



QP

Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

octobre 2015 | vol. 62 | n° 5

Médicaments à éviter lors de myasthénie grave



Traitement des cicatrices
sans ordonnance

Traitement de la douleur
par les opiacés
(2^e partie)

Myosite nécrosante
auto-immune
sous atorvastatine

4 UFC DE L'OPQ

eCortex~~®~~.ca



NOUS VOUS AIDONS

**À GARDER UNE LONGUEUR D'AVANCE DANS
UN RÔLE EN CONSTANTE ÉVOLUTION.**

S'appuyant sur la force de la complémentarité de nos expertises, Pfizer offre des solutions pour vous aider à fournir des soins optimaux à vos patients.



QUALITÉ - FIABILITÉ - INTÉGRITÉ Voilà notre engagement.

Trouver le bon partenaire est essentiel

**PFIZER EN PHARMACIE
NOUS SOMMES LÀ POUR VOUS.**



Ensemble, vers un monde en meilleure santé™

© 2015
Pfizer Canada Inc.
Kirkland Québec
H9J 2M5

M.D. de Pfizer Inc., utilisée sous licence

CA0115095F

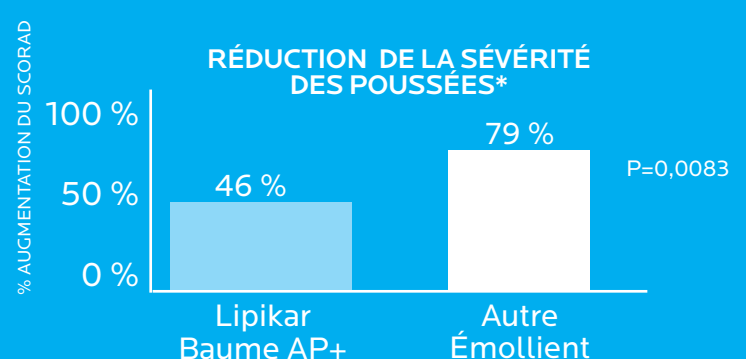
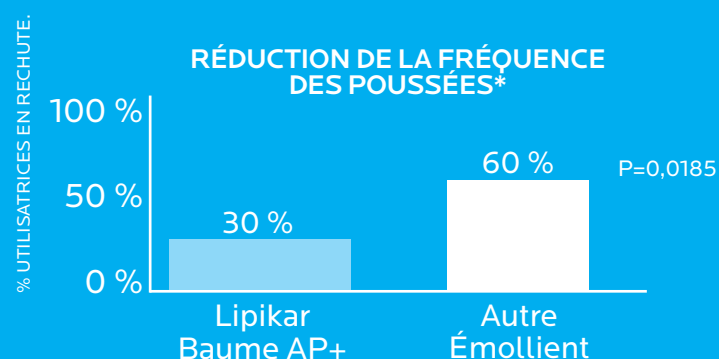
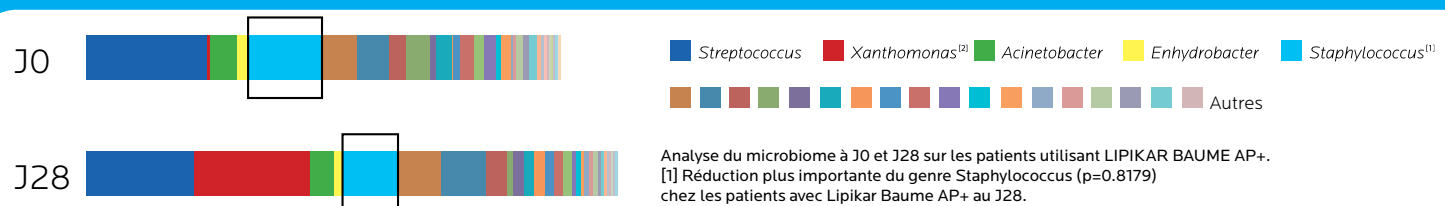
La dermatite atopique est caractérisée par un microbiome cutané déséquilibré.



LIPIKAR BAUME AP+

Rééquilibre le microbiome cutané et espace les crises de sécheresse sévère.

RÉÉQUILIBRE LE MICROBIOME CUTANÉ



*due à la sécheresse sévère. Utilisation d'un émollient spécifique pour gérer la disbiose de la peau. S. Seite, H. Zelenkova, R. Martin, N. Fierer. (2015). Affiche présentée au Congrès Mondial de la Dermatologie 2015.

LA ROCHE-POSAY. L'EXIGENCE DERMATOLOGIQUE.

Éditorial

Bienvenue en GMF !

À vos soins

Médicaments
à éviter lors
de myasthénie



À votre service sans ordonnance

Traitement
des cicatrices

Les pages bleues

Traitement de
la douleur par
les opiacés
(2^e partie)

Pharmacovigilance

Myosite nécrosante
auto-immune sous
atorvastatine

QUESTIONS DE



répondez sur

eCortex



Le Conseil canadien de l'éducation permanente en pharmacie et l'Ordre des pharmaciens du Québec ont accordé 1,0 unité de FC à cette leçon.

Objectifs d'apprentissage

Après avoir suivi cette leçon de formation continue et répondu au test, vous pourrez mieux :

1. Mesurer l'importance du rôle que les pharmaciens peuvent jouer pour inciter leurs clients à maîtriser leur glycémie de façon optimale.
2. Examiner les facteurs à prendre en considération dans le choix des médicaments pour traiter le diabète de type 2.
3. Adapter les traitements d'appoint pour les diabétiques de type 2.
4. Comprendre le rôle des inhibiteurs du SGLT2 dans la prise en charge du diabète de type 2.

Instructions

1. Après avoir lu attentivement cette leçon, étudiez chaque question, puis choisissez la réponse qui vous semble correcte. Répondez en ligne sur **eCortex.ca**, dans la section FC en ligne.
2. Une note de 70 % est nécessaire pour réussir cette leçon (7 bonnes réponses sur 10). Si vous obtenez la note de passage, vos UFC seront transmises à l'autorité provinciale compétente. (Remarque : dans certaines provinces, les pharmaciens doivent eux-mêmes informer l'autorité compétente.)

Répondez en ligne sur eCortex.ca

eCortex.ca

ROGERS
GroupeSanté

Cette leçon de FC est publiée par Rogers Media Inc. (Groupe santé), 1200, avenue McGill College, Bureau 800, Montréal, QC. H3B 4G7. Tél. : 514 843-2102, Téléc. : 514 843-2183. Cette leçon ne peut être reproduite, en tout ou partie, sans l'autorisation écrite préalable de l'éditeur. © 2015

SUJET

Comparaison des inhibiteurs du SGLT2 et des autres antihyperglycémiant dans le traitement du diabète de type 2

Par Michael Boivin, EAD, CTE

L'auteur tient à déclarer qu'il a participé à un conseil consultatif concernant un produit du commanditaire sans rapport avec le diabète.



Voici votre client – Arnaud S.

- 48 ans, chauffeur de camion; diabétique de type 2 depuis quatre ans
- IMC 29 kg/m²
- Lors de sa dernière visite à la clinique :
 - son taux d'HbA_{1c} était de 7,7 %
 - sa pression artérielle était de 140/89 mm Hg
 - son taux de cholestérol LDL était de 2,0 mmol/L
- Son traitement actuel comprend :
 - Rosuvastatine 10 mg/jour
 - Metformine 1000 mg 2 f.p.j.
 - Périndopril 8 mg/jour
- Son médecin lui a dit qu'il doit commencer à prendre un nouveau médicament pour traiter son diabète.
- Il a refusé d'intensifier son traitement parce que sa sœur aînée a pris du poids et a eu des crises d'hypoglycémie après avoir été traitée à l'aide d'un antihyperglycémiant d'appoint.

Que recommanderiez-vous ?

En 2013, près de deux millions de Canadiens de 12 ans et plus étaient diabétiques¹. L'Association canadienne du diabète (ACD) estime que la prévalence du diabète va atteindre 3,7 millions d'ici 2020². Elle considère que, d'ici 2020, près d'un Canadien sur trois sera diabétique ou prédiabétique².

Le nombre de personnes qui réussissent à atteindre les valeurs cibles du traitement du diabète est loin d'être optimal. Une revue canadienne portant sur 5123 diabétiques de type 2 a montré que seuls 13 % des patients atteignaient les valeurs cibles d'HbA_{1c}, de cholestérol LDL (C-LDL) et de pression artérielle (PA) (Figure 1)³. Un nombre aussi faible de patients qui atteignent les valeurs cibles révèle un vide dans la prestation de soins, que les pharmaciens peuvent aider à combler.

Prise en charge de notre client

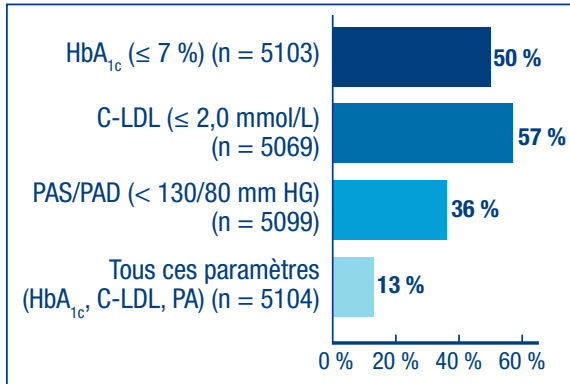
Le schéma posologique actuel d'Arnaud n'a pas permis de ramener sa pression artérielle et son taux d'HbA_{1c} dans la plage des valeurs cibles.

Les lignes directrices de pratique clinique de 2013 publiées par l'ACD recommandent d'adapter le traitement en fonction de facteurs propres aux patients et aux médicaments (Tableau 1)⁴.

Les pharmaciens peuvent prendre une part active dans la discussion sur les différentes options de traitement en collaborant avec les patients et leur médecin afin de déterminer l'option qui convient le mieux à chaque cas particulier.

Un traitement sur mesure pour les diabétiques de type 2

La metformine est le traitement de première intention pour la plupart des patients parce qu'elle abaisse

FIGURE 1 Patients atteignant les valeurs cibles³

efficacement la glycémie, qu'elle a un profil d'effets secondaires relativement modéré et qu'elle est associée à un risque négligeable d'hypoglycémie à long terme et à un gain de poids nul⁵. Au fil du temps, la plupart des diabétiques de type 2 auront besoin d'une intensification de leur traitement en raison de la nature évolutive de leur maladie. L'intensification en temps voulu (dans un délai de trois à six mois) peut réduire le risque global du patient de développer des complications du diabète telles que la néphropathie, la rétinopathie et la neuropathie⁵.

On choisit généralement les médicaments à ajouter à la metformine en mettant en balance les principaux avantages et inconvénients de chaque classe pharmacologique et de chaque agent pour déterminer lequel convient le mieux au patient (Tableau 1).

Bien que l'acarbose et les thiazolidinédiones soient indiqués en association avec la metformine, on ne les utilise pas fréquemment en raison des craintes relatives à l'efficacité et aux effets gastro-intestinaux indésirables associés à l'acarbose, et des problèmes d'innocuité (insuffisance cardiaque congestive) liés aux thiazolidinédiones.

TABLEAU 1 Facteurs propres aux patients et aux médicaments qui aident à adapter le choix du médicament d'appoint⁴

Caractéristiques des patients	Propriétés des médicaments
- Degré d'hyperglycémie - Risque d'hypoglycémie - Surpoids ou obésité - Comorbidités (rénales, cardiaques, hépatiques) - Préférences et accès au traitement - Autres	- Efficacité et durabilité hypoglycémiantes - Risque de provoquer une hypoglycémie - Effet sur le poids - Contre-indications et effets secondaires - Coût et couverture d'assurance - Autres

TABLEAU 2 Questions à poser avant d'intensifier le traitement pharmacologique

Sur une échelle de 1 à 6, veuillez classer les éléments suivants selon leur degré d'importance :

• Quel est le degré d'efficacité du médicament?	1	2	3	4	5	6
• Y a-t-il un risque de gain de poids?	1	2	3	4	5	6
• Y a-t-il un risque de réaction hypoglycémique?	1	2	3	4	5	6
• Quels sont les risques d'effets secondaires?	1	2	3	4	5	6
• Quel est le coût des médicaments?	1	2	3	4	5	6
• Préfère-t-on un comprimé oral plutôt qu'une injection?	1	2	3	4	5	6

Avez-vous l'un des problèmes de santé suivants? (Cochez toutes les réponses pertinentes.)

• Fonction rénale réduite	• Pression artérielle élevée
• Antécédents de pancréatite	• Fréquentes infections urinaires ou génitales
• Antécédents de cancer de la vessie	• Insuffisance cardiaque congestive

Les traitements d'appoint à la metformine en monothérapie les plus courants sont :

- les sécrétagogues de l'insuline (p. ex., gliclazide, glimépiride, répaglinide)
- les inhibiteurs de la DPP-4 (p. ex., sitagliptine, saxagliptine, linagliptine, alogliptine)
- les agonistes des récepteurs du GLP-1 (p. ex., liraglutide, exénatide)
- les inhibiteurs du SGLT2 (p. ex., dapagliflozine, canagliflozine)

RÔLE DE L'INSULINOTHÉRAPIE

Bien qu'on puisse utiliser l'insuline en association avec la metformine, on la réserve habituellement pour les cas dans lesquels les autres agents antihyperglycémiantes ne sont pas efficaces. C'est la raison pour laquelle cela n'est pas abordé en détail dans cette leçon.

TABLEAU 3 Adaptation du traitement pharmacologique d'appoint^{5-7*}

	Sécrétagogues de l'insuline	Inhibiteurs de la DPP-4	Agonistes des récepteurs du GLP-1	Inhibiteurs du SGLT2
Effet sur le taux d'HbA _{1c} quand ajoutés à la metformine	↓ HbA _{1c} 0,7 %-0,8 %	↓ A1C 0.7%	↓ A1C 1.0%	↓ A1C 0.7%–1.0%
Effet sur le poids	Gain de poids	Effet neutre	Perte de poids en général	Perte de poids en général
Hypoglycémie	Risque accru (pire avec le glyburide, moindre avec le gliclazide)	Faible risque	Faible risque	Faible risque
Autres effets indésirables	Improbables puisque l'hypoglycémie et le gain de poids sont les effets indésirables courants	Très bien tolérés	Nausée, diarrhée et céphalées	Infections urinaires, mycoses génitales; peuvent légèrement accroître le taux de C-LDL et les taux de lipides devraient être surveillés; rares risques d'acidocétose diabétique
Coût des médicaments ⁵	Les moins chers	Coût modéré	Les plus chers	Coût modéré
Voie d'administration	Orale	Orale	Injection	Orale
Fonction rénale 15–60 mL/min	Le gliclazide et le glimépiride peuvent être utilisés à dose réduite; éviter le glyburide	Tous les agents peuvent être utilisés; la linagliptine ne nécessite pas de réduction de dose	Non recommandés	Non recommandés [†]
Pancréatite	Peuvent être envisagés	Non recommandés	Non recommandés	Peuvent être envisagés
Cancer de la vessie	Peuvent être envisagés	Peuvent être envisagés	Peuvent être envisagés	La canagliflozine peut être envisagée; la dapagliflozine n'est pas recommandée
Pression artérielle élevée	Effet neutre sur la PA	Effet neutre sur la PA	Réduction de 1 à 5 mm Hg ⁸	Réduction de 2 à 7 mm Hg
Infections urinaires et mycoses génitales	Peuvent être envisagées	Peuvent être envisagées	Peuvent être envisagées	Effets indésirables fréquents dont il faut parler au patient

* Ceci n'est pas une revue complète. Les pharmaciens sont invités à consulter les monographies de produit.

† La canagliflozine peut être utilisée chez les patients présentant une filtration glomérulaire de 45–60 mL/min, mais, en principe, on ne l'utilise pas en cas de filtration glomérulaire < 60 mL/min.

TABLEAU 4 Aspects essentiels à propos des inhibiteurs du SGLT2^{6,7}

Agents et posologie	• Dapagliflozine (Forxiga®) - Commencer à 5 mg/jour; peut être augmentée jusqu'à 10 mg/jour • Canagliflozine (Invokana™) - Commencer à 100 mg/jour; peut être augmentée jusqu'à 300 mg/jour • Peuvent être pris avec ou sans nourriture; prendre la canagliflozine avant le premier repas de la journée, de préférence
Mode d'action	• Inhibent les récepteurs du SGLT2 au niveau des tubules proximaux rénaux • Cela entraîne une réduction de la réabsorption rénale du glucose et accroît la glycosurie
Indications	• Dapagliflozine - En monothérapie - En association avec la metformine ou une sulfonylurée - Avec l'insuline (avec ou sans metformine) • Canagliflozine - En monothérapie - Avec la metformine ou avec une sulfonylurée, ou avec les deux - Avec la metformine et la pioglitazone - Avec l'insuline (avec ou sans metformine)
Effets positifs	• ↓ HbA_{1c} de 0,7 % à 1,0 % • ↓ poids de 1 à 4 kg • ↓ pression systolique de 2 à 7 mm Hg
Effets indésirables courants	• Infections urinaires⁹ - Plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes - D'intensité légère à modérée en général - Les personnes qui ressentent de la douleur, des difficultés à uriner ou un besoin d'uriner accru doivent consulter leur médecin • Vulvovaginite et balanite¹⁰ - Plus fréquente chez les femmes - D'intensité légère à modérée - Envisager de recommander des antifongiques topiques aux patients présentant une vulvovaginite ou une balanite (rougeur, enflure et douleur autour du gland du pénis ou du prépuce) - En cas de symptômes graves, adresser le patient à un médecin - Les pharmaciens peuvent recommander un antifongique topique aux personnes présentant les symptômes classiques d'une infection à levures du vagin ou du gland du pénis (rougeur, enflure, démangeaison, changement des écoulements); peuvent s'autotraitier à l'aide de MVL - Il faut consulter un médecin en présence de symptômes graves ou en l'absence de réponse au traitement topique • Diminution du volume de liquides - Augmentation de la diurèse entraînant une diminution du volume de liquides (les symptômes comprennent sécheresse buccale, céphalées et étourdissements) - Plus fréquente chez les personnes âgées et chez les personnes qui prennent des diurétiques de l'anse - Il faut communiquer avec le médecin traitant si cela se produit
Surveillance	• Évaluer régulièrement l'adhésion aux traitements antidiabétiques • Fonction rénale - Envisager un autre traitement si la clairance de la créatinine chute en dessous de 60 mL/min • Effets indésirables - Faire un dépistage des symptômes d'infection à levures et d'infections urinaires • Potassium sérique - Des cas d'hyperkaliémie ont été rapportés avec la canagliflozine et une surveillance est recommandée

Faire participer le patient au choix du traitement

Pour choisir l'antihyperglycémiant le mieux adapté, il est important d'encourager le patient à tenir compte de ses principales préoccupations. On doit présenter chacune des options de traitement pharmacologique en fonction des facteurs propres au patient et aux médicaments. Le tableau 2 propose quelques questions à poser avant d'entreprendre le traitement pharmacologique.

