élevée surpassent les bénéfices de l'antidote.

NOUVEAU

MOSASPRAY^{MC}

Suspension aqueuse de furoate de mométasone monohydraté

Mométasone : le vaporisateur nasal pour les allergies **le plus vendu** au Canada.¹

24 heures de soulagement

Soulage :

- la congestion nasale
- l'écoulement nasal
- les démangeaisons nasales
- les éternuements



MAINTENANT DISPONIBLE SANS ORDONNANCE!²
MOMÉTASONE VAPORISATEUR NASAL

^{MC} Marque de commerce appartenant à ou utilisée sous licence par Sandoz Canada Inc.

¹ Source : QuintilesIMS, Vérification des achats des pharmacies et des hôpitaux au Canada, total pour les douze mois se terminant en février 2017, produits Rx seulement.

² Pour soulager les symptômes de la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle

Ce produit peut ne pas vous convenir. Toujours lire l'étiquette et suivre le mode d'emploi.
Sandoz Canada inc. Boucherville (QC) J4B 7K8. Service à la clientèle : 1 800 361 3062

17-05-056

SANDOZ Une division Novartis

Texte rédigé par **Vanessa Simard**, B. Pharm., M. Sc., CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, et **Catherine Lemieux**, Pharm. D., M. Sc., CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal.

Révision : Julie Rivard, Pharm. D., M. Sc., CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal.

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

Texte original soumis le 16 octobre 2017.

Texte final remis le 14 novembre 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.

Responsable de cette chronique :

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

Les réactions extra-pyramidales aiguës induites par les antipsychotiques

Résumé

Les réactions extrapyramidales (REP) sont des troubles des mouvements qui peuvent être aigus ou tardifs. Plusieurs classes de médicaments peuvent induire des réactions extrapyramidales. Dans cet article, seules les réactions extrapyramidales aiguës induites par les antipsychotiques seront abordées, soit la dystonie, l'akathisie et le parkinsonisme. L'incidence et la prévalence des réactions extrapyramidales varient selon les références, mais les antipsychotiques atypiques sont moins susceptibles d'en causer que les antipsychotiques typiques. Plusieurs facteurs de risque sont associés aux réactions extrapyramidales. Ces dernières sont causées par le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 dans le système nerveux central, mais d'autres systèmes de neu-

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Identifier les facteurs de risque des réactions extrapyramidales (REP) aiguës induites par les antipsychotiques (AP).
2. Décrire les physiopathologies des REP aiguës induites par les antipsychotiques.
3. Déterminer les options de traitement des REP aiguës induites par les antipsychotiques.



Cas clinique
1/3
(Présentation
du patient)

LP est un jeune homme de 26 ans. Il a récemment été hospitalisé dans une unité de soins en santé mentale pour un trouble psychotique. Il n'a pas d'autre antécédent psychiatrique ou médical ni aucun antécédent chirurgical. LP a eu son congé de l'hôpital avec une ordonnance de rispéridone, qu'il a renouvelée à une seule reprise dans sa pharmacie communautaire, car il trouvait que le médicament lui occasionnait trop de somnolence. Il craignait aussi de prendre du poids. LP ne prend aucun autre médicament ni produit de santé naturel. Lors d'un rendez-vous de suivi à la clinique externe de psychiatrie, son psychiatre constate que son trouble psychotique est en voie de décompensation. Il décide donc de lui prescrire de l'aripiprazole à la dose de 10 mg po die am à augmenter à 15 mg po die am dans 14 jours.

Un mois après que LP a entrepris son traitement par aripiprazole, vous recevez un appel du psychiatre qui vous dit que le jeune homme se plaint d'une sensation de tension et d'agitation intérieure, et qu'il a un besoin irrépressible de bouger. Le médecin vous demande votre avis pour traiter l'akathisie chez ce patient.

rotransmetteurs sont également impliqués dans leurs physiopathologies. Les traitements de ces effets indésirables sont similaires, mais certains sont plus efficaces pour un type de réaction.

Introduction

C'est dans les années 1950 que les premiers antipsychotiques (AP), aussi connus sous le nom de « neuroleptiques », ont été découverts¹. Les antipsychotiques de première génération, ou antipsychotiques typiques (APT) ont initialement été utilisés pour diminuer l'agitation plutôt que pour traiter les délires, les hallucinations et les autres symptômes psychotiques². À cette époque, les REP étaient fréquemment observées, mais on les croyait liées à l'efficacité clinique des AP^{2,3}.

Cependant, il est rapidement devenu évident que les REP pouvaient affecter la qualité de vie, stigmatiser les patients et influencer sur l'observance des traitements, les rechutes et les hospitalisations^{2,3}. Les REP sont vite devenues une préoccupation et elles ont alimenté les efforts pour la recherche et la mise au point de nouvelles molécules⁴. L'expérience clinique avec la clozapine dans les années 1960 et 1970 a fourni l'espoir que les effets antipsychotiques et extrapyramidaux des AP pouvaient être séparés, et la clozapine fut dès lors considérée comme le prototype des antipsychotiques atypiques (APA)⁵. C'est à partir des années 1990 que les antipsychotiques de deuxième et troisième générations, ou APA, ont fait leur apparition sur le marché⁶. Bien que les REP aient diminué avec l'utilisation répandue des APA, elles sont encore fréquentes dans la pratique clinique^{4,7}.

Épidémiologie

L'incidence et la prévalence des REP varient selon les références en raison de plusieurs facteurs, tels que la variabilité de l'expertise des médecins qui posent les diagnostics de REP et les critères utilisés pour définir un mouvement comme anormal⁸. Il est estimé qu'environ 50 % des patients traités par un APT de forte puissance, tel que l'halopéridol, manifestent des REP aiguës au cours des premiers jours de traitement⁶.

La classification des AP dans des catégories de puissance forte ou faible signifie que pour les AP de faible puissance des doses plus élevées sont nécessaires pour obtenir les mêmes effets et réponses chez les patients⁹. Les AP de forte et faible puissances semblent différer en termes d'effets indésirables⁹. Les AP de faible puissance entraînent une sédation, alors que les AP de forte puissance produisent des troubles des mouvements⁹.

Étiologie

Même s'ils sont connus pour bloquer d'autres récepteurs, les APT exercent leur effet antipsychotique principalement en bloquant les récepteurs dopaminergiques D2 dans la voie dopaminergique mésolimbique^{6,10}. Toutefois, les APT bloquent également les récepteurs dopaminergiques D2 dans les autres voies dopaminergiques du système nerveux central, ce qui occasionne des effets indésirables¹⁰. Le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 dans la voie nigrostriée est associé aux REP^{10,11}. Certains APT ont aussi la capacité de bloquer les récepteurs muscariniques M1¹⁰. Cette propriété pharmacologique leur permet d'atténuer les REP en réduisant l'hyperactivité de l'acétylcholine causée par le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 dans la voie nigrostriée^{10,11}.

En ce qui concerne les APA, leurs effets thérapeutiques sont attribuables au blocage des récepteurs dopaminergiques D2 ainsi qu'au blocage de certains récepteurs sérotoninergiques, principalement les récepteurs 5-HT2A⁶. L'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A dans plusieurs zones du cerveau augmente la libération de dopamine dans le striatum, ce qui permet de réduire les REP¹⁰. Certains APA sont aussi des agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D2 et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A¹⁰. Ces propriétés pharmacologiques permettent également de réduire les REP¹⁰. La capacité qu'ont les APA de se dissocier rapidement des récepteurs dopaminergiques D2 pourrait aussi contribuer à diminuer les effets secondaires extrapyramidaux⁶.

Même si beaucoup de leurs propriétés pharmacologiques se chevauchent, les APA ont tous un profil de liaison aux récepteurs distinct, faisant varier considérablement leur impact sur le fonctionnement neurologique⁵. La quétiapine et la clozapine ont un profil d'effets indésirables avantageux en ce qui concerne les REP⁵. Ces agents se révèlent donc être de bonnes options de traitement lorsque les REP constituent un enjeu⁵.

Contexte

Les REP peuvent être aiguës ou tardives¹¹. La dystonie, l'akathisie et le parkinsonisme sont des REP aiguës, tandis que la dyskinésie tardive, l'akathisie tardive et la dystonie tardive sont des REP tardives¹¹. Plusieurs classes de médicaments sont reconnues pour induire des REP^{4,12,13}. Dans cet article, seules les REP aiguës induites par les AP seront abordées.

Les REP aiguës surviennent généralement dans les jours ou les semaines suivant l'instauration d'un AP, l'augmentation de la dose d'un AP, ou après avoir réduit la dose d'un médicament utilisé pour traiter les symptômes extrapyramidaux⁷.

Mesures préventives et de prise en charge initiale des REP

La prévention, aidée par la connaissance et la reconnaissance des facteurs de risque, est un facteur clé pour réduire le fardeau des REP¹⁴. La stratégie de prévention la plus sûre et la plus efficace pour prévenir les REP consiste à éviter l'utilisation des AP chez les patients qui peuvent être traités avec une autre classe de médicaments ayant une meilleure innocuité¹⁵. L'utilisation des APA en première ligne de traitement est aussi une mesure préventive, étant donné qu'ils ont un risque plus faible de causer des REP que les APT¹⁵. Le type d'AP utilisé est également un facteur important dans la mesure où ceux de forte puissance sont plus susceptibles d'induire des REP^{11,16,17}. L'augmentation progressive des doses, particulièrement chez les patients naïfs aux AP, et l'utilisation de la dose minimale efficace sont d'autres mesures préventives des REP¹⁴⁻¹⁶.

La présence de REP chez un patient doit mener à la réévaluation du traitement antipsychotique afin d'évaluer la possibilité d'une diminution de dosage, d'un changement de molécule ou d'une interruption de traitement^{11,14,15}. Il faut se rappeler que les doses des AP peuvent souvent être réduites après la maîtrise d'un épisode psychotique aigu et que les thérapies AP doivent continuellement être réévaluées^{14,18}.



Cas clinique
2/3
(Suite)

D'abord, vous demandez au médecin si une diminution de la dose d'aripiprazole est envisageable. Comme le patient est asymptomatique de son trouble psychotique depuis peu de temps, le médecin refuse de diminuer sa dose pour le moment. De plus, comme il craint certains effets indésirables des AP, tels que la somnolence et le gain de poids, le médecin refuse de changer l'aripiprazole pour un autre AP. Qu'allez-vous proposer au médecin de LP ?

Dystonie

Généralités

La première description de la dystonie a été faite dans les années 1890, mais le terme « dystonie » a été introduit en 1911 par Oppenheim¹⁹. La dystonie peut être primaire ou secondaire²⁰.

Selon le DSM-5, la dystonie aiguë induite par des médicaments se définit par la « contraction anormale ou prolongée des muscles des yeux (crise oculogyre), de la tête, du cou (torticolis ou rétrocolis), des membres ou du tronc apparaissant dans les quelques jours qui suivent l'initiation ou l'augmentation de la dose d'un traitement (tel qu'un neuroleptique) ou après avoir réduit la dose d'un médicament utilisé pour traiter les symptômes extrapyramidaux »⁷. La dystonie est la REP qui apparaît le plus rapidement à la suite de l'administration d'un AP⁴. Elle se manifeste généralement dans les 24 à 48 heures après l'instauration d'un AP et 90 % des cas surviennent dans la première semaine de traitement^{4,8,11,21}. Les réactions dystoniques peuvent durer quelques secondes à plusieurs heures et peuvent être récurrentes⁴. Les symptômes disparaissent habituellement dans les 24 à 48 heures après l'arrêt du médicament en cause⁴.

La dystonie peut être douloureuse et s'accompagner de peur et d'anxiété chez le patient^{4,21}. Dans de rares cas, elle peut être potentiellement mortelle lorsqu'elle se produit au niveau du larynx ou du pharynx^{11,15,22}.