CONSEIL PRATIQUE

Bien que chacun des traitements d'appoint puisse permettre de réduire la glycémie en deçà des niveaux obtenus avec la metformine en monothérapie, il peut s'avérer utile de poser les questions figurant au tableau 2 afin de sélectionner l'agent le mieux adapté au cas du patient à ce stade.

Revenons à notre client

Vous expliquez à Arnaud l'importance de maîtriser la glycémie. Vous lui indiquez qu'il existe différents médicaments visant à réduire la glycémie et que vous pouvez l'aider à choisir un traitement qui lui convient. Arnaud vous dit qu'il est surtout préoccupé par l'hypoglycémie et le gain de poids, qu'il préférerait un comprimé oral, que sa pression artérielle est élevée et que le prix des médicaments n'est pas un problème, car il a une bonne assurance médicaments.

Adaptation du traitement pharmacologique

Chacun des médicaments d'appoint a ses particularités propres et, en déterminant les priorités du patient, les pharmaciens peuvent aider à adapter le traitement à chaque cas. Le tableau 3 passe en revue les différences entre les médicaments d'appoint les plus fréquemment utilisés.

Notre client :

- est surtout préoccupé par l'hypoglycémie et le gain de poids

- Il faut éviter les sécrétagogues de l'insuline
- préfère les comprimés oraux et sa pression artérielle n'est pas dans la plage des valeurs cibles actuellement
- Les inhibiteurs de la DPP-4 et du SGLT2 correspondraient à ces critères; les inhibiteurs du SGLT2 pourraient abaisser davantage sa pression artérielle.

Communiquer avec le médecin

D'après les réponses du client, les inhibiteurs de la DPP-4 ou du SGLT2 sont probablement les options qui conviennent le mieux. Vous communiquez avec le médecin d'Arnaud. Vous lui expliquez que vous lui avez parlé des différentes options pour intensifier le traitement de son diabète et qu'il serait d'accord pour essayer un inhibiteur de la DPP-4 ou un inhibiteur du SGLT2. Le médecin est satisfait de l'issue de la discussion et il décide de prescrire à Arnaud un traitement par un inhibiteur du SGLT2 parce que ce médicament pourrait accroître de 0,7 % à 1,0 % la réduction de son taux d'HbA_{1c} et parce qu'il est associé à une perte de poids et à une baisse de la pression artérielle.

Principales informations à communiquer sur les inhibiteurs du SGLT2

Comme les inhibiteurs du SGLT2 appartiennent à une nouvelle classe pharmacologique pour traiter le diabète, il est important que les pharmaciens disposent des informations nécessaires pour conseiller les patients qui entreprennent ce type de traitement (Tableau 4).

Revoyons le client

Vous donnez des conseils à Arnaud à propos de son nouveau médicament et de ses avantages potentiels pour l'aider à maîtriser sa glycémie et sa pression artérielle. Vous lui recommandez de surveiller tous signes d'effets indésirables. Vous lui expliquez qu'il risque d'avoir des mictions plus fréquentes au début du traitement. Vous insistez sur l'importance d'une surveillance régulière et vous l'invitez à aller voir son médecin pour qu'il évalue sa maîtrise de sa pression artérielle et de sa glycémie.

Références:

1. Statistique Canada. Diabète, selon le groupe d'âge et le sexe (Nombre de personnes), 2014. www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/101/cst01/health53a-fra.htm (consulté le 22 juillet 2015).
2. Canadian Diabetes Association. Diabetes: Canada at the tipping point – charting a new path. www.diabetes.ca/publications-newsletters/advocacy-reports/diabetes-canada-at-the-tipping-point (consulté le 22 juillet 2015).
3. Leiter LA, Berard L, Bowering CK et coll. Type 2 diabetes mellitus management in Canada: is it improving? *Can J Diabetes*, 2013;37(2):82-9.
4. McGibbon A, Richardson C, Hernandez C et coll. Pharmacotherapy in type 1 diabetes. *Can J Diabetes*, 2013;37(Suppl 1):S56-S60.
5. Harper W, Clement M, Goldenberg R et coll. Pharmacologic management of type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*, 2013;37(Suppl 1):S61-S68.
6. Janssen Inc. Monographie de produit d'Invokana. Toronto, ON; 2014.
7. Astra Zeneca. Monographie de produit de Forxiga. Mississauga, ON; 2014.
8. Wang B, Zhong J, Lin H et coll. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 2013;15(8):737-49.
9. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B et coll. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*, 2013;27(5):473-8.
10. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B et coll. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*, 2013;27(5):479-84.

Questions Répondre en ligne sur eCortex.ca. Référence de recherche rapide : CCEPP N° 1065-2015-1443-I-P

Jean S. se présente à la pharmacie pour faire son renouvellement de metformine. Il est très contrarié parce qu'il n'a pas atteint ses valeurs cibles de glycémie et que, par conséquent, il doit prendre de nouveaux médicaments.

- On dirait que tout le monde est atteint de diabète dans sa famille. Il demande si c'est une maladie fréquente. À combien l'Association canadienne du diabète estime-t-elle la prévalence du diabète et du prédiabète en 2020?
 - 1 Canadien sur 3
 - 1 Canadien sur 10
 - 1 Canadien sur 50
 - 1 Canadien sur 100
- Il est déçu de ne pas avoir atteint son taux d'HbA_{1c} cible (son taux actuel est de 7,4 %). Parmi les déclarations suivantes, laquelle est LA PLUS appropriée dans le cas de Jean?
 - Vous allez devoir faire plus d'efforts pour modifier votre mode de vie.
 - Avez-vous oublié de prendre des comprimés de metformine? La plupart des gens parviennent à atteindre les valeurs cibles en ne prenant que de la metformine.
 - Le diabète est une maladie évolutive et la plupart des gens auront besoin d'une association de médicaments afin de la maîtriser.

- Je pense que vous allez devoir commencer à prendre de l'insuline.

- Vous le rassurez en lui disant qu'il n'est pas le seul à ne pas atteindre les valeurs cibles. Quel pourcentage approximatif de diabétiques de type 2 atteignent les valeurs cibles d'HbA_{1c}, de pression artérielle et de cholestérol LDL?

- 13 %
- 25 %
- 50 %
- 80 %

- Jean vous annonce que son médecin veut ajouter un autre médicament à son traitement. Quels agents peuvent être recommandés en appoint à la metformine?

- Les sécrétagogues de l'insuline
- Les inhibiteurs du SGLT2
- Les inhibiteurs de la DPP-4
- Tout ce qui précède

- Lequel des facteurs suivants doit être pris en considération quand on choisit des médicaments à ajouter à la metformine?

- Les comorbidités
- L'efficacité hypoglycémiant
- Le risque d'hypoglycémie
- Tout ce qui précède

- Si Jean était particulièrement préoccupé par le coût des médicaments et s'il préférerait un comprimé oral, quelle serait l'option LA PLUS appropriée parmi ce qui suit?

- Le gliclazide
- La sitagliptine
- Le liraglutide
- La canagliflozine

- Si Jean était préoccupé par des effets indésirables comme le gain de poids et le risque d'hypoglycémie, et s'il préférerait un médicament à prendre par voie orale, quelle serait l'option LA PLUS appropriée parmi ce qui suit?

- La linagliptine
- Le repaglinide
- L'exénatide
- Le glimépiride

- Le médecin de Jean lui a prescrit un inhibiteur du SGLT2. Lequel des effets suivants est associé à ce médicament?

- Une réduction de 1,5 % du taux d'HbA_{1c}
- Une réduction de 10 mm Hg de la pression systolique
- Une réduction de poids de 1 à 4 kg
- Tout ce qui précède

- Parmi ce qui suit, lequel est un paramètre couramment utilisé pour surveiller les patients traités par la canagliflozine?

- Le potassium sérique
- L'adhésion au traitement
- La fonction rénale
- Tout ce qui précède

- Jean a commencé à prendre un inhibiteur de la SGLT2. Il vous téléphone pour vous dire qu'il a une rougeur, une démangeaison et une enflure autour du gland de son pénis. Quelle est la recommandation LA PLUS appropriée parmi ce qui suit?

- Il devrait immédiatement cesser le traitement.
- Il devrait acheter un anti-fongique en vente libre.
- Il devrait téléphoner immédiatement à son médecin.
- Il n'y a rien à faire puisque les symptômes se résorberont sans traitement.

Répondez en ligne sur eCortex.ca

**Collaborateurs – Comparaison des inhibiteurs du SGLT2 et des autres antihyperglycémiant
dans le traitement du diabète de type 2****À PROPOS DE L'AUTEUR**

Michael Boivin est le président de CommPharm Consulting Inc. Il a collaboré en tant qu'auteur, chercheur et consultant à un grand nombre de projets relatifs aux soins de santé, et il est l'auteur de nombreuses leçons de formation continue créditées dans le domaine de la prise en charge du diabète.

RÉVISION SCIENTIFIQUE

Toutes les leçons sont révisées par des pharmaciens afin de s'assurer de l'exactitude et de la validité de leur contenu ainsi que de leur pertinence pour la pratique pharmaceutique. L'accréditation de cette leçon est valable jusqu'au 21 septembre 2016 pour le CCEPP et jusqu'au 11 octobre 2016 pour l'OPQ. L'information relative à la comparaison des inhibiteurs du SGLT2 et des autres antihyperglycémiant dans le traitement

du diabète de type 2 peut changer au cours de cette période. Il revient aux lecteurs de déterminer les aspects de ce sujet qui restent d'actualité.

**DIRECTRICE DES PROJETS DE
FORMATION CONTINUE**

Sheila McGovern, Toronto, Ontario

CONCEPTION GRAPHIQUE

Shawn Samson, TwoCreative.ca

Pour connaître les barèmes de notation de la FC, veuillez communiquer avec Mayra Ramos par téléphone au 416 764-3879, par télécopieur au 416 764-3937 ou par courriel à l'adresse mayra.ramos@rci.rogers.com. Ce document ne peut être reproduit, en tout ou en partie, sans l'autorisation écrite de l'éditeur.
© 2015



par **Céline Léveillé-Imbeault**, B. Pharm., M. Sc.
Rédactrice en chef adjointe

Céline Léveillé-Imbeault, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne au Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Laval. Elle exerce également dans deux GMF (GMF du Médi-Centre Chomedey et GMF Polyclinique médicale Fabreville). Elle est rédactrice en chef adjointe de *Québec Pharmacie* depuis 2012.



Bienvenue en GMF !

En juillet dernier, le ministère de la Santé et des Services sociaux rendait public le nouveau cadre de gestion des Groupes de médecine de famille (GMF) et Groupes de famille-Réseau (GMF-R)¹. Il s'agit d'une obligation pour les GMF et GMF-R; ils devront « convenir d'ententes de services avec un ou plusieurs pharmaciens d'officine ». On ne peut que se réjouir de cette avancée dans la profession.

Le Ministère a alors préféré les pharmaciens d'officine aux pharmaciens d'établissement, allant à l'encontre de l'énoncé de position de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec sur la présence de pharmaciens au sein des structures de première ligne². La volonté du Ministère semble être de réunir la première ligne ensemble. Incompréhension chez les pharmaciens d'établissement déjà en place.

Je suis forcée d'admettre que les pharmaciens d'établissement sont peu nombreux et qu'ils ne suffiront probablement pas à la tâche de couvrir les 260 GMF de la province. J'aurais quand même préféré voir ces pharmaciens en GMF, qu'ils viennent d'établissements ou d'officines, liés à un conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) d'un CISSS ou d'un CIUSSS, ne serait-ce que pour bien baliser et surveiller la pratique, comme le proposait l'APES.

La syntaxe n'aidant pas, les pharmaciens en GMF ne sont pas, de mon point de vue, des pharmaciens de première ligne, mais bien de deuxième ligne, puisque les patients peuvent difficilement s'adresser directement à eux. L'expression « pharmacien de première ligne » se transforme de plus en plus en « pharmacien œuvrant en équipe de première ligne ». Pour le patient, le pharmacien de première ligne, c'est le pharmacien communautaire.

Maintenant qu'il s'agit d'une obligation du Ministère d'inclure des pharmaciens en GMF, qu'on se le dise, pour plusieurs médecins, la venue du pharmacien en GMF est plutôt un mariage de raison qu'un mariage d'amour. Selon mon expérience (je pratique dans deux GMF privés), les médecins sont en général très peu chauds à l'idée de se lier à des pharmacies privées, car les conflits d'intérêts les préoccupent grandement.

Que l'on soit d'accord ou non avec cette inquiétude, elle demeure et il faut vivre avec. Les changements de mentalité sont longs et ardu. Il ne se passe pas une semaine sans que j'intervienne face à un collègue médecin, une infirmière ou une secrétaire pour corriger une information erronée sur la pratique de la pharmacie. Le plus souvent, ils croient que les pharmaciens communautaires sont payés pour leur faxer des demandes de renouvellement, pour les appeler afin de discuter d'un patient ou pour préciser une ordonnance, et je ne vous ai pas parlé de la Loi 41, une source inépuisable d'inquiétudes, fondées ou non. Il y a énormément d'éducation à faire sur notre rôle auprès des autres professionnels de la santé sur ce plan.

Les infirmières et infirmiers représenteront aussi un défi pour l'intégration des pharmaciens dans les GMF. Ils sont plus nombreux, déjà implantés depuis plusieurs années, connaissent bien les médecins. Bref, ils ont une longueur d'avance. Démontrer notre expertise est la clé du succès. La diplomatie et mon cours en communication ne m'ont jamais autant servi.

Les patients sont, quant à eux, très soucieux de pouvoir conserver « leur pharmacien ». À tous les patients auprès de qui j'interviens pour la première fois (et parfois plus d'une fois), je dois expliquer qui je suis, quel est mon rôle, et que, non, je ne vends aucune pilule ! En revanche, les patients sont de plus en plus habitués à interagir avec différents professionnels dans un GMF, mais la route est ardue pour plusieurs d'entre eux qui s'attendent à voir leur médecin à chaque intervention. Comme toujours, les patients qui nous adoptent nous apprécient doublement.

En attendant les règles du Ministère, annoncées pour la fin de 2015, qui vont régir le nouveau cadre des GMF, voici mes deux souhaits prioritaires sur la mise en place de notre profession à grande échelle :

1. Avoir une instance régionale pour coordonner les activités en GMF. Idéalement, que cette instance ait un certain droit de regard sur la pratique.
2. Que le Ministère mette en place des mesures de vérification afin que les montants attribués aux services pharmaceutiques soient réellement utilisés à cette fin. C'est une promesse générale du ministre Gaétan Barrette en lien avec ce nouveau cadre. Toutefois, un œil plus attentif sur les 4,5 millions \$ investis dans les services pharmaceutiques en GMF me rassurerait d'avantage.

Pour ceux et celles qui souhaitent relever ce nouveau défi professionnel, soyez patients, parfois très patients; L'aisance dans le travail en interdisciplinarité s'acquiert de part et d'autre avec le temps. Travaillez d'abord avec les professionnels qui veulent collaborer avec vous. Les autres finiront bien par se décider et vous serez, après quelques mois, ensevelis sous les demandes de toutes parts. Un autre défi débutera, celui de la priorisation de vos interventions. ■

-
1. MSSS. *Cadre de gestion Groupe de médecine de famille (GMF); Groupe de médecine de famille-Réseau (GMF-R)*, 15 juillet 2015. <http://www.fmoq.org/Lists/FMOQDocumentLibrary/fr/Pratique-medicale/organisation/GMF/CadredegestionGMFVfinale150715.pdf>
 2. APES. *Position de l'A.P.E.S. Sur la présence de pharmaciens au sein des structures de soins de première ligne*, 30 mai 2014. <http://www.apesquebec.org/page?a=2139&lang=fr-CA>

Texte rédigé par **Thomas Weil**, pharmacien, Pharmacie François Lalande, Montréal.
Révision : Maxime Doré, B. Sc., B. Pharm., M. Sc., Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.
*L'auteur et le réviseur scientifique ne déclarent aucun conflit d'intérêts
lié à la rédaction de cet article.*

Texte original soumis le 19 juin 2015.

Texte final remis le 6 septembre 2015.

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.

Médicaments à éviter lors de myasthénie grave

Objectifs d'apprentissage

1. **Connaître les symptômes de la myasthénie grave;**
2. **Connaître les interactions entre la myasthénie grave et certains médicaments.**

Discussion

La myasthénie grave, ou « *Myasthenia gravis* » (MG), est une maladie neurologique auto-immune qui affecte les muscles squelettiques au niveau de la jonction neuromusculaire (voir illustration). On estime sa prévalence entre 70 et 150 cas par million de personnes¹. La MG survient à tout âge, généralement avant 40 ans, et affecte davantage les femmes que les hommes, avec un ratio de 3 pour 2². Elle est souvent associée à des anomalies du thymus, des thymomes notamment, et parfois à diverses maladies auto-immunes.

Dans 80 % à 85 % des cas, il y a formation d'auto-anticorps ciblant les récepteurs nicotiniques (anti-RACH) postsynaptiques de la jonction neuromusculaire. Toutefois, d'autres anticorps ciblant différentes protéines de la jonction musculaire ont été décrits chez des patients séronégatifs aux anticorps anti-RACH atteints de cette maladie².



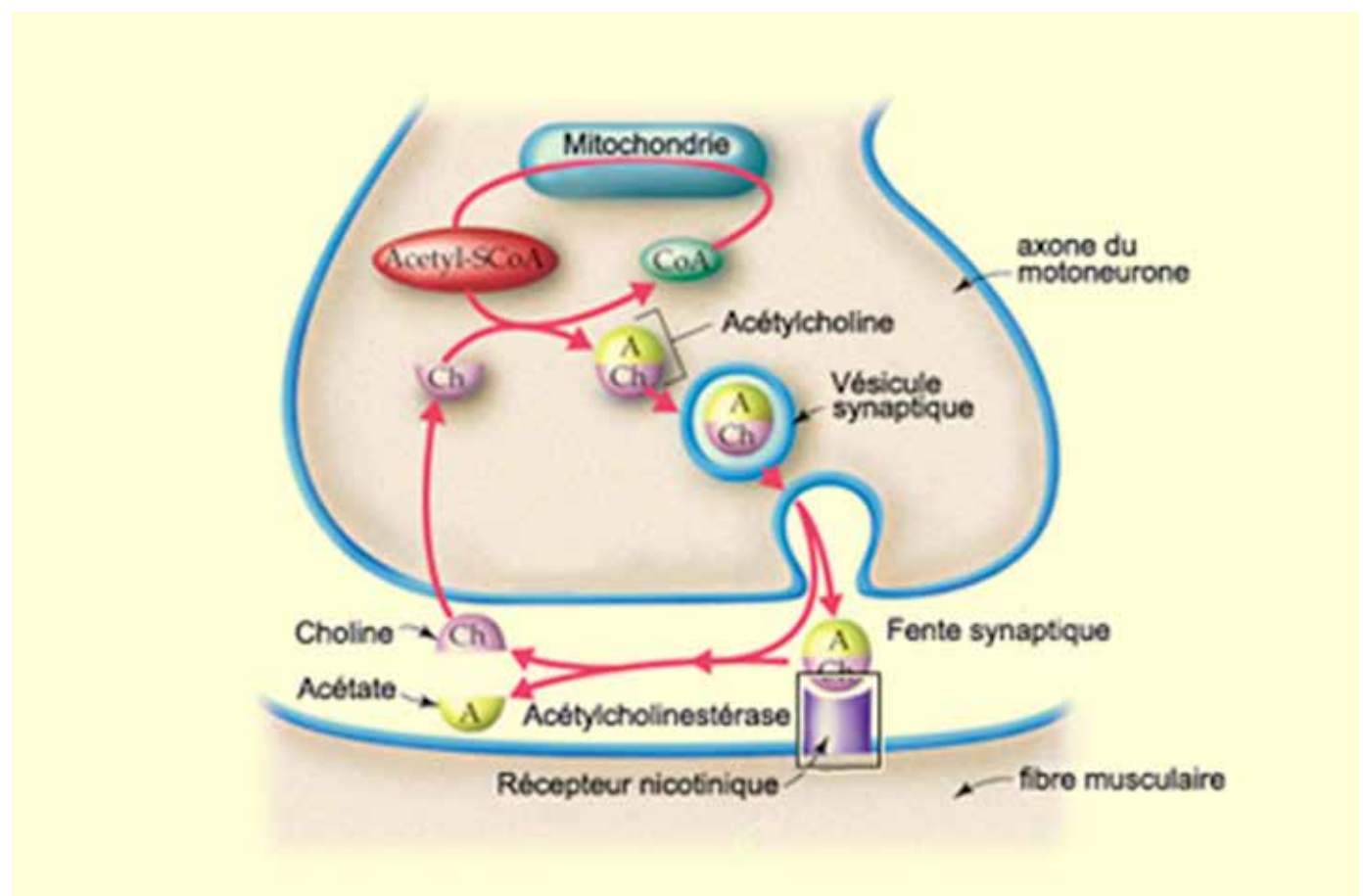
Présentation de la patiente 1/1

Le fils de Monsieur B, 89 ans, vous présente une ordonnance à la suite du rendez-vous de son père avec un urologue. Ce patient souffre de vessie hyperactive, traitée par de la silodosine (Rapaflo^{MD}) depuis un an. Toutefois, celle-ci n'apporte pas un soulagement suffisant à ses troubles mictionnels. En effet, M. B est gêné par quelques fuites urinaires dans la journée. Il achète d'ailleurs des culottes d'incontinence à la pharmacie pour pallier ce problème. La présente ordonnance indique de cesser la silodosine et d'entreprendre un traitement par fésotérodine (Toviaz^{MD}). Au dossier, il est indiqué que le patient est atteint de myasthénie grave et qu'il prend régulièrement, depuis plusieurs années, de la pyridostigmine (Mestinon^{MD}) et de l'azathioprine (Imuran^{MD}) pour traiter cette affection. Il prend aussi de l'hydrochlorothiazide et du calcium-vitamine D depuis plusieurs années.

La MG se manifeste par une fatigue et une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variables, avec présentation localisée ou généralisée. Près de 50 % des patients ont une MG oculaire dans la forme initiale (localisée). Toutefois, avec le temps, la majorité des patients (80 % à 90 %) verra d'autres territoires affectés; on parle alors d'une myasthénie généralisée. Dans la forme généralisée, non seulement les muscles



Pharmacologie de la jonction neuromusculaire



Pharmacologie de la jonction neuromusculaire.

Cette illustration est tirée du site « Le cerveau à tous les niveaux! » de l'Université McGill.

Le contenu de ce site est sous copyleft.

oculaires sont souvent atteints, mais aussi les muscles des membres, pharyngo-laryngés ou respiratoires².

Les manifestations cliniques dépendent du groupe de muscles affectés. L'atteinte oculaire se manifeste classiquement par une diplopie et/ou une ptôse palpébrale (chute de la paupière supérieure par déficit moteur), alors qu'une atteinte bulbaire se manifeste par de la dysphagie, de la dysarthrie et/ou de la difficulté à mâcher. Les symptômes peuvent être plus ou moins persistants, avec parfois des fluctuations dans le temps. La MG se manifeste par une fatigabilité à l'effort, les symptômes apparaissent plutôt en fin de journée, car les efforts répétés font apparaître les troubles moteurs. Une insuffisance

S M. B se plaint de fuites urinaires pouvant apparaître ponctuellement dans la journée avec des envies fréquentes ; il utilise déjà des culottes d'incontinence. Il a demandé à son urologue de modifier son traitement à base de silodosine 8 mg die, car il le trouve peu efficace.

- O**
- Patient de 89 ans, 80 kg, clairance (Cockcroft-Gault) 70 mL/min
 - Atteint de myasthénie grave maîtrisée par de la pyridostigmine 60 mg TID et de l'azathioprine 25 mg die
 - Incontinence urinaire par hyperactivité vésicale
 - Hypertension maîtrisée par hydrochlorothiazide 25 mg die (120/80 mmHg)
 - Nouvelle ordonnance de fésotérodine 4 mg die

A L'ajout d'un médicament antimuscarinique comme la fésotérodine doit être fait avec précaution chez les patients atteints de myasthénie grave. Une décompensation de la maladie est une complication possible. De plus, l'efficacité modeste de ce type de médicament (environ une à deux fuites évitées par jour) est à mettre en parallèle avec les effets anticholinergiques possibles chez une personne âgée. Vu l'âge et la pathologie du patient, une solution alternative comme le mirabégron serait préférable, car son mécanisme d'action (agoniste β_3 -adrénergique) ne laisse pas prévoir une décompensation de la myasthénie.

- P**
- Prendre contact avec l'urologue pour lui proposer de prescrire le mirabégron 25 mg die
 - Rappeler au patient les mesures non pharmacologiques à prendre pour améliorer l'incontinence urinaire
 - Faire le suivi des effets indésirables (pression artérielle) et de l'amélioration des symptômes liés à l'incontinence urinaire d'ici une semaine, puis à chaque renouvellement
 - Surveiller l'absence d'aggravation des symptômes de myasthénie

respiratoire peut également survenir lorsque les muscles respiratoires sont affectés^{2,3}. Le diagnostic repose sur la prise en charge clinique, sur certains tests cliniques, comme le test à l'édrophonium (injection d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase qui corrige les symptômes myasthéniques), ou le test du glaçon (« ice-pack ») (il consiste à appliquer du froid sur les paupières pour corriger la ptôse pendant quelques secondes), sur la recherche d'auto-anticorps et, enfin, sur l'électromyographie (EMG)².

Le traitement est individualisé selon la distribution, la gravité et la rapidité de progression des faiblesses musculaires, la gêne fonctionnelle, l'âge du patient et les effets indésirables. Le traitement symptomatique repose sur les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (pyridostigmine, ou Mestinon^{MD}), qui réduisent la faiblesse musculaire et les symptômes associés, en augmentant les concentrations d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. La pyridostigmine doit être administrée graduellement afin d'évaluer les effets indésirables cholinergiques et d'éviter ainsi une crise cholinergique que l'on redoute, puisque les symptômes sont similaires à ceux de la MG, soit la faiblesse musculaire^{2,4}.

L'ajout d'un traitement immunosuppresseur est nécessaire chez la plupart des patients. Un corticostéroïde comme la prednisone est généralement privilégié à cause de son début d'action rapide. Toutefois, la prudence est de mise, car une aggravation des symptômes peut survenir lorsqu'il est débuté à haute dose. Par conséquent, le corticostéroïde est augmenté graduellement, à moins que le patient ne soit sous surveillance étroite (hospitalisé). D'autres immunosuppresseurs comme l'azathioprine, la cyclosporine ou encore le mycophénolate mofétil sont utilisés à plus long terme afin de limiter l'exposition à un corticostéroïde; l'azathioprine est le premier choix. Enfin, des échanges plasmatiques ou l'injection d'immunoglobulines par voie intraveineuse peuvent être utilisés dans les cas plus graves et/ou critiques (symptômes bulbaires ou respiratoires) pour lesquels on requiert une réponse rapide^{4,5}. La thymectomie est particulièrement indiquée pour les patients atteints d'un thymome, en concomitance avec les traitements pharmacologiques⁴. À cause de l'immunosuppression induite par les traitements, une immunisation est indiquée et elle s'avère sécuritaire chez les patients atteints de MG : une vaccination contre le pneumocoque ainsi qu'une vaccination annuelle contre l'influenza sont recommandées.

De nombreux médicaments peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les patients atteints de MG. Ils peuvent aller jusqu'à induire une crise myasthénique. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer leur rôle : blocage du potentiel d'action pré ou postsynaptique, diminution de la libération des vésicules ou blocage des récepteurs nicotiniques. La plupart des recommandations sont issues de cas de patients ou de considérations pharmacologiques. La question à se poser devant une

ordonnance d'un de ces médicaments porte sur sa pertinence clinique, son efficacité attendue et la possibilité d'utiliser une solution de rechange².

Médicaments pouvant exacerber les symptômes (liste non exhaustive)²

- D-Pénicillamine (responsable de 90 % des formes iatrogéniques)
- Bloqueurs neuromusculaires (antagonisme du récepteur nicotinique)
- Antibiotiques : aminosides, fluoroquinolones (encadré noir de la FDA en 2011)
- Toxine botulique
- Antiarythmiques de classe I (quinidine, procainamide)
- Quinine, chloroquine (effet stabilisant de membrane)
- β -bloquants (y compris sous forme de collyre ophtalmique pour le glaucome)
- Anticholinergiques antimuscariniques (précaution d'emploi)
- Benzodiazépines (effet myorelaxant)
- Statines
- Myorelaxants (méthocarbamol, baclofène...)
- Nicotine (patchs)

M. B est atteint de MG et son état est normalisé par l'association d'azathioprine et de pyridostigmine. Bien que la fésotérodine ne soit pas contre-indiquée, la prudence est de mise en raison de ses effets anticholinergiques. De plus, comme il est âgé de 89 ans, l'introduction d'un médicament anticholinergique pourrait entraîner d'autres effets indésirables gênants. Le mirabégron (Myrbetric^{MC}), agoniste des récepteurs β_3 , est indiqué dans le traitement de la vessie hyperactive et pourrait être une option plus sécuritaire dans son cas. Dans les essais cliniques, le mirabégron a notamment été étudié chez des patients ayant une contre-indication à l'utilisation d'anticholinergiques, dont la myasthénie⁶. Une surveillance de la pression artérielle du patient serait néanmoins nécessaire puisqu'une élévation de cette dernière est possible. Le mirabégron est un médicament d'exception dont le coût peut être assumé par la RAMQ pour le traitement de l'hyperactivité vésicale chez les patients pour qui l'oxybutinine est inefficace, non tolérée ou contre-indiquée.

Acte facturable

Contre-indication : Remplacer un médicament prescrit par un autre (WF). ■

Opinion pharmaceutique

Docteur,

M. B vous a consulté pour soulager ses symptômes mictionnels toujours présents. Vous avez prescrit de la fésotérodine 4 mg à la place de la silodosine 8 mg. Ce patient est atteint de myasthénie grave actuellement maîtrisée grâce à la médication. L'ajout d'un médicament antimuscarinique comme la fésotérodine peut potentiellement aggraver ses symptômes. Je suggère plutôt d'administrer du mirabégron 25 mg die, un agoniste β 3-adrénergique, qui n'est pas connu pour interagir avec la maladie. Nous assurerons un suivi de la pression artérielle, du pouls et de l'efficacité, et nous vous recontacterons au besoin.

Cordialement,

Le pharmacien

Références

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

1. Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, Romi F. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology*. 2009; 73(2): 150-1.
2. **Eymard B. [Myasthenia, from the internist's point of view]. *Rev Med Interne*. 2014; 35(7): 421-9.**
3. Bird SJ. Clinical manifestations of myasthenia gravis [en ligne]. Dans: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2015 [Cité le 2 septembre 2015.] Disponible: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-myasthenia-gravis>
4. **Kumar V, Kaminski HJ. Treatment of myasthenia gravis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011; 11(1): 89-6.**
5. Hoffmann S, Kohler S, Ziegler A, Meisel A. Glucocorticoids in myasthenia gravis - if, when, how, and how much? *Acta Neurol Scand*. 2014; 130(4): 211-21.
6. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambroner J, Høye K, Milsom I, et coll. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β (3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*. 2013; 63(2): 283-95.

Répondez à cette question en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 25 octobre 2016. Donne 4 UFC.

1. Madame L, 45 ans, est suivie depuis quelques années pour une myasthénie grave dont les symptômes sont maîtrisés par une faible dose de pyridostigmine. Elle vient de voir son médecin de famille pour une cystite non compliquée. Parmi les antibiotiques suivants, lequel est contre-indiqué en cas de myasthénie grave ?

- A** Fosfomycine trométamol
- B** Ciprofloxacine
- C** Sulfaméthoxazole-Triméthoprim
- D** Nitrofurantoïne
- E** Céfadroxil

Texte rédigé par **Priscilla Aboulehaf**, B. Pharm., Pharmacie J. Coderre,
Kristen Bertozzi, B. Pharm., Pharmacie D. Voyer, et **Rocky Zomparelli**, B. Pharm.,
Pharmacie R. Zomparelli et J. Dorcéus.

Remerciements : Amina Othmani, étudiante en pharmacie, 3^e année,
Université Laval.

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

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

Texte original soumis le 25 mai 2015.

Texte final soumis le 7 juillet 2015.

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

Responsables de cette chronique :

Nancy Desmarais, B. Pharm.

Julie Martineau, B. Pharm.

Traitement des cicatrices

Objectifs d'apprentissage

1. **Comprendre la physiopathologie de la cicatrisation;**
2. **Être en mesure de bien conseiller les patients sur les traitements en vente libre ainsi que sur les mesures non pharmacologiques pour améliorer l'apparence des cicatrices.**

Physiopathologie de la cicatrisation

En tant que barrière exposée au monde extérieur, la peau est l'organe le plus souvent lésé. Un fait est clair : l'être humain n'a pas la capacité d'effectuer une régénération réparatrice parfaite de la peau, si bien qu'un traumatisme, petit ou grand, se traduira inévitablement par une cicatrice. Plus précisément, une



**Cas clinique
Madame A.
1/2**

Madame A. se présente au comptoir de consultation du laboratoire afin de savoir quel serait le meilleur choix pour traiter une cicatrice causée par des points de suture à la suite de la naissance de sa petite fille par césarienne, il y a 14 semaines. Elle n'a aucun problème de santé et prend seulement du Micronor^{MD} comme contraceptif puisqu'elle allaite. Elle n'a rien essayé jusqu'à présent pour améliorer l'apparence de sa cicatrice.

cicatrice est une interruption fonctionnelle et structurelle de la peau, et elle s'avère être le signe visible d'un échec de la régénération².

En général, l'apparence de la cicatrice détermine sa classification. Une cicatrice qui crée une surélévation de la peau atteinte est dite « hypertrophique » et elle est limitée à la lésion originale¹. Si elle déborde au-delà de la lésion originale, on la nomme « chéloïde »¹. Les cicatrices atrophiques sont souvent associées à l'acné et forment des dépressions au niveau de la région atteinte. Il existe deux catégories de cicatrisation : la cicatrisation aiguë, telle qu'abrasion, brûlure (premier et deuxième degré), points de suture, et la cicatrisation relative à des blessures chroniques graves, telles que des plaies de pression ou d'ischémie¹.

On discutera des cicatrices aiguës, puisqu'elles sont celles qu'on rencontre souvent dans notre pratique. Avant d'entamer les pistes de traitement possibles, il est important d'explorer les mécanismes régissant la cicatrisation, bien qu'ils ne soient pas totalement élucidés. Plusieurs étapes composant un spectre continu et évolutif sont à l'origine de la formation d'une cicatrice.

Les phases de la cicatrisation¹

Les blessures se cicatrisent selon une séquence chronologique d'événements physiologiques.

1. **Homéostasie.** Elle est enclenchée immédiatement après le bris d'intégrité tégumentaire et est maintenue par une vasoconstriction pour une période de 5 à 10 minutes. Le clou plaquettaire est formé par l'agrégation des plaquettes, qui entament alors la cascade de coagulation et libéreront des facteurs de croissance et des cytokines essentielles à la cicatrisation. Une matrice fibreuse en résulte, servant de soutien physique provisoire au processus de guérison.
2. **Inflammation.** En situation régulière, elle dure trois jours. La dégranulation des mastocytes libère de l'histamine, des substances vasoactives et d'autres médiateurs, ce qui cause une vasodilatation et une migration cellulaire, deux éléments inhérents à l'inflammation. Un œdème est alors observé. Également, les neutrophiles phagocytent les débris cellulaires et agents pathogènes présents. Ensuite, les monocytes circulants sont recrutés,

devenant des macrophages qui auront pour fonction de sécréter plusieurs facteurs de croissance. Ceux-ci stimuleront la prolifération des fibroblastes, des myofibroblastes et des cellules endothéliales.

3. **Épithélialisation (migration).** D'une durée habituelle de 48 heures, elle est déclenchée après que les kératinocytes aux marges de la plaie sont activés. Surviennent alors une migration de cellules épithéliales ainsi qu'une prolifération des cellules basales sous l'influence des facteurs de croissance. Une couche superficielle épithéliale prend graduellement forme et agit à titre de barrière protectrice. Cependant, cette couche est mince et fragile, et elle a peu de résistance. Dans les cas où il persiste une ouverture à cette étape, l'épithélialisation s'avère ardue, puisque la distance à parcourir pour procéder à la migration est accrue. La sénescence cellulaire et la formation d'un biofilm bactérien représentent d'autres facteurs nuisant à cette étape.
4. **Remodelage tissulaire (fibroplasie).** Entre le 2^e et le 10^e jour postblessure, il y a une prolifération de fibroblastes, une accumulation de substance fondamentale et une production de collagène. Les fibroblastes adhèrent à la matrice de fibrine et sécrètent des glycoprotéines et des mucopolysaccharides composant la substance fondamentale, ainsi que du collagène qui participera à l'angiogenèse. Au cinquième jour postblessure, les myofibroblastes permettent de refermer la plaie par contraction. Ainsi, un tissu de granulation est synthétisé, composé de capillaires, de macrophages, de fibroblastes et de tissus conjonctifs.
5. **Maturation.** La réticulation du collagène, son remodelage, la contraction de la plaie et la repigmentation constituent les principaux processus à l'œuvre durant cette étape. De plus, le tissu tend à devenir acellulaire. Le degré d'élasticité et la tension dépendent respectivement de la quantité de collagène présente et des interconnexions entre les sous-unités du collagène. Le diamètre et la morphologie des fibres de collagène retrouveront une apparence régulière au 180^e jour. Enfin, la cicatrisation est considérée comme terminée une fois que la cicatrice cesse de se contracter.