La dystonie est la REP la moins fréquente, survenant chez environ 2 % à 5 % des patients prenant des APT, mais elle peut être plus fréquente chez les patients qui prennent des APT de forte puissance⁴. La dystonie serait 15 fois plus fréquente chez les patients plus jeunes que chez les personnes âgées^{8,11,21,23-25}. Les autres facteurs de risque ressortant le plus fréquemment dans la littérature médicale sont : être un enfant, un jeune homme ou un patient naïf aux AP, l'augmentation rapide de la dose d'un AP, la prise d'un AP de forte puissance, la prise d'une dose modérée à élevée d'un AP, l'absence de prophylaxie, un antécédent personnel ou familial de dystonie, l'hypocalcémie, l'hyperthyroïdie, l'hypoparathyroïdie, la déshydratation et la consommation récente de cocaïne^{4,11,24}. La prise récente d'un AP, les antécédents familiaux, la localisation et l'évo-

lution de la dystonie ainsi que l'absence de signes neurologiques associés peuvent aider à distinguer la dystonie induite par les AP des autres formes de dystonie⁴.

Physiopathologie

La physiopathologie exacte de la dystonie est inconnue⁴. La première hypothèse consiste en une diminution de la fonction dopaminergique dans les ganglions de la base avec une hyperactivité subséquente du système cholinergique. À l'inverse, la deuxième hypothèse consiste en l'implication d'une hyperactivité dopaminergique au niveau du striatum¹⁴. De plus, il est probable que d'autres systèmes de neurotransmetteurs soient aussi impliqués, tels que le GABA et la sérotonine¹⁴.

Approche pharmacologique

Une prophylaxie n'est pas recommandée d'emblée chez tous les patients²³⁻²⁵. Toutefois, une prophylaxie avec un anticholinergique pourrait être envisagée durant les sept premiers jours du traitement antipsychotique chez les patients à haut risque de dystonie^{8,24,25}. Une prophylaxie avec un anticholinergique a démontré qu'elle diminuait l'incidence des dystonies chez les patients, spécialement avec les AP de forte puissance⁸. La décision d'initier une prophylaxie doit aussi prendre en considération le fait que le patient est hospitalisé ou non²³. À la suite d'une prophylaxie avec un anticholinergique, il est conseillé de faire un sevrage afin d'éviter d'induire une dystonie secondaire à un arrêt brusque²³.

La gestion de la dystonie commence par son traitement, puis par la prévention d'une récurrence. Il n'est pas nécessaire de traiter les réactions dystoniques légères, car elles se résolvent habituellement d'elles-mêmes suite à la dernière dose de l'AP. Un traitement anticholinergique oral peut être suffisant dans les réactions modérées⁸. L'utilisation d'un traitement intraveineux est nécessaire uniquement en cas d'urgence^{4,23}. Lors d'une urgence, telle qu'une obstruction des voies respiratoires, les patients devraient être observés de 12 à 24 heures après la résolution des symptômes²². À la suite de la résolution de la dystonie, il est préférable d'administrer un anticholinergique oral pendant 24 à 48 heures si l'AP est cessé⁴. Lorsque l'AP ne peut être cessé, il est suggéré de continuer l'anticholinergique oral en concomitance avec l'AP durant plusieurs jours et de le diminuer graduellement afin de prévenir une récurrence^{4,23}.

Les anticholinergiques sont utilisés en première intention et les antihistaminiques, en deuxième intention²². Le **tableau 1** inclut les médicaments pouvant être utilisés pour traiter la dystonie. La dystonie répond généralement dans les 10 à 30 minutes à la suite de l'administration d'un anticholinergique ou d'un antihistaminique intramusculaire et en environ cinq minutes à la suite d'une injection intravei-

I Médicaments utilisés dans le traitement des réactions extrapyramidales aiguës induites par les antipsychotiques⁴⁷⁻⁴⁹

Médicaments	Posologie*	Début d'action	Principaux effets indésirables	Précautions / Contre-indications	Commentaires		
Anticholinergiques							
Benztropine (Cogentin^{MD}) Indication officielle : dystonie, REP médicamenteuse	1 à 2 mg PO DIE à TID (maximum : 8 mg/jour)	1 à 2 h	Constipation, rétention urinaire Confusion, délirium, désorientation, étourdissements Sécheresse bouche, peau, yeux Tachycardie Vision brouillée	Achalasie Arythmie Dyskinésie tardive Glaucome Maladie intestinale obstructive Myasthénie grave Obstruction et rétention urinaire Sténose du pylore	En cas de surdosage ou d'abus, possibilité de manifester une psychose toxique (désorientation, confusion, euphorie, bouche sèche, vision floue, mydriase, peau sèche et rouge)		
	Dystonie aiguë : 1 à 2 mg IM/IV, renouvelable après 30 minutes	15 minutes			Abus possible en raison des propriétés euphorisantes et hallucinogènes de ces agents		
Procyclidine (Kemadrin^{MD}) Indication officielle : REP médicamenteuse	2,5 mg PO BID à TID (maximum : 30 mg/jour)	30 à 60 minutes			Affinité pour les récepteurs muscariniques M1 : benztropine > trihexyphénidyle > procyclidine		
Trihexyphénidyle (Artane^{MD}) Indication officielle : REP médicamenteuse	1 mg/jour PO, jusqu'à 5 à 15 mg/jour (TID-QID)	1 h			Rebond cholinergique possible lors d'un arrêt abrupt (agitation, anxiété, dyskinésie, dysphorie, sudation, diarrhée)		
Éthopropazine (Parsitan^{MD}) Indication officielle : REP médicamenteuse	50 mg PO TID ou 100 mg PO BID, jusqu'à 600 mg/jour si symptômes graves	?			Personnes âgées plus sensibles aux effets anticholinergiques		
Antiparkinsoniens							
Amantadine (Symmetrel^{MD}) Indication officielle : REP médicamenteuse	100 mg PO BID (jusqu'à 300 mg/jour en doses fractionnées)	Jusqu'à 48 h	Anxiété, ataxie, confusion, étourdissements, hallucinations, insomnie Constipation, nausées Hypotension orthostatique, livedo réticulaire, œdème périphérique Plusieurs de ces effets sont liés à la dose et réversibles à l'arrêt du traitement Rarement : syndrome neuroleptique malin, agitation, crise oculogyre, eczéma, convulsions, arrêt respiratoire, idées suicidaires	Convulsions Glaucome Insuffisance cardiaque Hypotension orthostatique Intervalle QT long Œdème périphérique Psychose	Sevrage graduel si un arrêt est souhaité, afin d'éviter des symptômes de retrait		
	IR : ClCr 30 à 50 mL/min : 100 mg DIE ClCr 15 à 29 mL/min : 100 mg q 48 h ClCr < 15 mL/min : 200 mg q 7 jours				Une tolérance à dose fixe peut se manifester après 1 à 8 semaines de traitement		
Antihistaminiques							
Diphenhydramine (Benadryl^{MD}) Indication officielle : dystonie	25 à 50 mg PO TID à QID	1 à 3 h	Agitation, étourdissements Augmentation de l'appétit et gain de poids Bronchospasme Constipation Douleurs articulaires Palpitations Pharyngite Sécheresse bouche, yeux Vision brouillée	Asthme Glaucome Maladie cardiovasculaire, intervalle QT long Hypertrophie de la prostate Maladie intestinale obstructive Obstruction urinaire	Utiliser avec prudence chez la personne âgée		
	IM/IV: 50 mg, renouvelable après 20 à 30 minutes	15 à 20 minutes					
Cyproheptadine (Periactin^{MD})	4 mg PO TID (maximum : 32 mg/jour)	15 à 60 minutes					
	IR : ClCr < 10 mL/min : utiliser 50 % à 100 % de la dose IH : réduire la dose chez les patients qui présentent une atteinte significative						
Orphénadrine (Norflex^{MD})	100 mg PO BID	20 minutes					
Bétabloquants							
Propranolol (Inderal^{MD})	30 à 120 mg/jour PO (BID-TID)	1-2 h	Bradycardie, hypotension Cauchemars, confusion, dépression, étourdissements, fatigue Diplopie Hypoglycémie Troubles de l'érection Rarement : bloc cardiaque, bronchospasme, épidermolyse bulleuse toxique, syndrome de Stevens-Johnson, hallucinations, paresthésie, perte de l'ouïe, syncope, troubles de la vision	Angine de Prinzmetal, bloc de conduction cardiaque, bradycardie, hypotension orthostatique, maladie de Raynaud, maladie vasculaire périphérique Asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique Diabète Myasthénie grave	Diminuer graduellement la dose du propranolol si un arrêt est souhaité pour éviter la tachycardie rebond En cas de sevrage : angine de poitrine, anxiété, arythmies, céphalées, hausse de la tension artérielle, infarctus du myocarde, palpitations, sudation accrue, tachycardie, tremblements En cas de surdosage : acidose, bradycardie, bronchospasme, convulsions, dépression respiratoire, hypotension, insuffisance cardiaque, modification de la glycémie		
Benzodiazépines							
Lorazépam (Ativan^{MD})	Jusqu'à 2 mg PO QID	15 à 30 minutes	Amnésie antérograde, confusion, dépression, désorientation, étourdissements, faiblesse musculaire, somnolence Dermatite Hyperventilation Hypotension Nausées Réaction paradoxale	Apnée obstructive du sommeil, insuffisance respiratoire, maladies pulmonaires Glaucome Myasthénie grave Pharmaco-dépendance Tendance suicidaire	Tolérance et dépendance possibles		
	Dystonie aiguë : 1 à 2 mg IM				Augmentation de la mortalité chez les patients atteints de schizophrénie dans certaines études		
	IR sévère : non recommandé IM/IV si ClCr < 30 mL/min IH sévère : non recommandé IM/IV				En cas de sevrage : agitation, anxiété, céphalées, convulsions, délire, diarrhée, dysphorie, hallucinations, hyperacousie, insomnie, irritabilité, paresthésie, sudation accrue, tachycardie, tremblements, troubles de la concentration et de la mémoire		
Clonazépam (Rivotril^{MD})	0,5 à 6 mg/jour PO en doses divisées	15-30 minutes	Des doses élevées de benzodiazépines peuvent causer une dépression respiratoire ou de l'apnée.	Utiliser avec prudence chez la personne âgée			
	IH : éviter si possible IH sévère : contre-indiqué						
Diazépam (Valium^{MD})	Jusqu'à 5 mg PO QID	≤ 15 minutes			En cas de surdosage : amnésie, ataxie, confusion, hypotonie, léthargie, somnolence		
	Dystonie aiguë : 10 mg IV	Immédiat					
		IR: si prescrit pour une longue période, diminuer les doses IH modérée : diminuer la dose de 50 % IH sévère : usage contre-indiqué				Le lorazépam est métabolisé par conjugaison. La conjugaison n'est pas affectée par le vieillissement.	

* Absence d'ajustement en insuffisance rénale (IR) ou insuffisance hépatique (IH) lorsque rien n'est précisé.
ClCr : clairance de la créatinine; REP : réactions extrapyramidales

neuse^{4,23,25}. La benztropine est souvent l'agent de choix pour les anticholinergiques et la diphenhydramine, pour les antihistaminiques^{8,22,25}.

Les benzodiazépines sont aussi utilisées comme des options alternatives de traitement^{4,19,20,25}. Elles pourraient être utilisées dans le cas d'une non-réponse à un anticholinergique ou comme thérapie initiale, selon certains auteurs²².

Akathisie

C'est le neuropsychiatre Haskovec qui, en 1901, utilisa le terme « akathisie » pour la première fois afin de décrire l'incapacité de deux de ses patients, l'un étant atteint d'hystérie et l'autre de neurasthénie, à demeurer assis²⁶. Aujourd'hui, ce terme est utilisé pour décrire un effet secondaire extrapyramidal qui résulte principalement de l'utilisation d'AP²⁷.