La différenciation entre une cicatrice et le reste du tissu tégumentaire réside dans la composition et l'architecture. Cette différence s'exprime, entre autres, par une plus forte concentration d'ARNm et de protéines de procollagène, ce qui résulte en un tissu plus fibreux. Le collagène y est densément compacté et les follicules pileux et les glandes sudoripares sont absents. On observe également une plus grande présence de myofibroblastes dont la différenciation est promue

par le facteur de croissance bêta, lui aussi retrouvé en plus grande quantité. Par ailleurs, les myofibroblastes détiennent une propriété contractile à l'origine de la tension du tissu cicatriciel, une des comorbidités associées à la cicatrisation.

Dans le cas particulier des blessures chroniques, leur guérison stagnera à l'une des étapes de la cicatrisation, le plus fréquemment au stade inflammatoire. La qualité de la guérison, quant à elle, repose sur la composition du tissu cicatriciel, et dépend de la gravité du traumatisme et de la présence de facteurs qui peuvent retarder la guérison. La résistance finale atteinte est estimée à entre 70 % et 80 % de sa force originale².

Les blessures impliquant partiellement le derme et n'atteignant pas le niveau des follicules pileux ont la capacité de se régénérer, la régénération physiologique de l'épiderme étant constante. Au contraire, les blessures qui atteignent l'épiderme, le derme et l'hypoderme se solderont inévitablement par la formation d'une cicatrice ayant une toute autre organisation tissulaire³.

Facteurs défavorables à la cicatrisation³

En général, une mauvaise irrigation, une ischémie tissulaire et une neuropathie peuvent réduire la chimiotaxie durant la phase inflammatoire et l'homéostasie. De plus, une nécrose tissulaire et une infection sont susceptibles de s'accaparer l'oxygène nécessaire à l'inflammation. Également, un œdème en périphérie de la plaie et son instabilité peuvent réduire l'activité des myofibroblastes et la déposition du collagène. Certains facteurs sont connus pour nuire, voire bloquer le processus de cicatrisation et favoriser un état de plaie chronique : maladie artérielle périphérique, diabète, insuffisance veineuse chronique, vieillissement, immunosuppression, anémie falciforme, thérapie anticancéreuse (chimiothérapie, radiothérapie), malnutrition, tabagisme et autres facteurs ou pathologies menant au bris d'intégrité cutané et à de l'ulcération chronique.

Produits en silicone

Vous trouverez dans le **tableau 1** les différents types de traitement disponibles destinés à éliminer les cicatrices. Essayons d'apporter un peu de lumière sur les différents produits afin de faire un choix plus éclairé et de trouver le traitement le plus approprié pour les patients présentant des cicatrices.

Gel de silicone et pansements siliconés (ou feuilles siliconées)

La majorité des études ne permettent pas de conclure avec certitude sur l'efficacité du traitement des cicatrices à l'aide de gels siliconés à cause de leur

qualité sous-optimale due à un nombre d'échantillons limité, à la suspicion entourant les biais possibles et au manque de groupes témoins³⁻⁴. Malgré cela, dans plusieurs essais cliniques, on recommande le gel siliconé en tant que méthode efficace pour prévenir et traiter les cicatrices. Le gel siliconé est donc l'une des options à proposer à nos patients⁵.

Plusieurs hypothèses ont été élucidées quant au mécanisme d'action du silicone, sans qu'il y ait pourtant de consensus sur le mécanisme exact. L'explication la plus fréquente est que le silicone agit en maintenant l'hydratation de la peau (plus particulièrement du stratum corneum) grâce à l'occlusion qu'il procure. Cette hydratation diminuerait à son tour l'activité capillaire, avec une production réduite de collagène dans la cicatrice, et donc limiterait le risque d'hypertrophie⁴. L'hydratation de la zone de la cicatrice peut aider à créer des conditions idéales pour adoucir et atténuer le tissu cicatriciel. Ceci n'a pas été démontré *in vitro*, mais *in vivo*. On a remarqué une perte significative d'eau dans la couche cornée après avoir retiré le gel de silicone 15 à 20 minutes plus tard⁴. La cicatrice est alors assouplie et aplanie. Le gel de silicone permet également

I Traitements disponibles pour réduire les cicatrices^{10,13}

Traitements invasifs

1. Laser : permet de diminuer l'épaisseur pour aplatir la cicatrice; plusieurs séances sont nécessaires
2. Radiothérapie
3. Chirurgie : permet de changer la forme bombée en une forme linéaire
4. Injection de stéroïdes : permet d'aplanir la cicatrice; p. ex., Kenalog® 10-40 mg/mL
fréquence de 1 injection/mois x 2-6 mois
5. Cryothérapie

Traitements non invasifs

1. Gels siliconés (Kelo-Cote®, Dermatix®, etc.)
2. Homéopathie (Cicadermine®)
3. Produits naturels (miel, vitamine E, aloès, etc.)
4. Immunomodulateur topique (Aldara 5 %)
5. Pressothérapie

d'atténuer l'aspect rosé de la cicatrice, de diminuer les boursouflures, et de réduire les démangeaisons et les tensions.

Sur le marché, on propose deux types de formulation pour le silicone, soit le gel de silicone et les pansements de silicone (ou feuilles de silicone).

La feuille de silicone est utilisée dans la pressothérapie⁵, technique destinée à compresser et à réduire une cicatrice anormale. Elle diminue le développement excessif des fibroblastes du derme⁶. L'utilisation locale et prolongée de pansements siliconés a montré, de façon empirique, un impact positif sur les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes. Plusieurs pansements ont été mis sur le marché : Dermatix^{MD}, Mepiform^{MD}, Cica-Care^{MD}, Cerederm^{MD}, Mepitel^{MD}, Rejuvenesse^{MD}⁶.

Malgré l'efficacité des feuilles de silicone pour favoriser les cicatrices, plusieurs aspects négatifs ont été notés. Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont des éruptions cutanées transitoires, une macération superficielle de la peau entraînant la dégradation de la peau et une irritation au site de la cicatrice^{4,7,8}. De plus, les pansements siliconés peuvent être difficiles à appliquer sur des surfaces irrégulières ou inégales ou près des points de flexion à cause de l'augmentation de la mobilité à ces endroits. Aussi, pour obtenir un contact étroit avec la peau, il est souvent nécessaire de fixer le pansement avec un ruban adhésif. Ceci rend le traitement compliqué, encombrant et gênant lorsque appliqué sur des régions visibles. C'est alors que l'adhésion au traitement peut être compromise, entraînant une amélioration inadéquate des cicatrices.

Les gels de silicone topiques ont ainsi été conçus pour surmonter certaines de ces limites⁹, facilitant l'utilisation du produit et favorisant l'acceptation des patients pour cette méthode de traitement. Les gels de silicone sont fluides, transparents et s'appliquent facilement sur la plupart des zones du corps, dont le visage et les articulations. Ils doivent être appliqués deux fois par jour et sèchent rapidement pour former une barrière protectrice élastique, transparente et très fine contre l'invasion chimique, physique et microbienne de la cicatrice^{7,10,11}. L'utilisation des vaporisateurs est comparable et facilite l'application sur les plus grandes surfaces. Les sérums, quant à eux, doivent être appliqués trois à quatre fois par jour. Quelle que soit la formulation, une fois le produit sec, on peut appliquer du maquillage ou enfiler un vêtement par-dessus. Contrairement aux pansements de silicone, les gels permettent de conserver l'équilibre hydrique de la peau, sans crainte de macération¹². Par contre, tout comme pour les feuilles de silicone, une utilisation régulière et sur une longue période (un à six mois) est nécessaire pour voir les résultats¹². À noter qu'il est primordial de ne jamais appliquer un produit siliconé sur une plaie ouverte¹⁰. Vous trouverez dans le **tableau II** les différents produits en silicone avec, lorsque disponibles, leur prix, leurs ingrédients, leurs avantages et désavantages, et leur mode d'emploi.

II Produits à base de silicone⁵⁻¹⁵

Nom	Prix de vente	Composition	Avantages	Désavantages	Mode d'emploi
Kelo-Cote^{MD}	Gel 15 g 32,99 \$ Vaporisateur 100 mL 44,99 \$	Gel de silicone, association de polysiloxane et dioxyde de silicone	Forme gel pratique sur zones de flexion ou lorsque la pilosité gêne l'adhésion des pansements. Favorise l'application sur de grandes surfaces	Application BID requise	Application locale en couche mince BID sur peau propre et sèche; 30 min avant exposition au soleil
Dermatix^{MD} gel	Gel 15 g 54,49 \$	Gel de silicone	Sèche rapidement, pratique, transparent et discret, pas de macération, semi-perméable, ok pour application sur le visage et les articulations, protection élastique ¹⁰	Application BID requise	Application BID, laisser sécher de 4 à 5 min. avant de couvrir avec des vêtements ou de se maquiller ¹⁰
Dermatix^{MD} plaques siliconés	Non disponible	Plaques de silicone transparentes	Transparent ou à dos en tissu soyeux pour confort optimal, autocollant, mince et flexible, durable et lavable		
		Plaques en silicone à dos en tissu	Semi-perméable ¹⁰	Doit être retiré et lavé adéquatement au moins 1x/jr	Poser la face adhésive de la plaque directement sur la cicatrice, laisser en place entre 12 et 23 heures; laver au moins 1 x /jr la cicatrice et la plaque à l'eau et au savon, rincer et laisser sécher à l'air ⁵
Scar Zone^{MD} avec FPS 15	Crème 28 g 13,99 \$	Octionaxate 7 5 %, oxyde de zinc 3 %, eau, diméthicone (silicone)	Prix abordable	Application BID	
Neosil^{MD}	Sérum 12 mL 22,99 \$	100 % polysiloxane	Transparent, facilite l'application sur de grandes surfaces	Application TID à QID	
Cica-Care^{MD}	12 x 6 cm 49,99 \$	Plaque de gel silicone		Doit être en contact parfait avec la cicatrice ; si pilosité importante, suggérer de raser les poils Requiert une ordonnance ¹³	
Mepiform^{MD}	4 x 30 cm 110,19 \$	Pansement fin de couleur chair recouvert d'un gel silicone souple	Pratique, mince et discret. Tolère douche rapide	Prix élevé	Couper le pansement à la taille désirée, laisser en place idéalement 24 h/j. Retirer pour le laver 1 x /jr



Vous recommandez à la patiente un gel siliconé, tel que le Dermatix^{MD}, en application locale, deux fois par jour, pour un mois, sur la cicatrice chéloïde. L'apparence pourra être réévaluée après quatre semaines et le traitement pourra être poursuivi jusqu'à six mois, si nécessaire. Vous expliquez les mesures non pharmacologiques et la méthode d'application. Vous lui rappelez de consulter son médecin de famille dans le cas de résultats insatisfaisants.

Vitamine E et autres solutions de rechange

Vitamine E

La vitamine E fait partie d'une famille de micronutriments essentiels, composée de tocophérols et de tocotriénols liposolubles, à haut potentiel antioxydant. La vitamine E est d'ailleurs le principal antioxydant liposoluble de la peau.

Durant le processus de cicatrisation, l'étape de l'inflammation implique les neutrophiles qui exercent leur effet phagocytaire et bactéricide en produisant des protéases et des radicaux libres oxygénés. La libération des radicaux libres est véritablement une arme à double tranchant : elle empêche l'infection de la plaie, mais une production exagérée de radicaux libres cause la destruction de cellules normales à l'intérieur et à l'extérieur de la plaie, ce qui nuit au processus de cicatrisation. L'hypothèse des bienfaits de la vitamine E repose sur ses propriétés antioxydantes, qui empêcheraient la formation exagérée de radicaux libres et favoriseraient la cicatrisation.

Une autre théorie qui tente d'expliquer le mécanisme d'action de la vitamine E dans le processus de cicatrisation est l'inhibition de la synthèse du collagène et la réduction de la prolifération des fibroblastes et de l'inflammation¹⁴. En somme, il est proposé que les propriétés antioxydantes stabiliseraient les membranes des cellules du processus inflammatoire et ainsi réduiraient la libération de facteurs de croissance et de cytokines¹⁵.

Les multiples formulations de vitamine E présentes sur le marché sont très populaires auprès du public, (par exemple : crème Webber^{MD}, capsules à percer, Bio-Oil^{MD}, etc). Les effets antioxydants de la vitamine E ont été démontrés *in vitro*, mais les études qui montrent les bénéfices *in vivo* sont très peu nombreuses. En effet, la majorité des études ne confirme pas les bienfaits de la vitamine E chez l'humain. Les données scientifiques montrent plutôt un impact neutre, voire négatif, dans le processus de cicatrisation : irritation locale causant de la dermatite ou de l'urticaire pouvant retarder la guérison¹⁶. De plus, l'application précoce de vitamine E (avant quatre à six semaines)

Mesures non pharmacologiques

- Garder la cicatrice bien hydratée avec une crème ou un onguent non parfumé
- Toujours utiliser une protection solaire d'un FPS d'au moins 15
- Éviter de couvrir avec un pansement pendant plus de 24 heures pour éviter la macération

Méthode d'utilisation

- Appliquer les produits siliconés sur une peau propre et sèche
- Ne jamais appliquer sur une plaie ouverte ou ayant une gale
- Appliquer le produit deux fois par jour
- Attendre 5 minutes avant de se couvrir ou de se vêtir

Efficacité

- Le traitement peut durer 1 à 6 mois, en fonction de la gravité de la cicatrice
- L'apparence de la cicatrice pourra être améliorée, mais une disparition complète est rare
- Consulter un médecin si les résultats ne sont pas satisfaisants

peut, de par son mécanisme d'inhibition de la production de collagène, diminuer la force tensile de la cicatrice, causant un élargissement de la plaie^{16,17}.

Jusqu'à présent, une seule étude démontre que la vitamine E prévient et réduit la formation d'une cicatrice hypertrophique et chéloïde chez les enfants ayant subi des incisions chirurgicales de 2 cm de longueur¹⁸. La concentration de vitamine E utilisée n'est pas précisée. D'autres auteurs indiquent que l'effet émollient seul de la crème de vitamine E pourrait être bénéfique à la cicatrisation.

Il n'existe donc pas assez de données probantes à ce jour pour appuyer l'utilisation de la vitamine E en monothérapie afin d'améliorer l'apparence des cicatrices.

Extrait d'oignon (Mederma)

Merz Pharmaceuticals a commercialisé le produit Mederma^{MD}. La compagnie prétend que ce gel topique, fait à base d'extrait d'oignon, aussi appelé « Allium cepa », améliore l'apparence des cicatrices. La quercétine, un bioflavonoïde présent dans l'extrait d'oignon, a des propriétés antibactériennes, anti-inflammatoires et antihistaminiques, et serait responsable des bienfaits du produit. L'hypothèse postulée est que l'effet antihistaminique diminue ou bloque la production de collagène par les fibroblastes, ce qui réduirait la rougeur, la grosseur et l'hypertrophie de la cicatrice. Les études sont contradictoires. De petites études ont montré que l'extrait d'oignon,

appliqué trois à quatre fois par jour pendant huit semaines pour une nouvelle cicatrice et deux à six mois pour une vieille cicatrice, améliorait la rougeur, la texture, la contractilité et l'aspect global des cicatrices de façon significative, tandis que d'autres affirment que les bienfaits de ce produit seraient inférieurs ou égaux à ceux d'un onguent de pétrolatum. En somme, l'extrait d'oignon n'a pas réussi à produire des résultats convaincants dans l'amélioration de la cicatrisation, par contre, il n'a pas démontré d'effets néfastes. Il n'y a donc pas assez d'études pour appuyer son utilisation, mais contrairement à la vitamine E, si les patients désirent quand même utiliser le produit, l'extrait d'oignon ne causera pas de tort¹⁹.

Miel

Étonnamment, le miel (miel de Manuka seulement, MediHoney^{MD}) aurait potentiellement des effets bénéfiques dans le processus de cicatrisation. En plus de ses propriétés hydratantes, la production de peroxyde d'hydrogène par la glucose oxydase contenue dans le miel conférerait une action antibactérienne, ayant un impact positif sur la guérison des plaies. Une revue de 22 études cliniques a démontré que le miel de Manuka pouvait bel et bien réduire les infections, accélérer la guérison et minimiser l'apparence des cicatrices²⁰. Bien que d'autres études soient nécessaires, il demeure un produit intéressant pour favoriser la guérison de plaies.

Aloès

L'aloès (*Aloe vera*) appartient à la famille de plantes tropicales des liliacées. On croit généralement que le gel d'aloès aide à la guérison des brûlures. La plante d'aloès contiendrait entre autres des glycoprotéines, des enzymes, des anthraquinones, des vitamines et des saccharides qui seraient responsables des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices, et favoriseraient ainsi la guérison des plaies. Une revue systématique, portant sur l'efficacité de l'aloès dans la guérison des brûlures du premier et du deuxième degré, n'a pu révéler qu'une tendance à la diminution du temps de guérison. La panoplie des différents produits disponibles sur le marché a empêché l'étude de conclure de façon définitive²¹.