Selon le DSM-5, l'akathisie aiguë induite par des médicaments se définit comme des « plaintes subjectives d'agitation, souvent accompagnées par l'objectivation de mouvements excessifs (par exemple mouvements continuels des jambes, se balancer d'un pied sur l'autre, faire les cent pas, ou incapacité à rester tranquillement assis) qui apparaissent dans les quelques semaines qui suivent l'initiation ou l'augmentation de la dose d'un médicament (tel qu'un neuroleptique) ou après avoir réduit la dose d'un médicament utilisé pour traiter les symptômes extrapyramidaux »⁷. Ces mouvements sont typiquement bilatéraux, relativement symétriques et affectent le plus souvent les membres inférieurs^{4,27}.

Il est important de distinguer l'akathisie des états d'intoxication et de sevrage à des médicaments ou à des drogues de rues et d'une consommation excessive de caféine¹¹. L'akathisie doit aussi être différenciée du syndrome des jambes sans repos (SJSR)^{4,11}. Les symptômes du SJSR se manifestent ou s'aggravent lors de périodes de repos ou d'inactivité, et ils sont plus marqués en soirée ou au cours de la nuit, alors que l'akathisie est présente tout au long du nycthémère, bien qu'elle puisse s'améliorer pendant le sommeil ou en position couchée^{1,4,28}. Un diagnostic erroné de SJSR peut conduire à la prescription d'un agoniste dopaminergique qui pourrait aggraver la psychose et entraîner une augmentation de la médication antipsychotique, qui serait susceptible d'aggraver à son tour l'akathisie²⁸. Enfin, distinguer l'akathisie d'une agitation attribuable à des symptômes psychotiques et à de l'anxiété est un défi, mais cela reste crucial pour déterminer le traitement approprié^{4,11}.

L'incidence de l'akathisie varie, entre autres, en fonction du risque de la population étudiée, de la sensibilité du diagnostic et de la puissance des AP utilisés, mais une estimation prudente de l'incidence d'akathisie associée aux APT serait de 20 % à 30 %^{4,13,29}.

Le fait d'être une femme âgée ou un jeune adulte, une consommation élevée de caféine, la prise d'un AP de forte puissance, la prise d'une dose élevée d'AP, l'augmentation rapide de la dose d'un AP, une prédisposition génétique, l'anxiété, un diagnostic de trouble de l'humeur, une anémie microcytaire, une ferritine sérique basse et la prise concomitante d'un ISRS sont tous des facteurs de risque d'akathisie^{11,30}. L'akathisie peut contribuer à la violence et au suicide¹¹. Quatre-vingt-dix pour cent des cas d'akathisie surviennent dans les six premières semaines de traitement^{11,27}. L'akathisie devrait disparaître lorsque l'AP est cessé^{4,31}.

Physiopathologie

Le mécanisme physiopathologique de l'akathisie n'est pas bien compris¹⁴. L'antagonisme des voies dopaminergiques mésocorticales et mésolimbiques semble être impliqué dans la survenue de l'akathisie³². Aussi, l'entrée de sérotonine et de noradrénaline dans l'aire tegmentale ventrale pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de l'akathisie en exerçant un effet inhibiteur sur la transmission dopaminergique mésocorticale¹⁴.

Approches pharmacologiques

Aucune donnée de qualité ne soutient l'utilisation d'un traitement prophylactique pour prévenir l'akathisie^{4,8}. Lorsque des symptômes d'akathisie apparaissent, la mesure de prise en charge initiale devrait être la réévaluation du traitement par AP^{4,11,14}. La section sur les mesures préventives et de prise en charge initiale des REP aiguës fournit des détails à ce sujet. Si aucun changement ne peut être apporté à la médication antipsychotique en cours, un traitement pharmacologique pourra être introduit. Différentes classes de médicaments sont utilisées pour traiter l'akathisie, telles que les bêtabloquants, les benzodiazépines et les anticholinergiques³². Toutefois, les preuves appuyant l'utilisation de ces médicaments sont limitées³²⁻³⁵. Le **tableau 1** inclut les médicaments pouvant être utilisés pour traiter l'akathisie.

Les bêtabloquants à action centrale sont utilisés dans le traitement de l'akathisie et plusieurs auteurs considèrent le propranolol comme un agent de première ligne pour traiter cet effet indésirable^{1,16,27}. Toutefois, une revue Cochrane incluant trois essais contrôlés randomisés n'a pas pu confirmer l'efficacité de ces médicaments dans le traitement de l'akathisie³². Les bêtabloquants utilisés dans le traitement de l'akathisie doivent être lipophiles et pouvoir traverser la barrière hémato-encéphalique¹⁶.

En ce qui a trait aux benzodiazépines, une revue Cochrane a analysé deux petits essais contrôlés randomisés comparant le clonazépam à un placebo³⁵. Dans cette analyse, le clonazépam était supérieur au placebo pour réduire les symptômes de l'akathisie durant un suivi de 7 à 14 jours³⁵. Par contre, l'utilisation prolongée de cette



Cas clinique
3/3
(Résolution)

Étant donné que le patient n'a pas de contre-indication à la prise d'un bêtabloquant, vous proposez l'ajout de propranolol 10 mg po tid, à augmenter graduellement selon la réponse et la tolérance au traitement. Vous avisez le psychiatre qu'il lui faut surveiller la tension artérielle et la fréquence cardiaque du patient, et que le propranolol ne doit pas être cessé abruptement en raison du risque de tachycardie rebond. Enfin, vous lui suggérez d'éventuellement réévaluer la possibilité de diminuer la dose d'aripiprazole.

classe de médicaments est associée à un risque de tolérance et de dépendance qui doit être pris en considération³³. De plus, deux études publiées en 2016 ont rapporté des associations entre l'utilisation des benzodiazépines et une hausse de la mortalité chez les patients atteints de schizophrénie, ce qui est également à prendre en considération^{36,37}.

En ce qui concerne les anticholinergiques, aucun essai contrôlé randomisé ne soutient leur utilisation dans le traitement de l'akathisie^{33,34}. Cette classe de médicaments semble être moins efficace pour l'akathisie que pour la dystonie et le parkinsonisme²⁷. Il semble que les anticholinergiques seraient plus efficaces pour traiter l'akathisie chez les patients qui ont un parkinsonisme concomitant⁴.

Enfin, quelques petits essais contrôlés randomisés suggèrent que les médicaments qui ont des propriétés antagonistes au niveau des récepteurs 5-HT_{2A}, comme la mirtazapine, seraient efficaces dans le traitement de l'akathisie²⁷.

Parkinsonisme

Généralités

Le parkinsonisme induit par les médicaments a été décrit pour la première fois en 1944¹. Le parkinsonisme induit par les médicaments est un syndrome subaigu qui mime la maladie de Parkinson (MP)⁴. Il est la cause de parkinsonisme la plus fréquente chez la personne âgée, après la MP³⁸.

Selon le DSM-5, le parkinsonisme induit par des neuroleptiques ou par d'autres médicaments se définit comme suit : « tremblement parkinsonien, rigidité musculaire, akinésie (c'est-à-dire perte de mouvement ou difficulté à initier le mouvement) ou bradykinésie (ralentissement des mouvements) apparaissant dans les quelques semaines qui suivent l'initiation ou l'augmentation de la dose d'un traitement (par exemple un neuroleptique) ou après avoir réduit la dose d'un médicament utilisé pour traiter les symptômes extrapyramidaux »⁷.

Conseils aux patients

Le pharmacien est l'un des professionnels de la santé les mieux placés pour informer les patients sur les avantages et les inconvénients des traitements antipsychotiques. Il peut renseigner les patients qui prennent des AP sur la présentation clinique des REP, le délai de survenue des REP et l'évolution clinique de celles-ci. Les REP peuvent influencer sur l'observance des traitements³. De ce fait, le pharmacien devrait insister sur le fait qu'il existe des solutions pour contrer ces effets indésirables. Il peut informer les patients qui se font prescrire un traitement pharmacologique pour traiter les REP sur le délai d'action, la durée et les effets indésirables du traitement, ainsi que ses interactions et précautions à prendre.

Il est important de différencier le parkinsonisme des symptômes négatifs de la schizophrénie ou d'un ralentissement psychomoteur relié à la dépression^{4,11,38}. Aussi, il peut être difficile de distinguer le parkinsonisme induit par les AP de la MP^{4,11,38}. Un diagnostic erroné de MP pourrait entraîner l'utilisation inappropriée d'une médication dopaminergique pouvant engendrer des effets indésirables au niveau psychiatrique³⁸. Il existe des différences importantes entre le parkinsonisme induit par les AP et la MP. D'abord, dès leur apparition, les symptômes du parkinsonisme induit par les AP sont généralement symétriques, alors que la MP, particulièrement aux stades précoces, est caractérisée par une atteinte asymétrique^{18,31,38,39}.

Ensuite, dans le parkinsonisme induit par les AP, les tremblements sont communément posturaux, alors que, dans la MP, ils sont communément au repos^{1,38,39}. De plus, la coexistence d'autres mouvements anormaux, tels que l'akathisie et la dyskinésie tardive, est évocatrice de syndromes parkinsoniens sous AP, puisqu'il y a absence d'akathisie ou de dyskinésie chez les patients atteints de MP, non traités^{18,38}. Également, alors que le parkinsonisme induit par les AP est généralement réversible, la MP est une maladie chronique dégénérative³⁸. Enfin, les traitements dopaminergiques ne sont pas efficaces pour traiter le parkinsonisme induit par les AP, alors que la MP répond bien et de façon prolongée au traitement dopaminergique^{18,38}.

Le parkinsonisme induit par les AP pourrait également se confondre avec un tremblement essentiel^{11,38}. Toutefois, le tremblement essentiel est un diagnostic monosymptomatique, contrairement au parkinsonisme induit par les AP³⁸.

Finalement, le parkinsonisme vasculaire peut aussi constituer un diagnostic différentiel du parkinsonisme induit par les AP¹¹. Le parkinsonisme vasculaire est lui aussi typiquement symétrique⁴⁰. Une histoire d'accident vasculaire cérébral, la présence de

facteurs de risque vasculaires et une atteinte prédominante des membres inférieurs peuvent être des indices utiles pour diagnostiquer le parkinsonisme vasculaire³⁸.

L'incidence du parkinsonisme varie, entre autres, en fonction du risque de la population étudiée, de la sensibilité du diagnostic et de la puissance des AP utilisés, mais elle serait d'au moins 15 % chez les patients traités par des APT^{1,4,31,41}.

L'âge avancée chez une femme, la prise d'un AP de forte puissance, l'augmentation de la dose d'AP, l'ajout d'un second AP, le retrait d'une médication anticholinergique, la présence d'un trouble neurologique, l'infection par le VIH et une histoire familiale de MP sont tous des facteurs de risque de parkinsonisme¹¹. Quatre-vingt-dix pour cent des cas de parkinsonisme surviennent dans les six premières semaines du traitement AP¹¹. Chez la majorité des patients, le parkinsonisme est complètement réversible durant les jours ou les semaines suivant l'arrêt de la médication, mais dans certains cas, il peut s'écouler plusieurs mois avant que les symptômes disparaissent complètement^{4,42}. Chez environ 15 % des patients, les symptômes persisteront dans le temps⁴². Dans ce cas, la possibilité d'une MP démasquée par la prise d'un AP ou d'une MP qui a fait son apparition alors que le patient prenait un AP doit être envisagée^{18,38,43}.

Physiopathologie

Les AP causent du parkinsonisme en induisant une déficience fonctionnelle en dopamine dans la voie nigrostriée en bloquant les récepteurs dopaminergiques D2^{4,38}. On ignore encore pourquoi l'apparition du parkinsonisme peut être retardée de quelques jours à plusieurs semaines, alors que le blocage des récepteurs de la dopamine se produit très rapidement après l'administration d'un AP³⁸.

Approches pharmacologiques

L'utilisation prophylactique d'une médication antiparkinsonienne pour réduire l'incidence du parkinsonisme n'est pas justifiée chez les patients traités par des APA⁴⁴⁻⁴⁶. Toutefois, il existe une controverse quant à savoir si les agents antiparkinsoniens devraient être administrés de manière prophylactique aux patients à risque de développer du parkinsonisme avec des APT^{11,44,45}. Lorsque des symptômes parkinsoniens apparaissent, la première mesure de prise en charge devrait être la réévaluation du traitement par AP^{4,11,14}. La section sur les mesures préventives et de prise en charge initiale des REP fournit des détails à ce sujet. Si aucun changement ne peut être apporté à la médication antipsychotique en cours, un traitement par un anticholinergique ou par l'amantadine pourra être introduit, bien qu'il n'y ait pas de données pro-

bantes en matière de qualité pour soutenir l'utilisation de ces agents^{4,8}. Le **tableau 1** inclut les médicaments pouvant être utilisés pour traiter le parkinsonisme.

Des études sur l'arrêt des anticholinergiques chez des patients recevant des APT ont donné des résultats mitigés, souvent biaisées par le fait que le retrait de la médication anticholinergique était abrupt⁴⁶. Toutefois, des études plus récentes sur l'arrêt des anticholinergiques chez des patients ayant reçu des APA n'ont montré aucune augmentation significative du parkinsonisme⁴⁶. Une durée de traitement de trois mois avec un anticholinergique a souvent été citée comme une période adéquate au terme de laquelle une tentative d'arrêt pourrait avoir lieu⁴⁶. Même si le retrait complet de la médication anticholinergique n'est pas possible, le résultat pourra être en faveur d'une dose d'entretien plus faible¹.

Conclusion

Les REP aiguës induites par les AP sont des troubles des mouvements qui surviennent généralement dans les jours ou les semaines qui suivent le début d'un traitement par AP, l'augmentation de la dose d'un AP ou le retrait d'un médicament qui traite ces effets indésirables⁷. Les REP peuvent affecter la qualité de vie, être stigmatisantes et influencer sur l'observance des traitements^{2,3}. Les connaissances épidémiologiques sur le sujet sont imprécises⁸. Même si les REP ont diminué avec l'utilisation répandue des APA, elles demeurent fréquentes dans la pratique clinique^{4,7}. Il existe plusieurs approches pour aider à prévenir la dystonie, l'akathisie et le parkinsonisme¹⁴. Par exemple, l'utilisation des APA en première ligne de traitement, la titration progressive de la dose d'AP et l'utilisation de la dose minimale efficace d'AP sont des mesures préventives de REP^{14,15}. Dans la plupart des cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser un traitement prophylactique pour prévenir les REP^{4,8,11,14,44-46}. Les anticholinergiques et les antihistaminiques sont utilisés pour traiter la dystonie, et l'utilisation de la voie intraveineuse est nécessaire qu'en cas d'urgence^{4,14,23}. Le propranolol, un bêtabloquant à action centrale, est quant à lui utilisé dans le traitement de l'akathisie^{1,16,27}. Quant au parkinsonisme, il peut être traité à l'aide d'une médication anticholinergique ou par l'amantadine^{4,8}. Des efforts pour mettre au point des AP exempts de REP devraient être déployés. ■

Références

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

1. Owens DC. *A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 1999. 351 pages.
2. Rifkin A. *Extrapyramidal side effects: A historical perspective*. J Clin Psychiatry 1987; 48 Suppl:3-6.
3. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et coll. *Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons*. Schizophr Bull. 2012; 38(1): 167-77.
4. **Caroff SN, Hurford I, Lybrand J, et coll. *Movement disorders induced by antipsychotic drugs: Implications of the CATIE schizophrenia trial*. Neurol Clin. 2011; 29(1): 127-48, viii.**
5. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. *Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function*. CNS Drugs 2002; 16(1): 23-45.
6. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, et coll. *Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects*. Biomed Res Int. 2014; 2014: 656370.
7. Crocq MA, Guelfi JD, Boyer P, et coll. *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5^e édition. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2015. lvii, 1114 pages.
8. Dayalu P, Chou KL. *Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their management*. Expert Opin Pharmacother. 2008; 9(9): 1451-62.
9. Tardy M, Huhn M, Kissling W, et coll. *Haloperidol versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia*. Cochrane Database Syst Rev. 2014(7): CD009268.
10. **Cambridge University Press. *Stahl's Online*. 2008. [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2017.]; <http://stahlonline.cambridge.org/>**
11. **Procyshyn RM, Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. *Clinical handbook of psychotropic drugs*. 22^e édition. Cambridge, Massachusetts: Hogrefe; 2017. 431 pages.**
12. Nguyen N, Pradel V, Micallef J, et coll. *Les syndromes parkinsoniens médicamenteux. Thérapie*. 2004; 59(1): 105-12.
13. Sachdev P. *The epidemiology of drug-induced akathisia: Part I. Acute akathisia*. Schizophr Bull. 1995; 21(3): 431-49.
14. **Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced diseases: Prevention, detection, and management*. 2^e édition. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2010. xxii, 1110 pages.**
15. Pierre JM. *Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics: Incidence, prevention and management*. Drug Saf. 2005; 28(3): 191-208.
16. Miller CH, Fleischhacker WW. *Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia*. Drug Saf. 2000; 22(1): 73-81.
17. Alvarez MV, Evidente VG. *Understanding drug-induced parkinsonism: Separating pearls from oysters*. Neurology 2008; 70(8): e32-4.
18. Hardie RJ, Lees AJ. *Neuroleptic-induced Parkinson's syndrome: Clinical features and results of treatment with levodopa*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51(6): 850-4.

19. Thenganatt MA, Jankovic J. Treatment of dystonia. *Neurotherapeutics* 2014; 11(1): 139-52.
20. Cloud LJ, Jinnah HA. Treatment strategies for dystonia. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11(1): 5-15.
21. Mathews M, Gratz S, Adetunji B, et coll. Antipsychotic-induced movement disorders: Evaluation and treatment. *Psychiatry (Edgmont)* 2005; 2(3): 36-41.
22. Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, et coll. *Goldfrank's toxicologic emergencies. Tenth edition ed.* New York: McGraw-Hill Education; 2015. xxii, 1882 pages.
23. van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ* 1999; 319(7210): 623-6.
24. Caligiuri MR, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-Induced movement disorders in the elderly: Epidemiology and treatment recommendations. *Drugs Aging* 2000; 17(5): 363-84.
25. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et coll. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. 9^e édition.* New York: McGraw-Hill Education Medical; 2014. xxxviii, 2586 pages.
26. Mohr P, Volavka J. Ladislav Haskovec and akathisia: 100th anniversary. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 537.
27. Laoutidis ZG, Luckhaus C. 5-HT_{2A} receptor antagonists for the treatment of neuroleptic-induced akathisia: A systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2013; 17(05): 823-32.
28. Bratti IM, Kane JM, Marder SR. Chronic restlessness with antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2007; 164(11): 1648-54.
29. Kane JM, Fleischhacker WW, Hansen L, et coll.. Akathisia: An updated review focusing on second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(5): 627-43.
30. Sachdev P, Kruk J. Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug-induced akathisia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(12): 963-74.
31. Tarsy D. Neuroleptic-induced extrapyramidal reactions: Classification, description, and diagnosis. *Clin Neuropharmacol.* 1983; 6 Suppl 1:S9-26.
32. Lima AR, Bacalchuk J, Barnes TR, et coll. Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4): CD001946.
33. **Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et coll. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14(1): 2-44.**
34. Rathbone J, Soares-Weiser K. Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4): CD003727.
35. Lima AR, Soares-Weiser K, Bacaltchuk J, et coll. Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(1): CD001950.
36. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, et coll. Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *Am J Psychiatry* 2016; 173(6):600-6.
37. Fontanella CA, Campo JV, Phillips GS, et coll. Benzodiazepine use and risk of mortality among patients with schizophrenia: A retrospective longitudinal study. *J Clin Psychiatry* 2016; 77(5): 661-7.
38. Thanvi B, Treadwell S. Drug induced parkinsonism: A common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J.* 2009; 85(1004): 322-6.

39. Poznic-Jesic M, Jesic A, Babovic-Filipovic J, et coll. Extrapiramidal syndromes caused by antipsychotics. *Medicinski pregled*. 2012; 65(11-12): 521-6.
40. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Vascular parkinsonism -- an important cause of parkinsonism in older people. *Age Ageing* 2005; 34(2): 114-9.
41. Ayd FJ, Jr. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *JAMA*. 1961; 175: 1054-60.
42. Llau ME, Nguyen L, Senard JM, et coll. [Drug-induced parkinsonian syndromes: A 10-year experience at a regional center of pharmaco-vigilance]. *Rev Neurol. (Paris)*. 1994; 150(11): 757-62.
43. Jimenez-Jimenez FJ, Orti-Pareja M, Ayuso-Peralta L, et coll. Drug-induced parkinsonism in a movement disorders unit: A four-year survey. *Parkinsonism Relat Disord*. 1996; 2(3): 145-9.
44. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et coll. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010; 36(1): 71-93.
45. Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment. A consensus statement. World Health Organization heads of centres collaborating in WHO co-ordinated studies on biological aspects of mental illness. *The British Journal of Psychiatry* 1990; 156(3): 412.
46. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: Short-term or long-term treatment? *J Psychopharmacol*. 2012; 26(9): 1167-74.
47. Vigilance Santé. Monographie de produit des médicaments suivants: amantadine, benztropine, clonazépam, cyproheptadine, diazépam, diphenhydramine, éthopropazine, lorazépam, orphénadrine, procyclidine, propranolol, trihexyphénidyl. Repentigny (QC): Vigilance Santé 2017. Base de données consultée le 12 novembre 2017.
48. Amantadine, benztropine, clonazepam, cyproheptadine, diazepam, diphenhydramine, ethopropazine, lorazepam, orphenadrine, procyclidine, propranolol, trihexyphenidyl. Base de données Drugdex, dans Micromedex. Base de données consultée le 12 novembre 2017 (application mobile).
49. Amantadine, benztropine, clonazépam, cyproheptadine, diazépam, diphenhydramine, ethopropazine, lorazépam, orphenadrine, procyclidine, propranolol, trihexyphenidyl. Dans: Lexi-Comp, Inc. (Lexi-Drugs^{MD}). Base de données consultée le 12 novembre 2017 (application mobile).

4. Quel énoncé parmi les suivants est vrai ?

- A. Les antipsychotiques sont les seuls médicaments pouvant induire des réactions extrapyramidales aiguës.
- B. La dystonie affecte seulement les muscles de la tête, du cou, de la mâchoire, des yeux et de la bouche.
- C. Les symptômes d'akathisie sont plus importants lors des périodes de repos ou d'inactivité.
- D. Le parkinsonisme induit par les antipsychotiques est un problème de santé irréversible.
- E. Le délai pour la manifestation des symptômes, dans 90 % des cas, est de moins d'une semaine pour la dystonie et de moins de six semaines pour l'akathisie.

5. Lors d'une réunion interdisciplinaire de l'unité de psychiatrie, la psychiatre de l'unité vous demande votre avis sur la prise en charge des crises oculogyres, car son nouveau patient est incommodé par cet effet indésirable. Le patient est un homme de 23 ans et il est hospitalisé depuis quelques jours pour une manie psychotique. Il est traité par de la rispéridone 2 mg po die hs. La psychiatre ne veut pas changer le traitement antipsychotique, car le patient a reçu plusieurs antipsychotiques par le passé, qui ont été cessés en raison de leur inefficacité ou d'effets indésirables. Quel énoncé parmi les suivants ferait partie de vos recommandations ?