Conclusion

La cicatrisation peut avoir des répercussions sur la qualité de vie à différents degrés, allant d'un petit désagrément esthétique à un état handicapant menant à l'isolement social. Afin de minimiser cet impact, nous devons bien conseiller nos patients sur les traitements en vente libre disponibles ainsi que sur les mesures non pharmacologiques (voir « Conseils aux patients ») pour améliorer l'apparence des cicatrices. ■

Références

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

1. **Seifert AW, Maden M, New Insights into Vertebrate Skin Regeneration. International Review of Cell and Molecular Biology. 2014; 310:129-169.**
2. UpToDate. Wound healing and risk factors for non-healing 2014 [En ligne. Page consultée le 3 mars 2015.] <http://www.uptodate.com/contents/wound-healing-and-risk-factors-for-non-healing>
3. Tredget EE, Levi B, Donelan MB. Biology and Principles of Scar Management and Burn Reconstruction. Surg Clin North Am 2014; 94 (4): 793-815.
4. Chernoff WG, Cramer H et Su-Huang, S. The Efficacy of Topical Silicone Gel Elastomers in the Treatment of Hypertrophic Scars, Keloid Scars, and Post-Laser Exfoliation Erythema. Aesthetic Plast Surg 2007; 31(5): 495-500.
5. **O'Brien L, Pandit A. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. Cochrane Database Syst Rev 2013, Issue 9. Art. No.: CD003826.**
6. Anonyme. Les cicatrices : Causes, types et traitements [En ligne. Page consultée le 10 mars 2015.] www.les-cicatrices.com
7. Anonyme. Cicatrice et réparation cutanée 2015. [En ligne. Page consultée le 12 mars 2015.] www.pharmaciedelepouille.com/cicatrices-reparation-cutanee.htm#-medecin
8. Colom Majan JI. Evaluation of a self-adherent soft silicone dressing for the treatment of hypertrophic postoperative scars. J Wound Care 2006; 15(5): 193-6.
9. Wittenberg GP, Fabian BG, Bogomilsky JL, et coll. Prospective, single-blind, randomized, controlled study to assess the efficacy of the 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser and silicone gel sheeting in hypertrophic scar treatment. Archiv Dermatol. 1999; 135(9): 1049-55.
10. Meda Pharma. Dermatix, Prévention et traitement des cicatrices hypertrophiques. [En ligne. Page consultée le 12 mars 2015.] <http://www.dermatix-fr.net/>
11. Van den Kerckhove E, et coll. Fondation des brûlés. Revalidation des patients souffrant de brûlures : État des lieux [En ligne. Page consultée le 12 mars 2015.] <http://www.brulures.be/index.php/revalidation-des-patients-souffrant-de-brulures/fr/>
12. Van den Kervochove, E, Stappaerts, K K, Boecks, W, et coll. Silicones in the Rehabilitation of Burns: A Review and Overview. Burns 2001; 27: 205-14.
13. Juckett, G. and Hartman-Adams, H. Management of keloids and hypertrophic scars. American Family Physician, 2009; 80(3): 253-60.
14. Philiapharm. Pharma partner. [En ligne. Page consultée le 12 mars 2015.] www.philiapharm.com
15. Wee Foo C, Tristani-Firouzi P. Topical Modalities for Treatment and Prevention of Postsurgical Hypertrophic Scars. Facial Plast Surg Clin N Am 2011; 19: 551-7.
16. Khoosal D, Goldman RD. 'Vitamin E for treating children's scars: Does it help reduce scarring?' Pediatric Pearls, 2006; 52: 855-6.
17. Widgerow A, Chait LA, Stals R, et coll. New innovations in scar management. Aesthetic Plast Surg. 2000; 24: 227-34.

18. Zurada JM, Kriegel D, et coll. Topical treatments for hypertrophic scars. J Am Acad Dermatol. 2006; 55: 1024-31.
19. Zampieri, N. et coll. A prospective study in children: Pre- and post-surgery use of vitamin E in surgical incisions. J Plas Reconstr Aesthet Surg, 2010; 63: 1474-8.
- 20. Taylor SL. Alternative Treatment for Scars. The Dermatologist. 2008; 16(6).**
21. Molan, PC. The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. Int J Low Extrem Wounds 2006; 5(1): 40-54.
22. Maenthaisong R, et coll. The efficacy of Aloe vera used for burn wound healing: A systematic review, Burns, 2007; 33(6): 713-8.



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.
Date limite: 25 octobre 2016. Donne 4 UFC.

2. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?

- A** Afin d'optimiser l'apparence de la cicatrice, il est important d'appliquer les produits siliconés le plus tôt possible après avoir été blessé.
- B** Une crème de vitamine E est le traitement de choix pour améliorer l'apparence des cicatrices.
- C** Le miel demeure un produit intéressant pour favoriser la guérison de plaies.
- D** La résistance finale d'une cicatrice est estimée à 50 % de sa force originale.
- E** Une cicatrice qui crée une surélévation de la peau atteinte débordant au-delà de la lésion originale est dite « hypertrophique ».

3. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A** Une bonne hydratation de la cicatrice est importante afin d'améliorer son apparence.
- B** L'efficacité de l'aloès à améliorer l'apparence des cicatrices n'a pas pu être clairement établie.
- C** La cicatrisation est considérée comme terminée une fois que la cicatrice cesse de se contracter.
- D** Il est important de laisser les plaques siliconées en place pendant plus de 24 heures afin d'augmenter l'efficacité du produit.
- E** Il n'y a pas assez d'études pour appuyer l'utilisation de l'extrait d'oignon, mais contrairement à la vitamine E, il reste un produit sécuritaire.

Un engagement à l'égard de la qualité,
de la fiabilité et de l'intégrité

Ça fait partie de notre ADN

La qualité par la conception

La qualité se sent dans toutes nos activités, de nos centres de fabrication de pointe primés à nos technologies exclusives, comme le système ACT-O-VIAL^{MD}, les ampoules STERILUER^{MC} et les flacons CYTOSAFE^{MD}.

Approvisionnement fiable

La sécurité accrue d'approvisionnement que nous offrons est essentielle pour répondre aux besoins de nos clients. Considérez Pfizer Produits injectables à titre de fournisseur principal ou de fournisseur de remplacement.

Intégrité

Nos principes nous amènent en soi à observer la plus grande qualité dans tous les aspects de la fabrication et de la distribution des produits injectables de Pfizer.



Hématologie Anti-infectieux Santé cardiovasculaire Anti-inflammatoires
Immunosuppresseurs Système nerveux central Oncologie Traitements hormonaux

Pour en savoir plus, visitez le site www.pfizerinjectables.ca

Service à la clientèle : 1-800-387-4974

Texte rédigé par **Philippe De Grandpré**, B. Pharm., diplômé en gestion de la douleur, et **Élisabeth Émard-Munger**, Pharm. D., diplômée en gestion de la douleur, pharmaciens à la pharmacie Chartier et Parolin, Berthierville.

Révisé par Sarah Girard, Pharm. D., résidente en pharmacie à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

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

Texte original soumis le 31 juillet 2015

Texte final remis le 13 octobre 2015.

Bien connue comme le « cœur » de *Québec Pharmacie*, cette chronique offre l'occasion de faire une mise à jour des connaissances en physiopathologie, en pharmacologie et en pharmacothérapie sur une grande variété de pathologies et de traitements

Responsables de cette chronique :

Sarah Girard, Pharm. D.

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

Traitement de la douleur par les opiacés* (2^e partie)

Objectifs d'apprentissage

1. Comprendre la place des opiacés dans le traitement de la douleur;
2. Améliorer la prise en charge de leurs effets indésirables;
3. Connaître les éléments de suivi qui leur sont associés.

Dans la première partie de cet article, nous avons jeté les bases pharmacologiques du traitement par les opiacés. Nous avons vu comment évaluer la douleur. Les pathologies pour lesquelles les opiacés sont utiles ont été révisées. Nous avons vu comment instaurer un traitement par un opiacé pour assurer la sécurité du patient et réduire le risque d'usage abusif. Dans cette deuxième partie, nous nous attarderons à l'ajustement de la pharmacothérapie, à la gestion des effets indésirables ainsi qu'au suivi de la thérapie. Nous poursuivons également le cas clinique de la première partie de l'article.

* Le terme « opiacés » utilisé dans cet article fait référence aussi aux opioïdes.



Cas clinique Mme Lamarche

Mme Lamarche est une patiente de votre pharmacie depuis de nombreuses années et vous la connaissez bien. Elle souffre d'arthrose depuis 20 ans. Elle a essayé plusieurs traitements médicamenteux par le passé, dont l'acétaminophène, les AINS et la duloxétine, mais aucun ne semble avoir été efficace. Son médecin lui a suggéré un dérivé de morphine pour soulager sa douleur. Elle vous demande de l'accompagner au moment de commencer son traitement par la morphine à courte durée d'action. Comment jugerez-vous de la justesse de la dose, de la formulation et du choix de l'opiacé? Les opiacés sont indiqués pour le soulagement de la douleur secondaire à l'arthrose. Il est préférable de débiter par une formulation à courte durée d'action à faible dose afin de limiter les effets indésirables et de faciliter les ajustements futurs. Au suivi, on lui demandera quelle est sa dose quotidienne afin d'évaluer si le passage vers une formulation à longue durée d'action est indiqué.

Les opiacés

Les opiacés appartiennent à une famille de médicaments présentant des caractéristiques similaires, mais aussi des différences notables. Le **tableau I** est un résumé des caractéristiques des opiacés les plus courants au Canada.

Ajustement des doses

Le pharmacien a la responsabilité de s'assurer que les opiacés sont utilisés adéquatement pour favoriser leur efficacité et limiter leurs effets indésirables. De plus, il peut prendre part à l'ajustement de la thérapie par ses suivis. Les principes d'ajustement lui permettent d'assurer l'efficacité et l'innocuité des opiacés lors du suivi de la thérapie de ses patients.

Principes de base

Comment choisir et amorcer la prise d'un opiacé^{1,3,4}?

1. Vérifier si son usage est indiqué dans le type de douleur à soulager
2. Choisir un opiacé en fonction de l'intensité de la douleur; le **tableau II** résume comment choisir le bon opiacé en fonction de l'intensité de la douleur
3. Choisir une formulation par voie orale de préférence, mais adapter la voie d'administration selon l'état clinique du patient
4. Utiliser une formulation à courte durée d'action au moment d'instaurer un opiacé, qu'on débutera à faible dose et qu'on augmentera progressivement.
5. Ajuster la dose en fonction du nombre d'entre-doses prises en 24 heures
 - 5a. L'ajustement se fait en tenant compte de l'efficacité pour diminuer l'intensité de la douleur (au moins 30 %) et améliorer la fonctionnalité, en tenant compte des effets secondaires³

I Principales caractéristiques des opiacés (adapté)^{1,2}

Nom générique	Nom commercial	Début d'action (min)	Pic d'action (hres)	Durée d'action (hres)	Forme pharmaceutique	Dose initiale	Dose usuelle	Source	RAMQ	Longue durée d'action action
Codéine	Codéine	30-60	1-1 1/2	4-6	Comprimés à libération immédiate ou formule contrôlée 12 heures	15 à 30 mg	15-60 mg po q 4-6h	naturelle	Oui	Codéine-Contin
Morphine	Morphine	15-60	1	4-5	Comprimés, comprimés ou capsules à libération prolongée, liquide oral	5 à 10 mg q 4-6 heures	10-30 mg po q4h	naturelle	Oui	Ms-Contin M-Eslon Kadian
Hydromorphone	Dilaudid	15-30	½-2	4-5	Comprimés ou capsules à libération prolongée	1 à 2 mg q 3-4 hrs	1-8 mg po q3-4 h	semi-synthétique	Oui	Hydromorph Contin Jurnista
Oxycodone	Supeudol	<15	½-1	3-6	Comprimés, comprimés à libération prolongée, suppositoires	5 à 10 mg q 4-6 prn	2.5-15 mg po q4-6h	semi-synthétique	Oui	Oxy-Contin Oxyneo
Fentanyl sublingual	Abstral	5-15	½-1		Comprimés sublinguant	100 mcg chez patient prenant minimalement 60 mg par jour en équivalent morphine <i>per os</i>	100-800 mcg q 2 h	synthétique	Non	Non
Fentanyl transdermique	Duragesic	6-8 h	24-72	48-72	Timbre matriciel	25 mcg/h chez patient présentant une tolérance aux opiacés	12.5 mcg/h et + q 72h	synthétique	Oui	Fentanyl patch
Buprénorphine	BuTrans	17 h	3 jours	7 jrs	Timbre matriciel	5 mcg/h q 7 j	5-20 mcg/h q 7 j	semi-synthétique	Non	Butrans
Mépidine	Demerol	10-15	2	2-4	Comprimés	50 mg q 3-4 heures	50-150 mg po q2-4h	synthétique	Oui	Non
Méthadone	Metadol	30-60	1 ½ -2	4-6	Comprimés ou solution	Pas de doses standard, patient doit être tolérant aux opiacés	5-80 mg /jour	synthétique	Oui	Non
Tapentadol	Nucynta IR	30-60	1,25	4-6	Comprimés ou comprimés à libération prolongée	50 mg q 4-6 heures	50-100 q 4-6h	synthétique	Non	Nucynta CR
Tramadol	Ultram	<60	2-3	4-9	Comprimés ou comprimés à libération prolongée	50 mg q 4-6 heures	50-100 mg po q4-6h	synthétique	Non	Ralivia Tridural Zytram

Les valeurs présentées peuvent varier d'une référence à l'autre.



Sélection d'un opiacé selon l'intensité de la douleur

Douleur faible à modérée	
Première ligne : codéine ou tramadol	Douleur intense
Deuxième ligne : morphine, oxycodone ou hydromorphone	Première ligne : morphine, oxycodone ou hydromorphone
	Deuxième ligne : fentanyl
	Troisième ligne : méthadone

Tableau adapté du National Opioid Use Guideline Group (NOUGG), Canada³

- 5b. L'ajustement posologique initial peut se faire 48 heures après le début du traitement dans un contexte de soins palliatifs⁴ et après environ sept jours en douleur chronique³
- 5c. L'ajustement ultérieur se fait environ six à huit jours après un ajustement posologique pour permettre l'atteinte de l'état d'équilibre dans un contexte de soins palliatifs⁴ et après environ un mois en douleur chronique, selon l'effet sur la diminution de l'intensité de la douleur et sur l'amélioration de la fonctionnalité³
6. Garder la formulation à courte durée d'action en entre-dose, offerte au patient lors du transfert vers une formulation à longue durée d'action
7. Utiliser la coanalgésie pour obtenir un soulagement additif ou synergique et limiter le recours aux opiacés
8. Prévoir un sevrage si utilisation à long terme
9. Prévoir un laxatif
 - 9a. Voir section « Gestion des effets indésirables »

Comment utiliser les entre-doses^{3,4} ?

1. Utiliser le même opiacé en entre-dose que celui à longue durée d'action, sauf pour les timbres de fentanyl, la méthadone et la buprénorphine, afin de faciliter les ajustements de dose
2. Utiliser une dose correspondant à 10 % de la dose quotidienne totale
 - 2a. Dose quotidienne totale = entre-doses + longue durée d'action
3. Corriger la dose à longue durée d'action si trois entre-doses ou plus sont nécessaires en 24 heures, et ce, pendant quelques jours

III Les analgésiques opioïdes (conversion approximative)

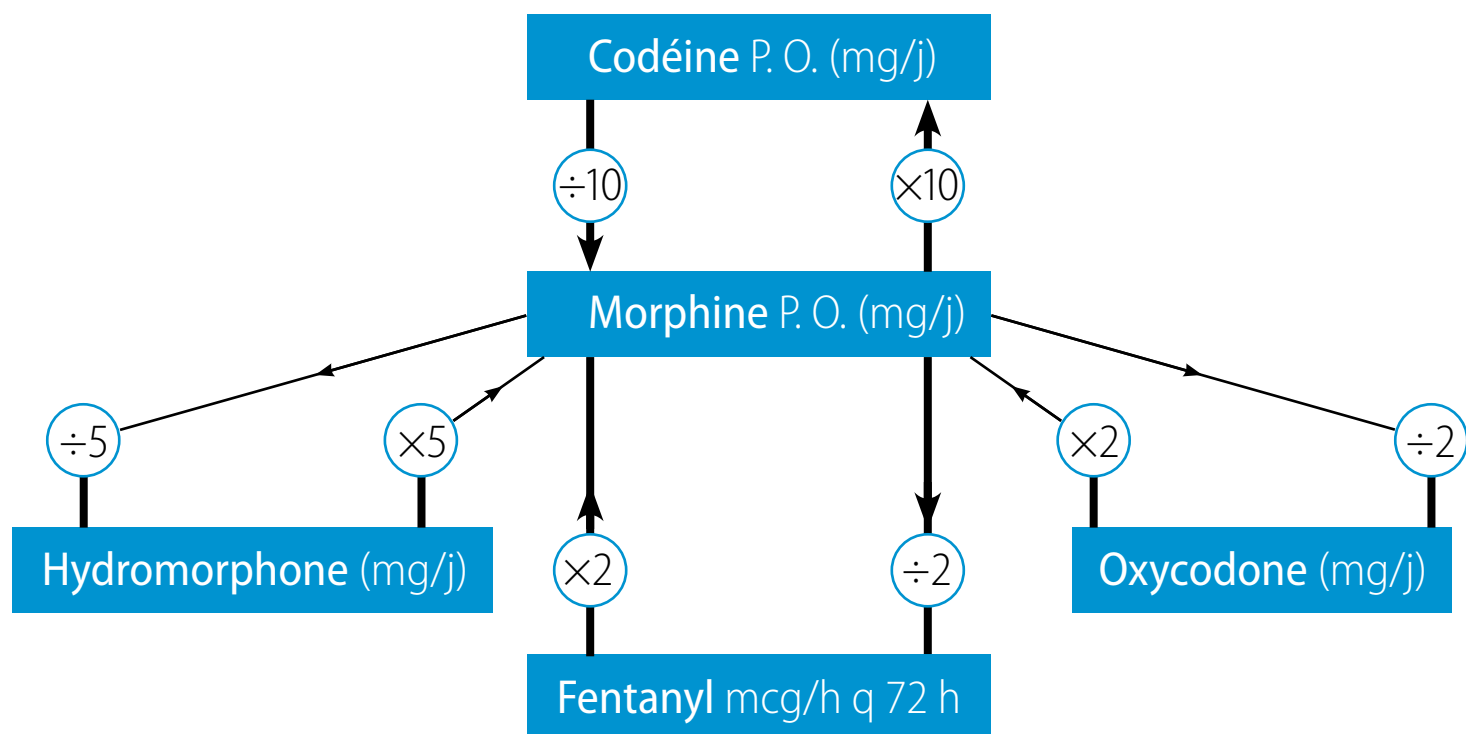


Schéma tiré de Mini-Guide Palli-Science, 16e édition, 2015 (page 16). Auteurs: Hélène Lachance-Demers, M. Sc., pharmacienne, et Michel Lapierre, MD.

- 3a. Les entre-doses prises avant la mobilisation, les soins ou toute autre procédure douloureuse ne doivent pas incluses dans ces trois entre-doses
- 3b. Nouvelle dose à longue durée d'action administrée toutes les 12 heures = dose quotidienne sur 24 heures totale/2
- 3c. En douleur chronique, être attentif à la dose, car dès que l'on atteint 200 mg de morphine par jour ou l'équivalent, se questionner sur l'utilité du traitement. Envisager une rotation d'opiacés ou un sevrage si le traitement est inefficace. Si l'augmentation de la dose produit une amélioration, il est possible de continuer à augmenter la dose, mais en gardant en tête que les risques de décès sont plus importants dès que la dose dépasse 50 mg par jour³.

Comment passer d'un opiacé à un autre ou d'une voie d'administration à une autre³ ?

Les données disponibles quant à l'échelle de conversion sont principalement basées sur les observations et les expériences cliniques, ainsi que sur les avis d'experts. La **figure III** présente une façon de convertir les doses. Le lecteur peut aussi se référer au site de Santé canada concernant les équivalences de doses avec les systèmes du fentanyl transdermique.