- A. Adresser le patient à un optométriste pour qu'il puisse bénéficier d'un examen de la vue.
- B. Ajouter de la benztropine à sa pharmacothérapie.
- C. Ajouter de l'amantadine à sa pharmacothérapie.
- D. Ajouter du propranolol à sa pharmacothérapie.
- E. Ajouter du clonazépam à sa pharmacothérapie.

6. Mme CS, une femme de 73 ans, est traitée par de l'halopéridol pour un trouble psychotique. Son médecin vous téléphone à la pharmacie, car elle a des symptômes et des signes d'akathisie (se plaint d'agitation avec mouvements continus des jambes). Il aimerait avoir votre aide pour gérer cet effet indésirable. Parmi les énoncés suivants, lequel n'est pas une option de traitement de l'akathisie chez cette patiente ?

- A. Ajouter du pramipexole à la pharmacothérapie de la patiente s'il n'y a pas de contre-indications à la prise de ce médicament.
- B. Diminuer la dose d'halopéridol si l'état mental de la patiente le permet.
- C. Envisager l'ajout d'un anticholinergique, si la patiente a un parkinsonisme concomitant.
- D. Changer l'halopéridol pour un antipsychotique atypique, si cela est possible.
- E. Ajouter du propranolol à la pharmacothérapie de la patiente, s'il n'y a pas de contre-indications à la prise de ce médicament.

Suite des questions sur la page suivante

- 7. Mme FG, une femme de 78 ans, est atteinte de la maladie de Parkinson depuis plusieurs années. Les tremblements secondaires à sa maladie sont difficilement maîtrisés avec une médication dopaminergique à doses optimales. Mme FG est aussi atteinte de schizophrénie et elle est actuellement hospitalisée pour une décompensation de sa maladie psychiatrique. Quels sont les antipsychotiques parmi les suivants qui seraient le moins susceptibles d'occasionner des réactions extrapyramidales ?**
- A. Quétiapine ou halopéridol
 - B. Quétiapine ou olanzapine
 - C. Quétiapine ou clozapine
 - D. Quétiapine ou rispéridone
 - E. Quétiapine ou ziprasidone
- 8. Quel énoncé parmi les suivants est vrai ?**
- A. Les anticholinergiques, les benzodiazépines et les bêtabloquants sont efficaces pour traiter chacun des trois types de réactions extrapyramidales aiguës.
 - B. Les anticholinergiques devraient être prescrits pour une durée minimale de trois mois chez tous les patients chez qui on entreprend un traitement par antipsychotiques de première génération afin de prévenir le parkinsonisme.
 - C. La voie intraveineuse devrait toujours être utilisée pour traiter les réactions dystoniques étant donné que celles-ci peuvent être mortelles.
 - D. Les anticholinergiques sont très efficaces pour traiter l'akathisie.
 - E. Le clonazépam, le propranolol et la mirtazapine sont des traitements possibles de l'akathisie.

+ Ubik nous permet
de dégager du temps
et ainsi d'avoir plus de temps
pour nos patients. +



Danh

Danh Pham

Pharmacien propriétaire - Proxim, Montréal



Plus on en parle, plus on l'aime.



Découvrez la solution de gestion d'officine qui vous complète

QUESTIONS-RÉPONSES

À PROPOS DE **FIASP®**

VOICI FIASP®: UNE INSULINE PRANDIALE À ACTION RAPIDE



Début d'apparition de l'insuline deux fois plus rapide par comparaison à NovoRapid® 1†

† La signification clinique comparative n'a pas été établie.

‡ Dans les études pharmacocinétiques, Fiasp® a permis une absorption initiale plus rapide de l'insuline, ce qui a entraîné un délai d'exposition plus court et une plus grande exposition précoce à l'insuline après l'administration d'un bolus par injection sous-cutanée chez des patients atteints de diabète de type 1.

Qu'est-ce que FIASP®?

FIASP® est une formulation d'insuline asparte prandiale à action rapide^{1*}.

* La signification clinique n'a pas été établie.

Quelle est l'indication de FIASP®?

FIASP® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de diabète qui ont besoin d'insuline prandiale pour maîtriser l'hyperglycémie¹.

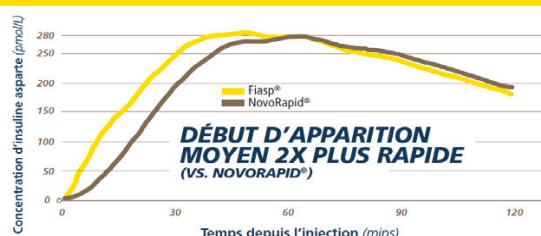
En général, FIASP® doit être utilisé dans le cadre d'un traitement par une insuline à action intermédiaire ou une insuline à action prolongée (en association avec la metformine dans le traitement du diabète de type 2, selon les recommandations) pour maintenir une maîtrise adéquate de la glycémie¹.

Comment FIASP® est-il absorbé?*

FIASP® est une préparation d'insuline asparte prandiale dans laquelle la vitamine B3 permet une absorption initiale plus rapide de l'insuline, ce qui entraîne un délai d'exposition plus court et une plus grande exposition précoce à l'insuline après l'administration d'un bolus par injection sous-cutanée chez des patients atteints de diabète de type 1¹.

Il a été démontré que le début d'apparition de FIASP® était plus rapide que celui de NovoRapid® 1,2†.

Moyenne des profils d'insuline chez les patients atteints de diabète de type 1 (0 à 2 heures) après une injection sous-cutanée (s.c.)



Adaptation de la monographie de Fiasp®, 2017 et de Heise et al., 2016.

Les résultats de pharmacocinétique de six essais menés chez des adultes atteints de diabète de type 1 ont montré que le début d'apparition moyen était d'environ 4 minutes avec FIASP® et de 9 minutes avec NovoRapid®¹.

* La signification clinique n'a pas été établie.

† La signification clinique comparative n'a pas été établie.

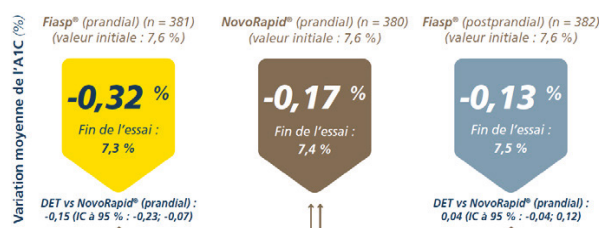
Quelle a été l'efficacité de FIASP® dans les essais cliniques?

Diabète de type 1

Dans une étude de non-infériorité de 26 semaines visant l'atteinte de cibles menée chez des patients adultes atteints de diabète de type 1 recevant de l'insuline détémir une ou deux fois par jour en association, **FIASP® a entraîné des réductions non inférieures statistiquement significatives de l'A1C vs NovoRapid® 1§**.



Variation moyenne de l'A1C après 26 semaines par rapport au départ



Adaptation de la monographie de Fiasp®, 2017.

DET = différence estimée entre les traitements

La variation du taux d'A1C par rapport au départ a été analysée au moyen d'un modèle à effets mixtes et à mesures répétées, y compris les variations par rapport au départ observées à chaque visite. Fiasp® et NovoRapid® (prandial) étaient injectés de 0 à 2 minutes avant le repas. Fiasp® (postprandial) était injecté 20 minutes après le début du repas.

► FIASP® (prandial et postprandial) a entraîné des réductions de l'A1C semblables à celles observées avec NovoRapid® (prandial).

FIASP® a également entraîné des réductions de la glycémie postprandiale (GPP) (2^e paramètre d'évaluation).



Variation de la GPP avec FIASP® (prandial) après 26 semaines vs NovoRapid® (prandial) (2^e paramètre d'évaluation)



Adaptation de la monographie de Fiasp®, 2017.

Au départ, la GPP après 2 heures (mmol/L) était de 6,1 dans le groupe Fiasp® (prandial) et de 6,2 dans le groupe NovoRapid® (prandial). Après 26 semaines, la GPP après 2 heures (mmol/L) était de 5,9 dans le groupe Fiasp® (prandial) et de 6,6 dans le groupe NovoRapid® (prandial).

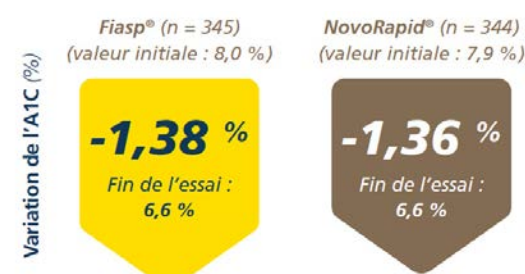
§ Un essai multinational de 26 semaines, à répartition aléatoire (1 : 1 : 1), contrôlé par témoin actif, à groupes parallèles et à double insu partiel a été mené afin de comparer l'efficacité et l'innocuité de Fiasp® prandial (n = 381) à celles de NovoRapid® prandial (n = 380) et celles de Fiasp® postprandial (n = 382) à celles de NovoRapid® prandial. Les deux traitements étaient administrés sous forme d'insulinothérapie basale-prandiale avec de l'insuline détémir prise une ou deux fois par jour. Fiasp® prandial et NovoRapid® prandial étaient injectés de 0 à 2 minutes avant le repas et Fiasp® postprandial, 20 minutes après le début du repas. Durant la période de traitement, la cible glycémique préprandiale était de 4 à 6 mmol/L.

Diabète de type 2

Dans une étude de non-infériorité de 26 semaines visant l'atteinte de cibles menée chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 recevant de l'insuline glargine une fois par jour et de la metformine en association, FIASP® a entraîné des réductions de l'A1C et de la GPP^{1£}.



Variation moyenne de l'A1C après 26 semaines par rapport au départ



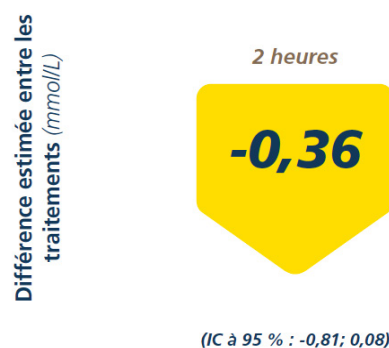
Adaptation de la monographie de Fiasp®, 2017.

La variation du taux d'A1C par rapport au départ a été analysée au moyen d'un modèle à effets mixtes et à mesures répétées, y compris les variations par rapport au départ observées à chaque visite.

► FIASP® a entraîné des **réductions de l'A1C comparables** à celles observées avec NovoRapid®.



Variation de la GPP après 26 semaines vs NovoRapid® (2^e paramètre d'évaluation)



Adaptation de la monographie de Fiasp®, 2017.

Au départ, la GPP après 1 heure (mmol/L) était de 6 dans le groupe Fiasp® et de 5,9 dans le groupe NovoRapid®. Après 26 semaines, la variation ajustée de la GPP après 1 heure (mmol/L) par rapport au départ était de 4,1 dans le groupe Fiasp® et de 4,6 dans le groupe NovoRapid®. Au départ, la GPP après 2 heures (mmol/L) était de 7,6 dans le groupe Fiasp® et de 7,3 dans le groupe NovoRapid®. Après 26 semaines, la variation de la GPP après 2 heures (mmol/L) était de 4,6 dans le groupe Fiasp® et de 4,9 dans le groupe NovoRapid®.

£ Un essai multicentrique et multinational de 26 semaines, à répartition aléatoire et à groupes parallèles, mené en double insu et contrôlé par témoin actif visant l'obtention des valeurs cibles a été effectué afin de comparer l'efficacité et l'innocuité de Fiasp® prandial (n = 345) à celles de NovoRapid® prandial (n = 344) chez des patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline prandiale. Les deux traitements étaient administrés sous forme d'insulinothérapie basale-prandiale avec de l'insuline glargine prise une fois par jour et de la metformine (≥ 1 000 mg). Fiasp® prandial et NovoRapid® prandial étaient injectés de 0 à 2 minutes avant le repas. Durant la période de traitement, la cible glycémique préprandiale était de 4 à 6 mmol/L. Les participants de cette étude devaient avoir une glycémie mal maîtrisée malgré la prise d'une insuline basale une fois par jour et de ≥ 1 000 mg de metformine +/- d'autres antihyperglycémiants oraux depuis au moins trois mois avant la visite de sélection.

Quel est le profil d'innocuité de FIASP®?

FIASP® a un profil d'innocuité démontré. L'effet indésirable le plus fréquent a été l'hypoglycémie

Réactions indésirables chez les patients atteints de diabète de type 1 ($\geq 1\%$)¹¹

	Fiasp® (prandial) + insuline détémir; n = 386 (%)	Fiasp® (postprandial) + insuline détémir; n = 377 (%)	NovoRapid® (prandial) + insuline détémir; n = 380 (%)
Hypoglycémie grave ou confirmée par la glycémie	358 (92,7)	358 (95,0)	370 (97,4)
Hypoglycémie grave	26 (6,7)	30 (8,0)	32 (8,4)
Réactions allergiques cutanées	12 (3,1)	6 (1,6)	6 (1,6)
Réactions au point d'injection [¥]	7 (1,8)	9 (2,4)	3 (0,8)

Réactions indésirables chez les patients atteints de diabète de type 2 ($\geq 1\%$)¹¹

	Fiasp® + insuline glargine; (n = 341) (%)	NovoRapid® + insuline glargine; (n = 341) (%)
Hypoglycémie grave ou confirmée par la glycémie	262 (76,8)	250 (73,3)
Hypoglycémie grave	11 (3,2)	13 (3,8)

Adaptation de la monographie de Fiasp®, 2017.

¹¹ L'hypoglycémie confirmée (classification de Novo Nordisk) comprend les épisodes où un sujet était incapable de se traiter ou présentait une glycémie < 3,1 mmol/L. L'hypoglycémie grave (classification de l'American Diabetes Association – ADA) est un épisode nécessitant l'aide d'une autre personne pour administrer activement des glucides, du glucagon ou d'autres mesures de réanimation.

[¥] Fréquences pour les injections d'insuline basale et prandiale.

Quelle est la posologie de FIASP®?

Horaires d'administration flexible pour les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2

- FIASP® doit être administré jusqu'à 2 minutes avant le début d'un repas.
- Au besoin, FIASP® peut être administré jusqu'à 20 minutes après le début d'un repas.

Conversion à FIASP®

Conversion pour les patients atteints de diabète de type 1 ou type 2 prenant déjà une insuline prandiale :

- Chez les patients prenant une autre insuline prandiale, la dose peut être convertie sur une base unitaire.
- Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie au moment de la conversion d'une autre insuline prandiale et dans les semaines qui suivent.

La conversion d'un patient prenant un autre type d'insuline, d'une autre marque ou d'un autre fabricant, doit se faire sous surveillance médicale et peut entraîner un changement de dose.

Instauration de FIASP® (aucune insuline prandiale)

Dose initiale chez les patients n'ayant jamais reçu d'insuline :

- La dose doit être ajustée en fonction des cibles glycémiques individuelles.
- La dose initiale recommandée chez les patients atteints de diabète de type 2 est de 4 unités avec au moins un repas si FIASP® est associé à une insuline basale.

Instauration de FIASP® chez les patients atteints de diabète de type 2¹

- 1 Commencer :** La dose initiale recommandée est de 4 unités avec au moins un repas. Le nombre d'injections et les ajustements suivants dépendront des cibles glycémiques individuelles.
- 2 Mesurer :** La dose de FIASP® peut être ajustée tous les jours d'après les valeurs de glycémie aux repas et au coucher mesurées la veille.
- 3 Ajuster :** Ajuster la dose en fonction des valeurs de la glycémie aux repas et au coucher.

Ajustement de la dose :	-1 unité	Aucun ajustement	+1 unité
Glycémie aux repas ou au coucher	< 4,0 mmol/L	Entre 4,0 et 6,0 mmol/L	> 6,0 mmol/L

Adaptation de la monographie de Fiasp®, 2017.

NovoRapid® et FIASP® ne sont pas interchangeables. Indiquez clairement « FIASP® » sur l'ordonnance.

Veuillez consulter la monographie de FIASP® pour des renseignements complets sur la posologie.

Comment FIASP® est-il administré?

FIASP® est administré par injection sous-cutanée. FIASP® est offert avec le stylo FlexTouch®^{1,3}.

Non entamé

Les stylos FIASP® FlexTouch® non utilisés doivent être conservés au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

En cours d'utilisation

Les stylos FIASP® FlexTouch® en cours d'utilisation peuvent être conservés à la température ambiante (jusqu'à 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 28 jours.

FIASP® est également proposé en fiole de 10 mL et en cartouche de 3 mL Penfill® pouvant être utilisées avec les stylos NovoPen® 4, NovoPen® 5 et NovoPen® Echo.

Veuillez consulter la monographie de FIASP® pour des renseignements complets sur l'administration, l'entreposage et la stabilité.

Quelles sont les caractéristiques de FlexTouch®?

Les caractéristiques de FlexTouch® sont :

- Facile à utiliser – Le seul stylo prérempli d'insuline muni d'un bouton-poussoir qui ne sort pas du stylo et qu'il suffit de presser légèrement[†].
- Un clic en fin de dose confirme que la dose a été injectée[†].

- Jugé significativement plus facile à utiliser par les patients et les professionnels de la santé (tous $p < 0,001$)^{4,5}.
 - **83 %** et **85 %** des patients et professionnels de la santé ont préféré le stylo FlexTouch® au stylo SoloSTAR® et au stylo KwikPen^{MC}, respectivement[†].

[†] La signification clinique comparative n'a pas été établie.

Contre-indication :

- Durant les épisodes d'hypoglycémie

Mises en garde et précautions les plus importantes :

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insuline

- La glycémie doit être surveillée
- Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner un évanouissement, un coma et même la mort
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et sous surveillance médicale

Administration

- L'injection doit être faite jusqu'à deux minutes avant le début du repas. Au besoin, la dose peut être administrée jusqu'à 20 minutes après le début du repas. Fiasp® devrait être associé à une insuline à action prolongée
- Il ne faut pas diluer ou mélanger les insulines, à l'exception des préparations pour perfusion i.v. administrées sous supervision médicale

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- La durée d'action peut varier
- L'association avec des thiazolidinédiones (TZD) n'est pas indiquée chez les patients atteints de diabète de type 2 en raison du risque d'insuffisance cardiaque et d'œdème
- Risque d'hypokaliémie
- Acidocétose diabétique
- Risque de réactions immunitaires à l'insuline (réactions au point d'injection, réactions allergiques généralisées, production d'anticorps)
- Intensification ou amélioration rapide de la maîtrise glycémique
- Prévention des erreurs de médicaments
- Utilisation chez les femmes enceintes ou qui allaitent
- Utilisation chez les enfants
- Utilisation chez les personnes âgées
- La posologie devra peut être ajustée en présence d'insuffisance hépatique ou rénale
- La présence de maladies comme l'acromégalie, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie et le phéochromocytome peut compliquer la maîtrise du diabète

Pour de plus amples renseignements :

Pour obtenir des renseignements importants sur les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et les renseignements posologiques qui ne sont pas abordés dans la présente, veuillez consulter la monographie au <http://caf.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/caf-novonordisk-ca/OurProducts/documents/fiasp-product-monograph-french.pdf>. Vous pouvez également obtenir la monographie du produit en communiquant avec nous au 1-800-465-4334.

Références:

1. Monographie de Fiasp®, Novo Nordisk Canada Inc., 2017.
2. Heise T, Stender-Petersen K, Hovemann U, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster-acting insulin aspart versus insulin aspart across a clinically relevant dose range in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet*. Doi: 10.1007/s40262-016-0473-5:1-12.
3. Données internes, Novo Nordisk Canada Inc. Medical Letter. 2017.
4. Oyer D, Narendran P, Qvist M, et al. Ease of use and preference of a new versus widely available prefilled insulin pen assessed by people with diabetes, physicians and nurses. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011; 8(10):1259-69.
5. Bailey T, Thurman J, Niemeyer M, et al. Usability and preference evaluation of a prefilled insulin pen with a novel injection mechanism by people with diabetes and healthcare professionals. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(10):2043-52.

Toutes les marques de commerce appartiennent à Novo Nordisk A/S et sont utilisées par Novo Nordisk Canada Inc.
Novo Nordisk Canada Inc., Tél. : 905-629-4222 ou 1-800-465-4334.
www.novonordisk.ca
 CA/DV/0717/0060F

Texte rédigé par **Éléonore Ferrand** et **Jean-Félix Côté**, candidats au Pharm. D.

Révision : Jean-François Bussières, pharmacien.

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

Texte original soumis le 4 novembre 2017.

Texte final remis le 21 novembre 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, FCSHD, FOPQ,
professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Vaccination : rôle du pharmacien et retombées

Introduction

Selon le *Grand dictionnaire terminologique*¹, la vaccination est « l'action d'administrer un antigène par injection, scarification, ingestion ou vaporisation nasale afin d'induire une réponse active du système immunitaire spécifique à une bactérie, un virus, un parasite ou une toxine produite par un agent infectieux ». Les vaccins, en stimulant le système immunitaire, prémunissent la personne contre une infection ou une maladie.

D'après l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), la vaccination prévient deux à trois millions de décès par année et représente l'un des investissements les plus rentables dans le domaine de la sant ². La vaccination a permis d'éradiquer la



Objectifs d'apprentissage

1. Connaître les données de la documentation pharmaceutique décrivant les rôles et les impacts de l'activité pharmaceutique en vaccination.
2. Encourager les pharmaciens à se mettre en action afin d'explorer de nouveaux modèles de pratique et de nouveaux types d'intervention.

variole en 1980 et de réduire considérablement l'incidence mondiale de poliomyélite, diphtérie, tétanos, coqueluche et rougeole³. Toutefois, la réduction du fardeau associé à ces maladies évitables demeure une problématique préoccupante en santé publique. En dépit des programmes de vaccination nationaux et internationaux existants, la couverture mondiale vaccinale reste hétérogène et les objectifs fixés par l'OMS sont inégalement atteints.

Dans les pays en voie de développement, un défaut d'accès explique en partie la faible couverture vaccinale, tandis que, dans les pays développés, l'émergence de controverses entourant l'efficacité et la sécurité des vaccins (p. ex., autisme, sclérose en plaques) est à l'origine de mouvements antivaccination. En 1998, Andrew Wakefield a publié dans *The Lancet* un article frauduleux affirmant l'existence d'un lien de causalité entre l'autisme et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons (RRO), engendrant une méfiance considérable à l'égard de la vaccination. L'Irlande a été particulièrement touchée par les conséquences de cette allégation puisque, l'année suivante, 355 cas de rougeole ont été recensés au Children's University Hospital, ayant conduit à 111 hospitalisations et à trois décès⁴. Plus récemment, l'article canadien du chercheur Chris Shaw, de l'Université de la Colombie-Britannique, a relancé le débat alléguant un lien entre l'aluminium, en tant qu'adjuvant présent dans certains vaccins, et la présence d'autisme. Après publication, l'auteur a demandé que soit retiré son article, réalisant que ses données avaient été manipulées par un tiers⁵.

Les pharmaciens sont impliqués dans la vaccination depuis le milieu des années 1800 avec la distribution du vaccin contre la variole⁶. Si des pharmaciens ont participé à la fabrication et à la dispensation de vaccins au cours du siècle dernier, leur rôle s'est concentré principalement sur la distribution. Toutefois, depuis deux décennies, l'expertise des pharmaciens est également mise à contribution pour l'administration de vaccins dans plusieurs pays.