Les conversions présentées sont donc des approximations que le pharmacien utilisera comme guide, mais qu'il adaptera en fonction du patient et de la voie d'administration. Une prudence particulière est de mise en présence d'un patient âgé,

naïf aux opiacés ou vulnérable. De plus, peu importe le calcul de conversion de l'opiacé utilisé, le pharmacien devra diminuer la dose calculée de 50 % à 75 % pour les premières doses, afin de tenir compte des variations interindividuelles possibles et de la tolérance croisée entre les opiacés^{3,5}. Une autre façon de passer d'un opiacé à l'autre est de faire un sevrage croisé. Pour ce faire, on diminuera la dose de l'opiacé initial de 25 % par semaine, pour parvenir à un sevrage complet sur quatre semaines. Au même moment, on introduira le nouvel opiacé en commençant par 25 % de la dose équivalente calculée et en augmentant de 25 % la dose équivalente calculée chaque semaine pour atteindre la dose cible en quatre semaines. Cette façon de faire rassure généralement les patients et évite les sevrages qui pourraient être associés à un mauvais ajustement de la médication.

Les doses équivalentes entre la morphine, la méthadone, le tramadol et le tapendatol n'ont pas été établies³. Plusieurs références mentionnent des doses équianalgésiques pour ces médicaments, mais il faut rester prudent lors de la conversion. Il s'agit des doses équianalgésiques et non d'équivalence d'affinité pour le récepteur mu. Pour le tramadol et le tapentadol, le patient devrait être considéré comme naïf aux opiacés lors du passage à un opiacé puissant. Pour la méthadone, il existe plusieurs méthodes de conversion et son utilisation est complexe. Nous suggérons donc au lecteur de se référer au site [Palli-Science](#) pour plus d'information.

Gestion des interactions médicamenteuses^{1,2,4,7,8,9,10,11,12}

Principales interactions pharmacocinétiques des opioïdes

Le **tableau IV** présente les paramètres pharmacocinétiques des principaux opiacés utilisés au Canada.

Via CYP2D6

Les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP2D6 peuvent diminuer l'efficacité de la codéine en inhibant la transformation de la codéine en morphine et celle du tramadol, en diminuant la production de son métabolite actif, plus puissant que le produit mère.

De plus, les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6, soit environ 10 % de la population caucasienne^{4,7}, obtiennent peu ou pas d'effet analgésique avec la codéine, puisqu'ils ne peuvent pas transformer la codéine en morphine. À l'opposé, les métaboliseurs ultrarapides, soit 1 % à 10 % de la population caucasienne⁷, obtiennent une forte efficacité analgésique, mais ils sont à risque de toxicité au niveau du système nerveux central, puisque la morphine se trouve alors en concentration plasmatique très importante.

IV Paramètres pharmacocinétiques des opiacés^{9,10}

	Codéine	Morphine	Hydromorphone	Oxycodone	Fentanyl	Mépéridine	Tramadol	Tapentadol	Buprénorphine
Affinité récepteurs opioïdes	Faible	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Très faible	Faible	Agoniste partiel du récepteur mu affinité forte
Biodisponibilité	53 %	20-40 %	24 %	60-85 %	TD: 92 % SL: 54 %	50 %	70 %	32 %	TD: 15 % SL: 31 %
Métabolisme	2D6, 3A4 et glucuronidation	Glucuronidation Sulfoconjugaison	Glucuronidation	2D6 et 3A4	3A4 Glucuronidation	3A4	Substrat majeur 2D6 et 3A4	Glucuronidation 2C9, 2C19, 2D6	3A4 Glucuronidation
Métabolites actifs	Promédicament transformé via 2D6 Morphine	Oui Morphine-6-Glucuronide	Oui Hydromorphone-3-glucuronide Normorphine	Oui Oxymorphone Nor-oxycodone	Non	Oui Normépéridine	Via 2D6 : mono-O-desméthyltramadol (M1)	Non	Oui Norbuprénorphine
Élimination	Rénale	Rénale	Rénale	Rénale	Rénale	Rénale	Rénale et inchangée	Rénale	Fèces et rénale
Voies d'administration	PO, SC, IM	PO, SC, IM, IV, IR	PO, SC, IM, IV, IR	PO	TD, SL, SC, IM, IV	PO, SC, IM, IV	PO	PO	TD SL

Légende. PO : *per os*; SC : sous-cutanée; IM : intra-musculaire; IV : intra-veineux; IR : intra-rectal; TD : transdermique; SL : sublingual.

Les valeurs présentées peuvent varier selon la source consultée.

Une diminution de l'efficacité de l'oxycodone peut également survenir chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, en diminuant la transformation de l'oxycodone en oxymorphone. Toutefois, généralement, l'efficacité analgésique est maintenue puisque le produit mère possède de bonnes propriétés analgésiques.

Via CYP3A4

Les concentrations sériques de l'oxycodone, du tramadol, de la buprénorphine, du fentanyl et de la méthadone peuvent être affectées par l'induction ou l'inhibition du CYP 3A4.

Autres

La méthadone est principalement métabolisée par les cytochromes CYP 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 et 1A2, mais majoritairement par le CYP3A4. Comme de nombreux médicaments sont métabolisés par ces cytochromes, la gestion d'interactions pharmacocinétiques est à prévoir en présence de méthadone.

Les interactions présentées ci-dessus ne sont pas exhaustives. Le pharmacien doit en tout temps vérifier leur présence et intervenir pour éviter d'en faire subir les conséquences aux patients.

Principales interactions pharmacodynamiques des opioïdes

Les dépresseurs du système nerveux central (SNC), tels que les benzodiazépines, les antidépresseurs tricycliques et l'alcool, potentialisent les effets dépresseurs du SNC liés aux opiacés, comme la somnolence. Ils augmentent le risque de dépression respiratoire. Il faut donc prévoir un suivi étroit de leur efficacité et de leur innocuité. Le fait de débiter à faible dose et de réduire les doses au besoin permet de limiter cette interaction.

Les médicaments ayant des effets anticholinergiques peuvent provoquer l'apparition ou l'augmentation de ces effets liés aux opiacés (sécheresse de la bouche, sécheresse oculaire, constipation, étourdissements, confusion, etc.). Parmi les opiacés, la codéine, la morphine et le fentanyl semblent être les plus en cause. Un suivi de l'apparition de ces effets secondaires est nécessaire et, au besoin, il faut soulager l'effet secondaire spécifique (p. ex., laxatif si constipation).

Les antidiarrhéiques accentuent la constipation causée par les opiacés. Il est préférable de les éviter ou de réduire la dose.

Les antihypertenseurs accentuent l'effet hypotenseur des opiacés. Il est prudent de surveiller la tension artérielle et de faire des ajustements au besoin pour éviter les chutes, particulièrement chez les patients âgés.

Autres interactions avec les opioïdes

Risque de syndrome sérotoninergique

Les opiacés peuvent contribuer à l'apparition d'un syndrome sérotoninergique lorsqu'ils sont combinés à des agents sérotoninergiques comme les antidépresseurs. Ce risque est mal quantifié, mais il peut être mortel. Une étude récente a fait état d'un risque d'environ 0,09 % lorsque le fentanyl est utilisé en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques¹². Ce genre d'association n'est pas contre-indiqué dans tous les cas, mais il implique une réflexion de la part du pharmacien ainsi qu'un suivi approprié. Il évaluera notamment s'il s'agit d'une interaction pharmacodynamique, d'une interaction pharmacocinétique, la dose utilisée, le nombre de médicaments impliqués et les cas rapportés dans la littérature médicale. Si un autre traitement ne comportant pas ce risque est disponible, il est préférable de communiquer avec le prescripteur pour le lui proposer. Sinon, de manière générale, il est plus prudent de prévenir le patient du risque, de commencer le deuxième agent sérotoninergique à dose faible et d'effectuer une surveillance plus étroite des symptômes du patient (transpiration, tremblements, diarrhée, etc.).

Par contre, la mépéridine, le fentanyl, le tramadol, le tapentadol et la méthadone sont contre-indiqués en présence d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), étant donné le haut risque de toxicité due à cette association.

Allongement de l'intervalle QT

Une interaction pharmacodynamique très importante de la méthadone est l'allongement de l'intervalle QT. Il faut donc porter une attention particulière aux facteurs de risque, aux interactions et aux doses utilisées pour éviter cette toxicité cardiaque.

Hépatotoxicité

Les opiacés ne sont pas hépatotoxiques en soi. Par contre, l'association d'un opiacé avec de l'acétaminophène peut inciter un patient à prendre une trop grande dose d'acétaminophène dans le but de prendre une dose plus élevée d'opiacés pour mieux soulager la douleur. Le pharmacien doit être vigilant et prudent face au risque d'hépatotoxicité lié à la prise d'une dose excessive d'acétaminophène, lors de l'utilisation de produits combinés comme de l'usage d'une association médicamenteuse contenant de l'acétaminophène, telle que le Tramacet. De plus, le pharmacien prendra soin de prévenir le patient qu'il lui faut éviter de prendre des produits pouvant contenir de l'acétaminophène, notamment des médicaments contre le rhume.



Cas clinique
Mme Lamarche
(suite)

Mme Lamarche se demande si la morphine est compatible avec l'ensemble de sa médication régulière. Doit-elle y porter une attention particulière ?

- ASA 80 mg die
- Atorvastatine 10 mg die
- Calcium-vitamine D 500 mg-400 UI 1 co bid
- Quétiapine 25 mg ½ à 1 co HS PRN
- Docusate de sodium 100 mg 1 capsule HS PRN

Il est possible que les effets anticholinergiques de la quétiapine soient accentués par la morphine. Diverses options pourront être proposées. Il serait préférable que la patiente prenne un laxatif de façon régulière plutôt que lorsque nécessaire, et un changement de l'agent utilisé est à prévoir.

Gestion des effets indésirables

Comme toute molécule exerçant un effet pharmacologique, les opiacés ont également des effets secondaires. Ces effets centraux et périphériques limitent leur utilisation thérapeutique. Néanmoins, le pharmacien peut contribuer à leur prévention et à leur gestion, puisqu'ils sont généralement prévisibles. Dans cette section, nous aborderons les principaux effets indésirables.

Nausées et vomissements

Les nausées sont l'effet indésirable le plus fréquent des opiacés³. Ils peuvent occasionner des nausées et des vomissements, surtout lorsqu'on commence un traitement ou augmente la dose⁴. Les opiacés causent des nausées et des vomissements en raison de trois principaux mécanismes : ils stimulent la zone chimioréceptrice réflexogène, ralentissent le transit gastro-intestinal et intensifient la sensibilité vestibulaire^{4,13}. Heureusement, généralement, une tolérance se développe rapidement, soit en l'espace d'une semaine. Cependant, certains patients bénéficieront d'un traitement antinauséeux^{4,13}.

Il est à noter qu'avant d'ajouter un antinauséeux, une diminution de la dose de l'agent opiacé, une rotation d'opiacés et des mesures non pharmacologiques peuvent également être tentées^{4,13}. Par exemple, choisir un endroit sans odeur et bien aéré, éviter les mouvements rapides de la tête, s'hydrater, favoriser la prise de petits repas, éviter les aliments provoquant des nausées, faire de la relaxation et augmenter progressivement la dose d'opiacé^{3,4}.

Dans le cas où ces interventions échouent ou ne sont pas possibles, le pharmacien peut suggérer l'ajout d'un traitement antinauséeux qui dépendra de la nature des

V Les différents laxatifs

Médicament	Posologie	Particularité
Fibre de psyllium (Metamucil ^{MD}) ou gomme de guar (Benefibre ^{MD})	Prendre 15 à 30 mL 1 à 3 fois par jour avec 250 mL de liquide ou plus. Viser un apport quotidien en fibres de 30 g ou plus.	Ne pas recommander si le patient a une mobilité réduite ou une restriction liquidienne. La distension abdominale et les flatulences limitent leur utilisation.
Docusate de sodium (Colace ^{MD}) - Capsule de 100 mg	Prendre de 200 à 1600 mg PO/jour en doses divisées.	Lubrifie les selles, peu efficace si faible apport d'eau, début d'action entre 1 et 3 jours
Lactulose – Liquide 667 mg/mL	Prendre 15 à 60 mL/jour divisés en 1 à 2 prises	Augmente l'appel d'eau, stimule le péristaltisme, émollient, peu ou pas absorbé, occasionne des crampes abdominales, des ballonnements et des flatulences, goût sucré (indiqué pour les diabétiques), peut être dilué dans le café ou du jus
PEG 3350 (Lax a day ^{MD} , Restoralax ^{MD} , Relaxa ^{MD}) – Poudre	Verser 17 g de poudre (un godet doseur) dans un verre et ajouter 250 mL d'eau, de jus, de boisson gazeuse, de café ou de thé jusqu'à dissolution complète. Boire la solution. Entre 5 et 51 g/jour divisés en 1 à 3 prises.	Augmente l'appel d'eau, stimule le péristaltisme, émollient, peu ou pas absorbé, mieux toléré que le lactulose, préféré si insuffisance rénale ou cardiaque.
Sennosides (Senokot ^{MD}) - Comprimé de 8,6 mg OU Bisacodyl (Dulcolax ^{MD}) - Comprimé de 5 mg	Débuter à 1 à 2 comprimés die et augmenter ad 3 ou 4 comprimés bid-tid	Stimulant, occasionne des crampes abdominales, début d'action entre 6 et 12 heures
Glycérine – suppositoire adulte	Introduire un suppositoire dans le rectum et le garder de 15 à 30 minutes. Si le problème est toujours présent 1 h plus tard, insérer un autre suppositoire.	Pour usage temporaire lorsque les autres options ont été inefficaces ou lorsqu'un soulagement rapide est souhaité.

symptômes. Si le patient rapporte des symptômes de reflux gastro-œsophagien, un sentiment de plénitude gastrique, une distension abdominale ou de la constipation, la dompéridone et le métoclopramide sont suggérés. Les mesures préventives de la constipation peuvent aussi diminuer ces symptômes^{4,13}. S'il souffre de nausées lorsqu'il change de position après la prise d'opiacés, les antihistaminiques/anticholinergiques, tels que le dimenhydrinate ou la scopolamine, sont alors les molécules de choix, puisqu'elles diminuent la sensibilité vestibulaire¹³. L'halopéridol ainsi que la prochloperazine sont également indiqués dans le traitement des nausées associées aux opiacés. Cependant, l'halopéridol est favorisé en raison de sa longue durée d'action^{4,13}.

Les agents antisérotoninergiques (sétron) sont réservés aux cas de nausées réfractaires, puisque leur utilisation est peu documentée pour cette indication¹³.

Constipation

La constipation est le deuxième effet indésirable le plus fréquent associé aux opiacés³. « La constipation est caractérisée par une diminution de la fréquence de la défécation, une diminution de volume, un changement de consistance, une difficulté à évacuer les selles ou une sensation de vidange incomplète⁴. » (Beausoleil, 2008, p 185) Malheureusement, les patients développent peu ou pas de tolérance à cet inconfort.

Les opiacés occasionnent de la constipation principalement par leur action sur les récepteurs μ et κ au niveau du tube digestif. Cela a pour effet de ralentir la vidange gastrique, de diminuer les sécrétions intestinales ainsi que le péristaltisme⁴.

Le pharmacien dispose de différents moyens pour prévenir, traiter et éviter les complications de la constipation.

Plusieurs mesures non pharmacologiques peuvent être suggérées au patient pour favoriser une régularité intestinale. Par exemple, la consommation de fibres alimentaires (25-30 g par jour), la consommation d'eau (deux litres par jour, si absence de restriction liquidienne) et la pratique d'une activité physique quotidienne (marche). On recommandera également au patient de répondre à son envie d'aller à la selle et d'établir une routine de défécation. Les moments à favoriser sont au lever du lit et après les repas, le péristaltisme étant alors à son maximum^{4,14}.

Si ces mesures échouent ou ne sont pas possibles, le pharmacien pourra recommander un traitement pharmacologique adapté au patient (**tableau v**)^{2,4,14,15,16}.

Bref, comme la constipation est un effet indésirable quasi inévitable lors de l'utilisation d'un opiacé, une ordonnance de laxatif devrait toujours accompagner

celle d'un opiacé^{4,14}. Le pharmacien peut également choisir de rédiger une ordonnance collective des divers médicaments contre la constipation avec les codes GI27 (pour le traitement de la constipation liée à une pathologie) et GI28 (pour le traitement de la constipation liée à un médicament), en collaboration avec les médecins de sa région pour prescrire ces médicaments en cas de besoin.

Prurit⁴

Sa fréquence varie selon la voie d'administration : 1 % des patients PO/SC/IV; 10 % à 90 % des patients : épidurale; et 46 % des patients : intrathécale. Un dysfonctionnement du système sérotoninergique et une activation des récepteurs mu seraient à la base du prurit lié aux opiacés. Des mesures non pharmacologiques peuvent être proposées aux patients aux prises avec du prurit, telles que garder les ongles courts, éviter l'eau chaude, appliquer un émollient après la douche et porter des vêtements amples en coton. Une rotation vers un autre opiacé peut permettre de mettre fin à cet effet indésirable. Les antihistaminiques anti-H1, tels que la cétirizine, l'hydroxyzine et la diphenhydramine, peuvent être tentés pour soulager le prurit secondaire à un opiacé. Dans les cas plus réfractaires, on peut les combiner avec un anti-H2 pour une action synergique entre les deux agents. Le pharmacien peut également suggérer l'utilisation de préparations magistrales topiques à base de camphre, de menthol ou de doxépine. Il est aussi possible d'avoir recours à la médication systémique. Dans le cas de prurit

VI Le questionnaire ADAM

Cochez la case appropriée

- | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| 1. Éprouvez-vous une baisse de la libido (désir sexuel) ? | ☐ Oui | ☐ Non |
| 2. Éprouvez-vous un manque d'énergie ? | ☐ Oui | ☐ Non |
| 3. Éprouvez-vous une diminution de la force et/ou de l'endurance ? | ☐ Oui | ☐ Non |
| 4. La hauteur de votre taille a-t-elle diminué ? | ☐ Oui | ☐ Non |
| 5. Avez-vous noté une diminution de votre joie de vivre ? | ☐ Oui | ☐ Non |
| 6. Êtes-vous triste et/ou maussade ? | ☐ Oui | ☐ Non |
| 7. Vos érections sont-elles moins fortes ? | ☐ Oui | ☐ Non |
| 8. Avez-vous noté une altération récente de vos capacités sportives ? | ☐ Oui | ☐ Non |
| 9. Vous endormez-vous après le dîner ? | ☐ Oui | ☐ Non |
| 10. Votre rendement professionnel s'est-il récemment dégradé ? | ☐ Oui | ☐ Non |

causé par les opiacés, la paroxétine fait partie des traitements recommandés. Elle agit en diminuant la quantité de sérotonine libérée. On commence le traitement à une dose de 5 à 10 mg, qu'on augmente tous les cinq jours ad 20 mg po die. Généralement, elle agit entre un et trois jours.