En dépit des nombreux points d'accès pour la vaccination (p. ex., clinique médicale, école, hôpitaux), l'enquête nationale de l'Agence de santé publique du Canada recensait en 2016 une couverture antigrippale de seulement 37 % chez les adultes atteints d'une maladie chronique, de 65 % chez les personnes âgées et de 31 % chez les enfants de six mois à quatre ans⁷. De plus, le Québec ne fait pas bonne figure puisqu'en 2016 l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) rapportait une couverture de 24 % chez les adultes atteints d'une maladie chronique, de 52 % chez les personnes âgées et de 21 % chez les enfants⁸. Sachant que l'OMS a fixé une cible de 75 % de couverture vaccinale contre la grippe chez les populations âgées, il est préoccupant de constater les écarts observés entre le Québec et le reste du Canada⁹.

Face à ce constat, il apparaît essentiel de mobiliser davantage les pharmaciens en ce qui concerne la vaccination, tant pour la distribution que pour une éventuelle administration.

Dans cet article, nous abordons la revue systématique d'Isenor et coll. qui recense les meilleures données relatives aux rôles du pharmacien et aux retombées de son intervention en matière de vaccination. Cet article présente un résumé de cette étude, suivi d'une analyse commentée.

Titre de l'article : *Impact of pharmacists as immunizers on vaccination rates: A systematic review and meta-analysis*

Auteurs : Isenor JE, Edwards NT, Alia TA, Slayter KL, MacDougall DM, McNeil SA, et Bowles SK.

Référence : Vaccine. 2016 Nov 11; 34(47): 5708-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27765379>

Objectifs

Évaluer l'impact de l'implication du pharmacien en tant qu'éducateur et/ou vaccinateur sur le taux de couverture vaccinale, la morbidité, la mortalité et la sécurité.

Description de l'étude

- La recherche bibliographique a permis de recenser 2825 articles.
- Au total, 36 articles ont été inclus.
- Les articles retenus avaient pour devis des études à répartition non aléatoire (75 %, 27/36), des études à répartition aléatoire en grappe (8 %, 3/36) et des études contrôlées à répartition aléatoire (17 %, 6/36).
- Les six études contrôlées à répartition aléatoire ont fait l'objet d'une méta-analyse.
- L'évaluation de l'impact du pharmacien en tant qu'éducateur a fait l'objet de 22 études. Les interventions d'éducation décrites étaient hétérogènes et comprenaient notamment des entretiens pharmaceutiques, la définition des critères d'admissibilité à la vaccination, des interventions auprès des médecins, des envois de courriels, des appels téléphoniques ou de la publicité dans les médias.
- L'évaluation de l'impact du pharmacien en tant que vaccinateur a fait l'objet de 14 études.
- L'implication du pharmacien en matière de vaccination a été évaluée pour un vaccin ou des combinaisons de vaccins, incluant le tétanos et/ou la varicelle. Toutefois, la majorité des études commentait l'implication du pharmacien pour les vaccins contre la grippe et/ou le pneumocoque.
- Les interventions ont eu lieu en milieu hospitalier (n=12), en milieu communautaire (n=11) et dans d'autres structures de soins avec notamment des cliniques ou des centres de soins primaires (n=13).
- Toutes les études ont eu recours à un groupe témoin à des fins comparatives.

Interventions (voir tableau 

Méthode (voir tableau 

Suite du tableau sur la page suivante

Résultats principaux

Pharmacien éducateur

- Parmi les 22 études répertoriées, six étaient à répartition aléatoire et 16, à répartition non aléatoire.
- Toutes les études ont démontré une augmentation du taux de couverture vaccinale, quel que soit le vaccin utilisé.
- Une étude contrôlée à répartition aléatoire (*Usami et coll. 2009*) a démontré une diminution des déclarations de cas de grippe à la suite de l'intervention (RR 0,18, 95 % CI, 0,004 -0,83).
- La méta-analyse regroupant quatre études (*Cunningham et coll. 2010; Dumo et coll. 2002; Grabenstein et coll. 2001; Rabi 2006 et coll.*) a confirmé une augmentation significative du nombre d'individus vaccinés à la suite de l'intervention du pharmacien (RR 2,96, 95 % CI 1,02-8,59). Toutefois, la méta-analyse comporte des études avec un degré élevé d'hétérogénéité.

Pharmacien vaccinateur

- Parmi les 14 études répertoriées, trois étaient à répartition aléatoire et 11 à répartition non aléatoire.
- Toutes les études ont démontré une augmentation du taux de couverture vaccinale, quel que soit le vaccin utilisé.
- L'impact de l'intervention pharmaceutique sur la morbidité ou la mortalité n'a été documenté dans aucune des 14 études.
- La méta-analyse associée à deux études (*Higginbotham et coll. 2012; Otsuka et coll. 2013*) a confirmé une augmentation significative de la couverture vaccinale dans le groupe intervention (RR 2,64, 95 % CI 1,81-3,86).

Pharmacien éducateur et vaccinateur

- Toutes les études ont démontré une augmentation du taux de couverture vaccinale, quels que soient le vaccin utilisé et l'implication du pharmacien (éducateur et/ou vaccinateur).
- L'absence de survenue d'effets indésirables n'a été explicitée que dans quatre études, dont deux impliquant le pharmacien en tant que vaccinateur (*Lam et coll. 2008; Loughlin et coll. 2007*), les deux autres, le pharmacien en tant qu'éducateur (*Vondracek 1998; Dodds 2001*).
- La **méta-analyse** associée aux six études évaluant l'impact du pharmacien en tant qu'éducateur et administrateur du vaccin a également montré une augmentation significative du taux de couverture vaccinale dans le groupe intervention. En incluant l'étude réalisée chez les patients hospitalisés, la population reste significativement hétérogène, avec un risque relatif de $RR = 2,74$, 95 % CI 1,58-4,74. En excluant cette étude, l'hétérogénéité n'est plus significative, tandis que le risque relatif, lui, reste significatif : $RR = 2,106$, 95 % CI 1,629-2,723.

Conclusion des auteurs

Le taux de couverture vaccinale augmente lorsque le pharmacien intervient auprès des patients. La revue documentaire montre un impact positif lorsque le pharmacien est impliqué en matière de vaccination, qu'il soit éducateur et/ou administrateur.



Interventions et méthode des pharmaciens en vaccination

Interventions	Méthode
On peut déterminer neuf catégories d'intervention pharmaceutique différentes dans les études incluses : ■ Promouvoir la vaccination de façon verbale, écrite, numérique ou publicitaire ■ Identifier et aviser les patients admissibles à la vaccination ■ Rediriger les patients vers les ressources appropriées ■ Contacter les professionnels de santé au besoin ■ Impliquer des étudiants en pharmacie et/ou des assistants techniques pour rencontrer des patients ■ Utiliser des ordonnances préremplies à soumettre aux médecins ■ Vérifier l'administration des vaccins prescrits ■ Documenter les interventions dans les logiciels, incluant un onglet spécifique pour la vaccination ■ Administrer les vaccins aux patients	■ Revue de la littérature médicale réalisée en octobre 2015, sans limite de temps, à partir de six bases de données : PubMed, Embase, Cochrane Libraries, Cumulative Index to nursing and Allied Health Literature (CINAHL), International Pharmaceutical Abstracts(IPA), Google Scholar associé à des recherches dans la littérature grise et à des recherches manuelles. ■ La sélection des articles inclus a été évaluée par deux auteurs; un troisième auteur a été sollicité en cas de désaccord. ■ L'évaluation des risques de biais dans les articles inclus a été effectuée à partir d'un outil mis au point par l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). ■ Principaux critères d'inclusion : ■ Étude évaluant la vaccination humaine ■ Essai clinique ou études épidémiologiques ■ Étude qui évalue l'impact du pharmacien ■ Étude ayant des résultats sur le taux de couverture vaccinale ■ Principaux critères d'exclusion : ■ Étude réalisée sans groupe témoin

Que retenir de cette étude ?

Cette revue systématique met en évidence une hausse du taux de couverture vaccinale associée à l'intervention des pharmaciens en tant qu'éducateurs et/ou administrateurs, quel que soit le vaccin. On note un nombre croissant d'articles décrivant les rôles du pharmacien et les retombées de son intervention en matière de vaccination, en phase avec les changements législatifs survenus dans différents pays et provinces. L'impact sur la mortalité, la morbidité et la sécurité a été peu évalué dans les études incluses. Toutefois, il est raisonnable de penser qu'une hausse du taux de couverture

vaccinale peut contribuer à une diminution du risque de complications et à une réduction du nombre d'hospitalisations.

Comme dans la plupart des revues systématiques, un nombre très limité d'articles a été retenu, compte tenu des critères d'inclusion. Pour être plus critiques, notons que la plupart des études incluses n'ont pas de répartition aléatoire (75 %) et qu'elles incluent parfois des populations hospitalisées, que les interventions du pharmacien sont hétérogènes et que les articles comportant des retombées négatives ne sont pas publiés. Toutefois, cette revue met en évidence les 36 meilleures preuves disponibles associées à des interventions pharmaceutiques et à des retombées favorables de la contribution du pharmacien.

Liens avec la pratique

Au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) est un comité d'experts reconnus dans plusieurs domaines de la santé, incluant le domaine de la santé publique¹⁰. Ce comité fournit un calendrier de vaccination, formule les recommandations pour l'utilisation des vaccins à partir de la synthèse des connaissances et met également à notre disposition un guide canadien d'immunisation, régulièrement mis à jour. Ce guide contient 54 chapitres répartis en cinq parties, incluant notamment des informations clés sur l'immunisation, l'innocuité des vaccins, la vaccination de populations particulières, les vaccins actifs et des informations sur les agents d'immunisation passive.

En avril 2017, le Conference Board of Canada a publié un rapport sur la valeur économique de l'élargissement des services pharmaceutiques au Canada¹¹. Il s'agit d'une étude de modélisation visant à « estimer les incidences sur la santé et l'économie de trois services dispensés actuellement en pharmacie communautaire et susceptibles d'être développés : la cessation du tabagisme, l'examen et la gestion des traitements avancés des maladies cardiovasculaires et la vaccination contre le pneumocoque ». Se basant sur un horizon prévisionnel de 20 ans, les auteurs ont estimé que la valeur économique du développement de ces services se situait dans une fourchette de 2,5 à 25,7 milliards \$. En ne considérant que le développement des services de vaccination contre le pneumocoque chez les personnes de 65 ans et plus, on estime pouvoir faire des économies de 206 à 761 millions \$ (1 047 à 3 874 patients sauvés selon le scénario). Cette étude canadienne établit que les pharmaciens ont une place importante à prendre en ce qui concerne l'acte de vaccination. De plus, une enquête nationale réalisée par l'Agence de la santé publique du Canada sur la vaccination antigrippale montre qu'en 2015-2016, parmi les 774 patients interrogés, la pharmacie était le deuxième lieu le plus souvent choisi par les patients pour se faire vacciner (30 %), après le cabinet du médecin (33 %)¹².

Un relevé de l'Association des pharmaciens du Canada effectué en 2016 montre que le pharmacien peut administrer le vaccin contre la grippe dans toutes les provinces sauf au Québec¹³.