Allergie²

Il est important de faire la différence entre une allergie et une intolérance aux opiacés. En effet, les patients peuvent souffrir de démangeaisons, d'urticaire, de transpiration ou de légère hypotension à la prise d'un opiacé. Il s'agit toutefois d'une pseudoallergie liée à la libération d'histamine, si bien que l'usage des opiacés n'est pas contre-indiqué chez ces patients. Dans ce cas, on préférera un analgésique non opiacé, on évitera la codéine, la morphine et la mépéridine qui sont plus souvent associées à cette réaction, ou on utilisera un antihistaminique. Par contre, chez un patient présentant un rash, des difficultés à respirer, à parler ou à avaler, ou encore de l'enflure oro-pharyngée, il s'agit bien d'une allergie aux opiacés. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser un analgésique non opiacé ou un opiacé d'une autre classe chimique (naturelle, synthétique ou semi-synthétique) en effectuant un suivi plus étroit.

Hypogonadisme

L'hypogonadisme induit par les opiacés est un phénomène décrit récemment dans la littérature scientifique. Il se caractérise par un niveau anormalement faible des gonadotrophines (LH et FSH), ce qui entraîne une production inadéquate de testostérone¹⁷. L'hypogonadisme apparaît habituellement en quelques heures et se maintient tout au long de la thérapie avec un dérivé de la morphine¹⁷.

En inhibant la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus, les opiacés provoquent une cascade marquée par une réduction de la sécrétion de FSH et LH, ce qui conduit ultimement à une baisse de la sécrétion de testostérone par la cellule de Leydig¹⁷. Il a également été démontré que le catabolisme de la testostérone peut aussi être augmenté en présence de morphine¹⁷. La résultante est un niveau de testostérone très faible.

Bien que les doses d'opiacés provoquant l'hypogonadisme ne soient pas connues, il semble que cet effet soit dose-dépendant¹⁷. On s'attend donc à la présence d'hypogonadisme chez plusieurs patients prenant régulièrement 100 à 200 mg d'équivalent morphine par jour¹⁸. Il est toutefois possible que cet effet se produise à des doses plus faibles. Les opiacés à longue durée d'action semblent également plus susceptibles de produire cet effet par une inhibition soutenue de la sécrétion de GnRH. De leur côté, les opiacés à courte durée d'action présentent une variation plus importante des concentrations plasmatiques et lors des creux plasmatiques, il n'y aurait pas d'inhibition de la sécrétion de GnRH, ce qui permet une certaine production de testostérone¹⁸.

Les symptômes de l'hypogonadisme induit par les opiacés sont les mêmes que lors d'un hypogonadisme d'une autre nature, soit¹⁷ :

- Diminution de la libido
- Dysfonction érectile

VII Conditions préalables à l'augmentation de la douleur chez un patient sous opiacés

Condition préalable	Nature de la douleur	Présentation de la douleur	Réponse à l'administration d'opiacés
Dégradation État douloureux initial	Localisée au site initial de la douleur ou sur un nouveau site de la pathologie	Variable, dépend de la source de la douleur	Amélioration de la douleur
Tolérance aux opiacés	Localisée au site initial de la douleur	Apparition graduelle	Amélioration de la douleur
Sevrage des opiacés	Sensibilité accrue à la douleur, douleur diffuse s'étendant à des zones hors de la zone douloureuse initiale	Abrupte si utilisation d'opiacés à courte durée d'action ou d'un antagone, plus graduelle avec l'administration d'opiacés à longue durée d'action	Amélioration de la douleur
Toxicomanie aux opiacés	Sensibilité accrue à la douleur, douleur diffuse s'étendant à des zones hors de la zone douloureuse initiale	Apparition graduelle	La douleur peut s'améliorer, mais la fonctionnalité se dégradera
Pseudo-toxicomanie	Localisée au site initial de la douleur	Variable, dépend du site de la douleur	Amélioration de la douleur
HIO	Sensibilité accrue à la douleur, douleur diffuse s'étendant à des zones hors de la zone douloureuse initiale, allodynie possible	Apparition rapide lors d'un titrage rapide des opiacés ou lors de l'utilisation de fortes doses d'opiacés	Détérioration de la douleur

Adaptation de Pasero, C. McCaffter, M. Opioid-induced hyperalgesia. J Perianesth Nurs. 2012; 27 (1): 46-50.

- Fatigue
- Chaleur
- Dépression
- Réduction de la pilosité
- Anémie
- Diminution de la masse musculaire
- Gain de poids
- Infertilité

Une façon simple pour le clinicien d'évaluer la présence d'hypogonadisme chez un patient est d'utiliser le questionnaire ADAM (Androgen Deficiency in Aging Male)¹⁷. Ce questionnaire comporte 10 questions. Si le patient répond positivement à la question 1 ou 7, ou à trois questions ou plus, on doit soupçonner un faible niveau de testostérone et l'adresser au médecin traitant¹⁹. La **figure VI** expose le questionnaire ADAM.

Le pharmacien peut utiliser ce questionnaire avec ses patients qui utilisent des opiacés de façon chronique pour dépister des problèmes incommodants et les adresser à leur médecin. Les symptômes d'hypogonadisme peuvent facilement se confondre avec ceux d'une dépression et il est important de diriger le patient vers son médecin traitant qui pourra faire les tests nécessaires. Ces tests sont habituellement¹⁷ : évaluation physique (atrophie testiculaire, perte musculaire, gain de poids, irrégularité menstruelle, etc.), mesure de la testostérone libre, de la testostérone totale, de la SHBG, de la LH/FSH, de la DHEA et de l'estradiol. D'autres tests peuvent aussi être faits : dosage des lipides, évaluation de la fonction hépatique, inr, psa, et toucher rectal.

Le traitement de l'hypogonadisme induit par les opiacés est le même que pour les autres types d'hypogonadisme secondaire. Le but de cet article n'étant pas de traiter de l'hypogonadisme, le lecteur est invité à se référer aux lignes directrices canadiennes pour plus d'information.

Dans une étude portant sur la supplémentation en testostérone pour le traitement de l'hypogonadisme induit par les opiacés, le traitement s'est montré favorable²⁰. On a noté une amélioration significative du Sf-36, mesure de la qualité de vie. L'hypogonadisme induit par les opiacés est encore méconnu et peu de cliniciens le traitent. Le pharmacien doit être à l'affût de cet effet indésirable qui peut grandement nuire à la qualité de vie des patients et affecter négativement le traitement de la douleur chronique. Le traitement de l'hypogonadisme par de la testostérone ou l'arrêt des opiacés peut grandement améliorer la qualité de vie de certains patients.



Cas clinique Résolution

Lors du suivi téléphonique, Mme Lamarche vous confie, un peu gênée, que malgré la prise de docusate de sodium 100 mg HS, elle souffre de constipation. Est-ce normal ? Cet effet indésirable va-t-il s'estomper ? Que pouvez-vous lui suggérer pour la soulager en attendant ?

La constipation est un effet indésirable des opiacés pour lequel on n'acquiert aucune tolérance. Vous appelez le médecin pour lui suggérer de remplacer le docusate de sodium par du PEG 17 g die.

Hyperalgésie

L'hyperalgésie induite par les opiacés (HIO) est un phénomène encore mal défini dans la littérature scientifique^{21,22}. Pourtant, diverses observations chez les modèles animaux et quelques études chez les humains nous permettent de la circonscrire^{22,23}. L'HIO est définie comme un état de sensibilisation nociceptive causé par l'exposition à des opiacés^{22,23,24}. Elle se caractérise par la réponse paradoxale d'un patient qui, recevant des opiacés pour le traitement de la douleur, devient plus sensible à certains stimuli douloureux²³. L'HIO se caractérise par de l'hyperalgésie à des sites différents de la douleur initiale et présente des caractéristiques différentes²³.

Le clinicien devrait suspecter la présence de HIO quand l'effet d'un traitement opiacé semble disparaître en l'absence de progression de la pathologie douloureuse, particulièrement dans un contexte de douleur inexpiquée ou d'allodynie diffuse non associée à la douleur d'origine, et en présence d'une augmentation de la douleur lors de l'augmentation des doses d'opiacés^{23,24}. La littérature scientifique démontre que l'HIO a tendance à se produire chez les patients utilisant de fortes doses d'opiacés²³.

Le diagnostic d'HIO est très difficile à poser, puisque les symptômes sont comparables à ceux d'une tolérance aux opiacés, soit une analgésie inadéquate, alors que, précédemment, la dose d'opiacés était adéquate^{22,23}. L'HIO semble être un mécanisme de sensibilisation et, par conséquent, la douleur peut être plus importante que la douleur primaire, alors que la tolérance est un phénomène de désensibilisation et ne change donc pas la sensibilité à la douleur²². Il est important de bien distinguer les deux phénomènes, car le traitement est opposé. Dans le cas d'une tolérance, la stratégie habituelle sera d'augmenter la dose d'opiacé ou de faire une rotation d'opiacés. Dans le cas d'une HIO, le traitement consiste à diminuer la dose d'opiacé ou à changer d'opiacé^{22,23}. Pour ajouter au défi du diagnostic, le clinicien doit aussi faire la distinction entre une progression de la pathologie douloureuse et une blessure se produisant durant le traitement et pouvant expliquer la douleur ou l'exacerbation d'une douleur préexistante²³. Le **tableau VII** est intéressant à cet égard pour guider le diagnostic.

Conseils aux patients^{2,3,9}

Afin de favoriser l'usage optimal des opiacés et d'éviter les effets indésirables associés, il est de mise de fournir l'information adéquate au patient. Elle pourra être donnée verbalement lors du conseil initial, mais la remise d'un document écrit est suggérée en guise d'aide-mémoire. Une rétroaction par le patient à la fin de l'entretien permettra au pharmacien d'évaluer son niveau de compréhension et d'apporter d'autres précisions au besoin, toujours dans le but que le patient tire le maximum de bénéfices de son traitement en réduisant les risques. De plus, lors des renouvellements, le pharmacien s'assurera de la bonne utilisation du médicament opiacé et pourra en profiter pour faire un retour sur certains renseignements.

Voici quelques messages clés que les pharmaciens devraient transmettre au patient.

Conseils généraux

- Objectifs et résultats thérapeutiques³
 - Insister sur le fait que l'objectif principal est d'améliorer la fonctionnalité du patient. Ensuite, on expliquera à ce dernier qu'on s'attend à une diminution de l'intensité de la douleur de l'ordre de 30 % à 50 % et qu'il est important d'avoir des attentes réalistes. Par conséquent, le patient doit être conscient que sa douleur sera toujours présente, mais qu'il pourra entreprendre plus de choses.
- Mode d'action
- Posologie (doses régulières et entre-doses)
 - Insister sur l'importance de prendre l'entre-dose dès que la douleur devient incommodante et de ne pas la laisser devenir trop intense.
- Mode d'emploi
 - Demander au patient s'il a de la difficulté à avaler des comprimés
 - Si oui, prudence avec les formulations à longue durée d'action
 - Ne pas couper, croquer ou écraser les médicaments à longue durée d'action
- Début et durée d'action
- Effets indésirables possibles
 - Comment les prévenir et les gérer
 - Éviter de conduire dès l'instauration du traitement, pendant les ajustements de dose et si le médicament occasionne de la somnolence et/ou de la confusion.
- Mode de conservation
- Importance de l'observance
- Prévention des interactions avec d'autres substances (médicaments, produits de santé naturels, alcool, etc.)
 - Toujours demander conseil au pharmacien avant de prendre quoi que ce soit
- Mesures non pharmacologiques

Conseils spécifiques

Manipulation des timbres de fentanyl^{2,9}:

- Les timbres ne doivent pas être coupés
- Appliquer sur une peau glabre non irritée
- Zones d'application suggérées : poitrine, dos, flanc et haut du bras
- Ne pas appliquer de source de chaleur sur la peau (cela pourrait augmenter l'absorption)
- Replier le timbre sur lui-même (face adhésive) avant de le remettre dans sa boîte pour le rapporter à la pharmacie
- Si réaction cutanée locale, vaporiser une ou deux fois avec du Flovent^{MD} 125 mcg/inh à 15 ou 20 cm de la peau avant d'appliquer le timbre

Manipulation des timbres de Butrans^{2,9}:

- Les timbres peuvent être coupés, mais il convient de favoriser la technique Opsite
- Appliquer sur une peau glabre non irritée
- Zones d'application suggérées : extérieur du bras, haut de la poitrine, haut du dos et côtés de la poitrine
- Changer de zones d'application à chaque changement de timbre en veillant à ne pas le réappliquer à un même endroit avant trois semaines
- Ne pas appliquer de source de chaleur sur la peau (cela pourrait augmenter l'absorption)
- Replier le timbre sur lui-même (face adhésive) avant de le remettre dans sa boîte pour le rapporter à la pharmacie

Comprimé OxyNEO²:

- Avaler le comprimé entier rapidement avec de l'eau pour éviter qu'il se coince dans la gorge ou que le patient s'étouffe

Les symptômes typiques de l'HIO sont une douleur diffuse, mal définie en termes d'intensité et qui touche habituellement des zones qui n'étaient pas atteintes par la douleur préexistante^{22,23}.

Les options de traitement lorsque l'on soupçonne une HIO sont les suivantes :

1. Augmenter la dose d'opiacé et observer s'il y a diminution de la douleur.
2. Diminuer ou éliminer l'opiacé et voir s'il y a diminution de la douleur.
3. Utiliser un opiacé dont les propriétés pourraient réduire l'hyperalgésie.
4. Utiliser des médicaments antagonistes du récepteur NMDA.
5. Utiliser un inhibiteur de la COX-2 en association avec le traitement⁴⁸.

La méthadone et la buprénorphine sont les deux opiacés qui présentent des caractéristiques intéressantes pouvant réduire l'HIO^{22,23}. La méthadone, grâce à son effet antagoniste du récepteur NMDA et à sa tolérance croisée partielle avec les autres opiacés, ciblerait des mécanismes sous-jacents à l'HIO^{22,23}. La buprénorphine présente aussi des caractéristiques intéressantes pour prévenir l'HIO. C'est un antagoniste du récepteur Kappa. Cet antagonisme pourrait prévenir l'apparition de l'HIO. Son efficacité a aussi été démontrée expérimentalement pour réduire l'hyperalgésie^{22,23}.

Les patients recevant de fortes doses d'opiacés doivent être évalués régulièrement, surtout lors des augmentations de doses, afin de s'assurer que le traitement est efficace et que le patient ne présente pas de complications liées aux opiacés, dont l'HIO. Il existe des options de traitement pour traiter ou réduire l'impact de l'HIO, que le pharmacien doit aussi connaître.

En somme, bien que ces effets indésirables importunent les patients, le pharmacien dispose de plusieurs mesures de prévention et de traitement leur permettant de bénéficier de leur traitement, tout en limitant ses inconvénients. Par ces mesures, le pharmacien contribuera à l'amélioration de la qualité de vie des patients et à leur observance du traitement. (On trouvera les conseils aux patients à la page 18.)

Suivi de la pharmacothérapie^{2,3,4}.

Le suivi de la pharmacothérapie doit être individualisé en fonction de plusieurs facteurs. En effet, l'âge du patient, son niveau de compréhension, son état de santé, l'opiacé utilisé, les doses, la voie d'administration et la présence d'interactions ne sont que des exemples de facteurs qui influent sur la nature et la fréquence du suivi. Toutefois, une liste des principaux critères est présentée ci-dessous. Le pharmacien veillera à l'adapter en fonction de chaque patient.

Critères à évaluer par le patient ou l'aidant (sur une base quotidienne dans un journal de bord):

- Intensité de la douleur
- Activités quotidiennes
- Nombre de prises d'entre-doses
- Effets indésirables :
 - Fréquence des selles
 - Nausées
 - Vomissements
 - Sédation
 - Tout autre effet indésirable (prurit, xérostomie, etc.)

Critères à évaluer par le pharmacien

- Discussion avec le patient à propos de l'efficacité du traitement
 - Soulagement la nuit, au repos et à la mobilisation
 - Ajustement des doses d'opiacé en fonction de l'intensité de la douleur
 - Ajustement des doses d'opiacé en fonction de la fonctionnalité
 - Ajustement des doses d'opiacé en fonction du nombre d'entre-doses
- Discussion avec le patient à propos des effets indésirables observés
 - En présence d'effets indésirables :
 - Diminution de la dose si analgésie satisfaisante
 - Ajout d'un coanalgésique pour permettre la diminution de la dose d'opiacé
 - Essai avec un autre agent opiacé
 - Ajout d'un médicament pour contrer les effets indésirables
- Surveillance de l'observance et des risques de détournement et d'abus

Le BPI (Brief Pain Inventory) est un questionnaire présenté précédemment qui peut être rempli à la suite de l'évaluation initiale afin de prendre connaissance de l'efficacité et de l'innocuité d'un traitement instauré en comparant les résultats obtenus avec les résultats initiaux²⁴.

De plus, le pharmacien, en réévaluant le traitement, doit proposer de cesser un opiacé dans les cas suivants :

- Disparition de la pathologie douloureuse
- Risques dépassant les bienfaits
- Effets indésirables dépassant les bienfaits
- Complications médicales
- Opiacé inefficace

Au moment de cesser un opiacé, le pharmacien doit s'assurer du bon déroulement du sevrage :

- La dose doit être réduite graduellement.
- Réduire la dose d'au plus 10 % de la dose quotidienne totale toutes les une à deux semaines. Lorsque le tiers de la dose originale sera atteint, réduire la dose de 5 % toutes les deux à quatre semaines^{3,4}.
- Éviter de prescrire des sédatifs hypnotiques, en particulier des benzodiazépines, pendant le sevrage.
- En cas de grossesse : un syndrome aigu et grave de sevrage des opiacés est associé au travail prématuré et à l'avortement spontané.
- En cas d'intoxication, on peut diminuer la dose plus rapidement ou en suspendre l'administration.

Conclusion

Les opiacés ont indéniablement une place de choix dans le traitement de la douleur à condition qu'on y ait recours judicieusement. Comme pour tout médicament, le pharmacien, en collaboration avec le patient et son médecin, doit effectuer le suivi quant à l'efficacité, l'innocuité et l'observance du traitement. Plusieurs outils ont été présentés pour assurer ce suivi et prévenir les risques associés aux opiacés. En effet, on doit reconnaître qu'au moment d'exécuter une ordonnance d'opiacé, le pharmacien doit faire preuve d'une vigilance particulière compte tenu de ces risques. Il en va de la sécurité des patients.