Au Québec, l'INSPQ présente les résultats d'enquêtes sur la vaccination au Québec, incluant les aspects psychosociaux (p. ex., attitudes et croyances des parents québécois) et les résultats de campagnes de vaccination ciblée¹⁴. Le Portail Santé mieux-être du Gouvernement du Québec présente les paramètres du Programme québécois d'immunisation¹⁵. Ce programme vise notamment « à améliorer la santé de la population québécoise en offrant gratuitement certains vaccins. Ces vaccins offrent une protection contre des maladies précises. Le Programme québécois d'immunisation comprend divers programmes de vaccination, gratuits et à participation volontaire. La décision d'offrir un vaccin gratuitement dans le cadre du Programme dépend de l'analyse de plusieurs critères, entre autres : la maladie visée par le vaccin, notamment en ce qui concerne sa gravité, ses conséquences, sa fréquence, le nombre de personnes qui l'attrapent, les groupes de population atteints, l'existence d'autres moyens pour prévenir la maladie, l'efficacité et la sécurité du vaccin, les objectifs poursuivis, par exemple la nécessité de contrôler la maladie plus ou moins rapidement, la comparaison entre les coûts de la vaccination et les coûts médicaux et sociaux associés à la maladie et à ses complications, l'acceptation du vaccin par la population et les professionnels de la santé, la disponibilité des ressources humaines et financières et la disponibilité du vaccin. » « Les vaccins actuellement offerts dans le cadre du Programme québécois d'immunisation offrent une protection contre les maladies suivantes : coqueluche, diphtérie, gastro-entérites à rotavirus, grippe (influenza), hépatite A et hépatite B, infections à méningocoque, infections à pneumocoque, infections graves à *Hæmophilus influenzae* de type B (Hib), infections par les virus du papillome humain (VPH), oreillons, poliomyélite, rougeole, rubéole, tétanos, varicelle. » Le Programme offre également des mesures de suivi continu et d'évaluation. Les patients doivent contacter leur CLSC ou leur médecin afin de connaître les modalités d'accès.

En 2017, le ministère de la Santé et des Services sociaux a publié la dernière mise à jour du Protocole d'immunisation du Québec (PIQ)¹⁶. Ce protocole fournit des renseignements sur les produits immunisants, incluant les vaccins, ainsi que sur les responsabilités qui incombent aux différents professionnels de la santé impliqués dans l'immunisation. Le terme « pharmacien » n'apparaît que deux fois dans le document (c'est-à-dire comme travailleur de la santé à vacciner et pour une référence sur les glucocorticoïdes).

Compte tenu de la revue systématique présentée et du contexte canadien, il nous paraît très étonnant, pour la sécurité des soins prodigués, que le Québec soit la seule province où le pharmacien ne soit pas habilité à offrir la vaccination. Notons que notre revue documentaire n'a pas permis de déceler les facteurs ayant contribué à ce recul.

Que faire ?

- Se positionner et soutenir la demande auprès du gouvernement du Québec pour inclure les pharmaciens québécois en tant qu'acteurs de la vaccination.
- En attendant qu'un changement législatif soit apporté :
 - encourager la mise à jour du calendrier vaccinal par les patients;
 - documenter, lorsque possible ou requis, le statut vaccinal des patients dans le dossier pharmacologique en attendant le déploiement du volet vaccination dans le Dossier Santé Québec;
 - sensibiliser la population sur l'importance de la vaccination;
 - identifier les patients à risque et contacter au besoin les professionnels de santé impliqués dans la vaccination;
 - fournir des données probantes sur la sécurité des vaccins;
 - promouvoir la vaccination par des affiches dans l'aire d'attente des pharmacies;
 - s'entendre avec des infirmiers pour vacciner la population en respectant des horaires adaptés à la population;
 - se faire vacciner. ■

Références

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

1. Office québécois de la langue française. Vaccination [En ligne.] http://www.granddictionnaire.com/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8359423 (Site visité le 9 novembre 2017.)
2. World Health Organization. Immunization coverage. [En ligne.] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/> (Site visité le 9 novembre 2017.)
3. Universalis. La vaccination, outil d'éradication des épidémies. [En ligne.] <https://www.universalis.fr/encyclopedie/vaccination/2-la-vaccination-outil-d-eradication-des-epidemies/> (Site visité le 3 novembre 2017.)
4. McBrien J, Murphy J, Gill D, Cronin M, O'Donovan C, Cafferkey MT. Measles outbreak in Dublin, 2000. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 580- 4.

5. Schmunk R. Des scientifiques remettent en cause leur article sur l'autisme. Ici Radio-Canada – Colombie-Britannique–Yukon. 16 octobre 2017. [En ligne.] <http://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1061663/recherche-scientifique-fiabilite> (Site visité le 9 novembre 2017.)
6. Buchan SA, Rosella LC, Finkelstein M, et coll. Impact of pharmacist administration of influenza vaccines on uptake in Canada. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 2017; 189(4): E146-E152.
7. Gouvernement du Canada. Influenza vaccine uptake: Results from the 2015/16 national influenza immunization coverage survey in Canada. [En ligne.] <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/vaccine-uptake-results-2015-16-national-influenza-immunization-coverage-survey.html> (Site visité le 9 novembre 2017.)
8. Institut national de santé publique Québec. Enquête québécoise sur la vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque, et sur les déterminants de la vaccination : 2016. [En ligne.] <https://www.inspq.qc.ca/publications/2234> (Site visité le 9 novembre 2017.)
9. World Health Assembly. Resolution WHA56.19. Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics. [En ligne.] https://www.who.int/immunization/sage/1_WHA56_19_Prevention_and_control_of_influenza_pandemics.pdf (Site visité le 9 novembre 2017.)
10. Gouvernement du Canada. Guide canadien d'immunisation. [En ligne.] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/guide-canadien-immunisation.html> (Site visité le 3 novembre 2017.).
11. The Conference Board of Canada. The value of expanded pharmacy services in Canada. [En ligne.] http://www.conferenceboard.ca/temp/b318b19c-b43d-4e77-a8a5-b749b2945bd3/8721_expanded%20pharmacy_rpt.pdf (Site visité le 9 novembre 2017.)
12. Gouvernement du Canada. La vaccination antigrippale au Canada : résultats de l'Enquête nationale sur la couverture vaccinale contre la grippe de 2015-2016 [En ligne.] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/reception-vaccin-resultats-2015-16-enquete-nationale-couverture-vaccinale-grippe.html?=&wbdisable=true> (Site visité le 9 novembre 2017.)
13. Association des pharmaciens du Canada. Pharmacists' expanded scope of practice. [En ligne.] <https://www.pharmacists.ca/pharmacy-in-canada/scope-of-practice-canada/> (Site visité le 9 novembre 2017.)
14. Institut national de santé publique Québec. La vaccination au Québec. [En ligne.] <https://www.inspq.qc.ca/expertises/maladies-infectieuses/immunisation/vaccination> (Site visité le 9 novembre 2017.)
15. Santé Gouvernement Québec. Programme québécois d'immunisation [En ligne.] <http://sante.gouv.qc.ca/programmes-et-mesures-daide/programme-quebecois-d-immunisation/#admissibilite> (Site visité le 9 novembre 2017.)
16. Ministère de la santé et des services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec. Édition 2017, mise à jour septembre 2017. [En ligne.] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/piq/html/web/Piq.htm> (Site visité le 9 novembre 2017.)

9. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A.** Le Québec avait un taux de couverture antigrippale inférieur aux données de couverture du Canada en 2016.
- B.** La revue systématique présentée évalue l'impact du pharmacien en tant qu'éducateur et/ou vaccinateur.
- C.** La revue systématique présentée recense 75 % d'études ne comportant pas de répartition aléatoire.
- D.** L'impact sur la mortalité, la morbidité et la sécurité à la suite de l'implication du pharmacien en matière de vaccination a été évalué dans toutes les études.
- E.** Les interventions pharmaceutiques sont hétérogènes.

10. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A.** La pharmacie est le deuxième lieu privilégié par les patients pour se faire vacciner, selon une enquête nationale réalisée par l'Agence de la santé publique du Canada.
- B.** Le Programme québécois d'immunisation offre gratuitement des services de vaccination selon des critères définis.
- C.** Neuf des 10 provinces canadiennes permettent que la vaccination antigrippale soit confiée aux pharmaciens.
- D.** Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) est à l'origine d'un guide régulièrement mis à jour pour les professionnels de la santé et les décideurs des programmes de vaccination.
- E.** The Conference Board of Canada estime qu'une économie cumulative de 2,5 à 25,7 milliards \$ peut être réalisée pendant les 20 prochaines années en élargissant deux services pharmaceutiques aux pharmacies communautaires.

AVEC DUKORAL



OU SANS DUKORAL?



DUKORAL® est un vaccin buvable qui peut vous aider à passer vos vacances où vous le voulez – et pas aux toilettes.

**PARLEZ DE DUKORAL AVEC VOTRE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ
AVANT DE VOYAGER.**

DUKORAL® est indiqué comme traitement préventif et protecteur du choléra et de la diarrhée à *Escherichia coli* enterotoxigène (ETEC) producteur d'entérotoxine thermolabile (TL) (soit TL seule ou en association avec l'entérotoxine thermostable (TS)).

DUKORAL® ne traite pas la diarrhée causée par *E. coli* entérotoxigène (ETEC) après son apparition. Comme pour tout vaccin, l'immunisation par DUKORAL® peut ne pas protéger 100 % des personnes vaccinées. DUKORAL protégera seulement contre le choléra et l'*E. coli* producteur d'entérotoxine TL (ETEC). Donc, des précautions quant au choix des aliments et de l'eau consommés devraient être prises. Des réactions allergiques et effets indésirables tels que douleur abdominale, diarrhée, selles molles, nausées et vomissements peuvent survenir. DUKORAL® ne doit pas remplacer les mesures d'hygiène préventives standards. En cas de diarrhée, une réhydratation s'impose.

valneva

VALNEVA Canada Inc.
600-3535, boul. Saint-Charles
Kirkland (Montréal), Québec H9H 5B9
© 2017 VALNEVA Canada Inc.
Marques de commerce utilisées sous licence.

Visitez dukoralcanada.com
pour plus d'information.

Aidez à prévenir la diarrhée
E. coli entérotoxigène avec
DUKORAL®



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

Annoncez-vous!

Communiquez avec **Nancy Dumont**

514 500-1122

envoyer un courriel



Proximed

LAVAL

RECHERCHE PHARMACIEN(NE) TEMPS PLEIN OU PARTIEL

- ✓ Salaire compétitif
- ✓ Horaire flexible
- ✓ Horaire d'ouverture
(L-V 9h-19h, S 9h-15h, D fermé)
- ✓ Débit et Clientèle très agréable

Communiquer avec Ettadili, pharmacienne
Uniquement par courriel
ettadili@hotmail.com

Membre affiliée à Proximed

uniprix

Shawinigan

RECHERCHE PHARMACIEN(NE)

- 25 à 40 heures par semaine
- 1 soir par semaine/1 w-e sur 4
- Salaire compétitif
- À 25 minutes de Trois-Rivières
- Débit agréable, doublé
la plupart du temps
- Équipe stable et expérimentée
- Heures d'ouverture intéressantes

Uniprix Philippe Germain
et David Trépanier
819 538-1655
david.trepanier@hotmail.com

PHARMACIE
ALAIN TESSIER



Montréal

CentreSanté- À deux pas du stade
Pharmacien(ne) demandé(e)

- Remplacement d'un départ
à la retraite
- Poste régulier (temps plein).
- Bonne équipe
- Horaire très stable.
- Fermeture à 17h00 la fin
de semaine.
- Salaire et avantages sociaux
compétitifs.
- Débit agréable.

Bienvenu à tous
514 770-7791

Suivez
le rythme
de l'actualité

Abonnez-vous dès maintenant
ProfessionSanté.ca

L'ACTUALITÉ
medicale
L'INFOLETTRE DES MÉDECINS

L'actualité
pharmaceutique
L'INFOLETTRE DES PHARMACIENS



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

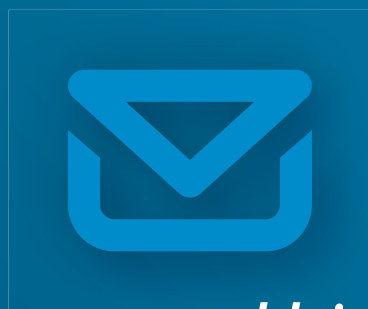
Québec Pharmacie est diffusée 8 fois l'an.

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.



*vous remercie et
vous donne rendez-vous pour
le numéro de février - mars 2018.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !



cleduc@ensembleiq.com