Références

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

1. **Marsolais M, Lamarre D, et coll. Mini-guide Palli-science (15e édition). Imprimerie Maska inc. 2014. <http://www.palli-science.com/articles/le-mini-guide-2014-est-maintenant-en-ligne>**
2. Anonyme. Rx Vigilance, [cédérom]. Repentigny: Vigilance Santé Inc. Version mai 2015.
3. **Prevention of Opioid Abuse in Chronic Non-Cancer Pain: An Algorithmic, Evidence Based Approach *Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain* © 2010 National Opioid Use Guideline Group (NOUGG). <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/>**
4. **Beausoleil, M. Chapitre 11, Constipation et fécalome. A.P.E.S. Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes. 4e éd. Montréal : A.P.E.S. ; 2008. ISBN : 978-2-9810552-0-0.**
5. Deer, TR. Gunn, J. Blood testing in chronic pain management. *Pain Physician* 2015; 18:E157-E161.
6. Gouvernement du Canada, Canadiens en santé. <http://canadiensensante.gc.ca/re-call-alert-rappel-avis/hc-sc/2010/14603a-fra.php> 18juillet 2015
7. **Beaulieu P. La douleur – Guide pharmacologique et thérapeutique. 1^{re} éd. Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal; 2013. ISBN: 978-2-7606-3211-0.**
8. Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic and clinical pharmacology. 11^e ed. USA: The McGraw-Hill Companies inc.; 2009. ISBN: 978-0-07-160405-5.
9. Association des pharmaciens du Canada. Dans: Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. [En ligne.] 2015. <https://www.e-therapeutics.ca>
10. **Trescot A, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. *Pain Physician Journal* 2008; édition spéciale: 11 : S133-S153. ISSN 1533-3159.**
11. Boyer E.W., Shannon M. The Serotonin Syndrome. *New Engl J Med*. 2005; vol. 352(11): 1112-20.
12. Koury, KM. Tsui, B. Gulur, P. Incidence on serotonin syndrome in patients treated with fentanyl on serotonergic agents. *Pain Physician* 2015; 18E27-E30.

13. Dionne A. Prévention et traitement des nausées et des vomissements liés à la chimiothérapie et aux opioïdes. *L'actualité pharmaceutique*. Mai 2006.
14. Houle G, Lavoie M-J. La constipation... docteur, j'ai mal au ventre! *Le Médecin du Québec*. Novembre 2007; vol. 42(11): 81-4.
15. Tack J. et coll. Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European perspective. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; vol. 23(8): 697-710. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x
16. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on Constipation. *Gastroenterology*. 2000; vol. 119(6): 1761-6.
17. Smith, HS. Elliot, JA. Opioid-Induced androgen deficiency. *Pain Physician* 2012; 15: ES145-ES156.
18. Rubinstein, A. Carpenter, DM. Elucidating Risk Factors for Androgen Deficiency Associated with Daily Opioid Use. *Am J Med*, 2014; 127 (12): 1195-201.
19. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, Perry HM 3rd. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49: 1239-42.
20. Aloisi, AM. Ceccarelli, I. Carlucci, M., et coll. Hormone replacement therapy in morphine-induced hypogonadic male chronic pain patients. *Reprod biol endocrinol*. 2011; 9 (26): 1-10 <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1477-7827-9-26.pdf>
21. Silverman, SM. Opioid induced hyperalgesia: Clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician*, 2009; 12: 679-84.
22. Raffa, RB. Pergolizzi, JV. Opioid-induced hyperalgesia: is it clinically relevant for the treatment of pain patients? *Pain Manag Nurs*. 2013; 14 (3): e67-e83.
23. Lee, M. Silverman, S. Hansen, H., et coll. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011; 14: 145-61.
24. Pasero, C. McCaffer, M. Opioid-induced hyperalgesia. *J Perianesth Nurs*. 2012; 27 (1): 46-50.
25. Cleeland C.S. The Brief Pain Inventory – User Guide [En ligne.] (2009) <http://www.mdanderson.org/education-and-research/departments-programs-and-labs/departments-and-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/index.html>
26. Boulanger A, Clark AJ, Squire P, et coll. Chronic pain in Canada: Have we improved our management of chronic non cancer pain? *Pain Res Manage*. 12(1): 39-47.

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex..

Date limite : 25 octobre 2016. Donne 4 UFC.

- 4. Plusieurs risques sont associés à l'utilisation des opiacés. Les lignes directrices canadiennes parlent de dose vigilante pour atténuer les risques. Tous les phénomènes suivants semblent liés à l'utilisation de fortes doses d'opiacés sauf un, lequel ?**
- A L'hyperalgésie liée aux opiacés
 - B L'hypogonadisme
 - C L'augmentation du risque de décès
 - D Un meilleur soulagement de la douleur et une amélioration de la fonctionnalité
- 5. Vous identifiez un patient chez qui vous soupçonnez une hyperalgésie aux opiacés. Celui-ci reçoit en ce moment de l'oxycodone 80 mg BID. Quel serait le médicament optimal pour remplacer l'oxycodone afin de réduire le risque d'hyperalgésie ?**
- A L'hydromorphone
 - B La méthadone
 - C Le fentanyl
 - D La morphine
- 6. Un patient de 73 ans vient vous voir à la pharmacie. Depuis une semaine, il prend de la morphine 5 mg à raison d'un comprimé toutes les quatre heures, même la nuit, pour de l'arthrose au genou gauche. Il trouve qu'il prend beaucoup de comprimés, en plus du reste de sa médication. Au BPI, vous constatez une amélioration globale significative, ce que le patient vous confirme. Que faites-vous ?**
- A Étant donné l'âge du patient, les formulations à longue durée d'action sont contre-indiquées. Vous lui suggérez d'utiliser un pilulier.
 - B Vous lui suggérez de tenir un décompte de sa consommation de comprimés de morphine pendant encore trois semaines, puisqu'il est trop tôt pour apporter une modification à sa pharmacothérapie.
 - C Vous prenez contact avec son médecin pour lui suggérer une rotation d'opiacés en diminuant la dose quotidienne de 50 % à 75 %.
 - D Vous prenez contact avec son médecin pour lui suggérer de la morphine à longue durée d'action à raison de 15 mg toutes les 12 heures, de la morphine 5 mg toutes les 4 à 6 heures prn, et de faire un suivi avec le patient dans 24 à 48 heures.
 - E Aucune de ces réponses.

- 7. Un patient qui recevait de l'hydromorphone à longue durée d'action toutes les 12 heures, depuis plusieurs semaines se présente à la pharmacie avec une ordonnance de fentanyl. Il vous dit que son médecin a décidé de changer de médicament, car il a de la difficulté à avaler les capsules. Comment lui suggérez-vous de procéder à ce changement ?**
- A** Vous lui dites d'appliquer le timbre de fentanyl 12 heures après la prise de sa dernière dose d'hydromorphone à longue durée d'action et de prendre de l'hydromorphone à courte durée d'action au besoin.
 - B** Vous lui dites d'appliquer le timbre de fentanyl 12 heures après la prise de sa dernière dose d'hydromorphone à longue durée d'action et de poursuivre la prise d'hydromorphone à longue durée d'action pendant trois jours, soit jusqu'au premier changement de timbre.
 - C** Vous lui dites d'appliquer le timbre de fentanyl 12 heures après la prise de sa dernière dose d'hydromorphone à longue durée d'action et de prendre une dernière dose d'hydromorphone à longue durée d'action au moment d'appliquer le timbre.
 - D** Vous lui dites de prendre seulement de l'hydromorphone à courte durée d'action régulier toutes les quatre heures pendant trois jours, puis de commencer le fentanyl.
- 8. Vous recevez une ordonnance de fentanyl 25 mcg/heure pour un patient de 35 ans qui ne prend aucun médicament et qui n'a pas d'allergie. Que faites-vous ?**
- A** Vous refusez l'ordonnance et suggérez au patient de prendre un analgésique en vente libre.
 - B** Vous exécutez l'ordonnance en suggérant au patient de commencer par un demi-timbre recouvert d'un opsit pour les trois à six premiers jours.
 - C** Vous refusez l'ordonnance et prenez contact avec le médecin pour lui suggérer de commencer par un opiacé à longue durée d'action autre que le fentanyl.
 - D** Vous refusez l'ordonnance et prenez contact avec le médecin pour lui suggérer de commencer par un opiacé à courte durée d'action.

Texte rédigé par **Jean-François Bélanger Caron**, B. Pharm., pharmacien à la pharmacie Jean-Philippe Simon, et **Vicky Gélinas**, B. Pharm., M. Sc., Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec.

Révisé par Martin Parent, B. Pharm., M. Sc.

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

Texte original soumis le 16 juillet 2014.

Texte final soumis le 13 avril 2015.

La pharmacovigilance fait partie de l'essence même de la pratique des pharmaciens. Cette chronique a pour objectif de promouvoir la surveillance des médicaments et d'informer les pharmaciens sur leurs effets indésirables graves – même les plus rares. De plus, la chronique propose une démarche de mise en pratique de la pharmacovigilance, de sorte qu'après avoir lu l'article, le pharmacien connaît le mode de présentation d'un effet indésirable donné et la conduite à tenir lorsqu'il survient.

Responsable de cette chronique :

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

Myosite nécrosante auto-immune sous atorvastatine

Objectifs d'apprentissage

1. Reconnaître les facteurs de risque de développer une myopathie nécrosante;
2. Identifier les valeurs de laboratoire à surveiller;
3. Se familiariser avec les principaux traitements de la myopathie nécrosante.

L'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase (HMG-CoA réductase) est une enzyme clé dans la synthèse du cholestérol endogène par le foie. Les statines sont des molécules qui inhibent l'action de cette protéine, limitant ainsi la sécrétion de LDL par le foie et augmentant leur recapture par les hépatocytes¹. Parmi ces agents, on retrouve l'atorvastatine (Lipitor^{MD}), commercialisée par Pfizer en 1997. Bien que la mise en marché du produit remonte à plusieurs années et que les effets indésirables soient



Cas clinique
Mme J.C.
1/2

Mme J.C., 61 ans, présente une faiblesse musculaire proximale sévère (membres supérieurs et inférieurs) qui a évolué rapidement depuis un peu moins de deux mois. Elle n'est plus capable de marcher seule et a une faiblesse respiratoire importante. Des urines foncées (myoglobinurie), un rash (dermatomyosite aux tibias, au thorax et aux cuisses), une diminution de l'appétit, une faiblesse respiratoire importante et de l'asthénie sont objectivés. Elle n'est cependant pas anurique et ne présente pas d'hématurie ni de dysurie. Une dysphagie force l'instauration d'un gavage afin de conserver un apport nutritionnel adéquat. Elle n'a aucun antécédent d'allergie ni d'intolérance médicamenteuse.

Elle ne fume pas et ne consomme pas de drogues. Elle prend trois consommations d'alcool par semaine. Pesant 72,6 kg et mesurant 1,52 m, elle souffre d'obésité (IMC de 31,4 kg/m²) malgré un mode de vie relativement actif (marche, jogging et conditionnement physique trois fois par semaine).

Parmi ses antécédents médicaux figurent une dyslipidémie (traitée par de l'atorvastatine 20 mg une fois par jour) et un diabète de type 2 (traité par de la metformine 850 mg deux fois par jour), tous deux diagnostiqués et traités depuis un an. Elle a récemment souffert d'une bronchopneumonie et contrôle un eczéma avec une crème de désoximéthasone 0,25 % (Topicort^{MD}) en application deux fois par jour. Elle ne consomme aucun produit de santé naturel, mais prend 400 mg d'ibuprofène (Advil^{MD}/Motrin^{MD}) à l'occasion pour des maux de tête (**tableau I**). L'atorvastatine a été cessée d'emblée lors de l'hospitalisation puisque qu'elle était soupçonnée d'avoir causé la réaction. Les valeurs de laboratoire initiales sont présentées au **tableau II**.

bien documentés, certains d'entre eux comportent des mécanismes qui ont été élucidés plus récemment. Le cas qui suit se rapporte à une myopathie nécrosante d'origine auto-immune chez une femme de 61 ans prenant de l'atorvastatine depuis environ un an.

Évolution de la réaction

La patiente reçoit de la méthylprednisolone (Solu-Medrol^{MD}) à raison de 40 mg par jour par voie intraveineuse afin de diminuer la réaction inflammatoire. Cette dose doit être majorée à 60 mg par jour par la suite pour s'assurer de bien maîtriser la réaction et, surtout, de soulager ses douleurs musculaires. Un traitement *per os* est ensuite administré, soit 40 mg de prednisone une fois par jour vers le jour 45 de l'hospitalisation, tout juste avant qu'elle n'obtienne son congé de l'hôpital. Afin

d'obtenir une meilleure maîtrise de la réponse inflammatoire, on commence à administrer de l'azathioprine (Imuran^{MD}) à raison de 50 mg *per os* une fois par jour, puis on l'augmente à 100 mg une fois par jour. Ce dernier médicament doit cependant être cessé après un mois d'hospitalisation à la suite d'une hépatotoxicité reflétée par une augmentation des enzymes hépatiques (les AST se situent à 202 U/L [normale < 40] et les ALT, à 356 U/L [normales < 40]). La patiente a aussi besoin qu'on

I Médicaments à l'admission, en cours d'hospitalisation et au départ de Mme J.C. (voir cas clinique en page 2)

À l'admission	Durant l'hospitalisation	Au congé
Metformine 850 mg BID	Metformine 850 mg BID	Metformine 850 mg BID
Atorvastatine 20 mg DIE	Corticothérapie: méthylprednisolone (IV) 40-60 mg DIE suivie par prednisone 40 mg DIE	Prednisone 40 mg DIE x 1 mois
Ibuprofène 200 mg TID PRN	Azathioprine 50-100 mg DIE cessée au jour 30	Alendronate 70 mg 1 fois par semaine
Désoximéthasone 0,25 % BID	IgG 38 g (IV) DIE pour 4 jours	Calcium 500 mg BID
	Lansoprazole à dissolution rapide 30 mg DIE	Vitamine D 10 000 UI 1 fois par semaine
	Calcium 500 mg BID	
	Vitamine D 10 000 UI 1 fois par semaine	
	Alendronate 70 mg 1 fois par semaine	
	Protocole d'insulinothérapie	
	Gliclazide MR 120 mg DIE	
	Daltéparine 5000 UI (SC) DIE	
	Triméthoprimé/ sulfaméthoxazole DS 3 jours sur 7	

La patiente quitte l'hôpital après un séjour de 55 jours avec une légère faiblesse persistante aux membres inférieurs, les valeurs de laboratoire se normalisant peu à peu. La patiente est revue chaque mois pour évaluer la progression de sa motricité et de son autonomie, ainsi que pour monitorer le retour des valeurs de laboratoire aux valeurs normales.

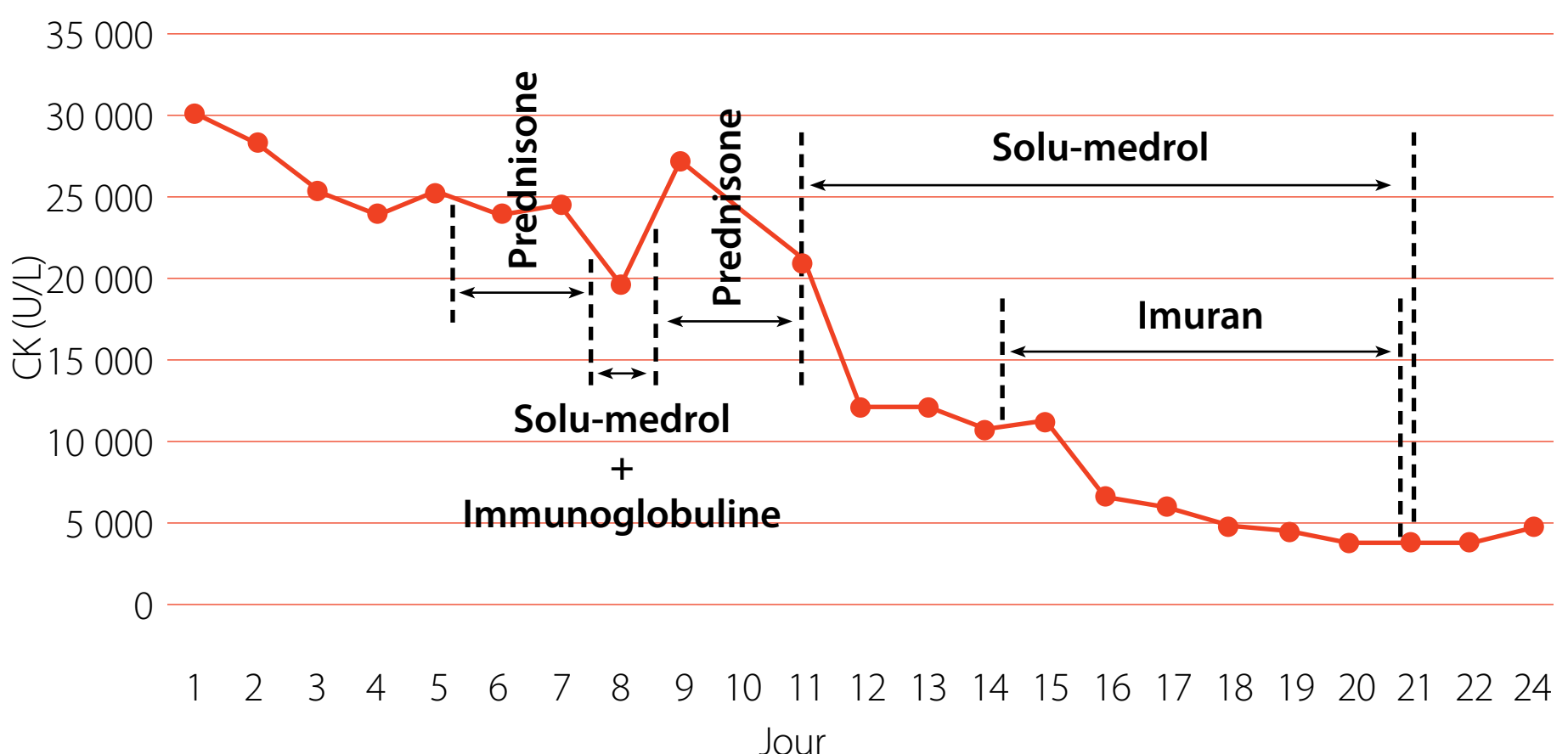
instaure un protocole d'insuline afin de bien contrôler ses glycémies (déséquilibrées à la suite des traitements de corticostéroïdes). Elle reçoit aussi du lansoprazole à dissolution rapide (Prevacid Fastabs^{MD}) dans le but de protéger sa muqueuse gastrique (forme à dissolution rapide puisqu'elle souffre de dysphagie) et un traitement ostéoporotique en prévention (calcium 500 mg deux fois par jour, vitamine D 10 000 UI une fois par semaine et alendronate 70 mg [Fosamax^{MD}] une fois par semaine) afin de minimiser les effets ostéoporotiques d'une corticothérapie prolongée. L'amélioration de l'état clinique s'étale sur plusieurs mois. L'équipe traitante a recours à des traitements par immunoglobulines G (IgG) non spécifiques et à trois plasmaphérèses. Des traitements de physiothérapie et d'ergothérapie sont entrepris afin de limiter la perte de masse musculaire, d'aider la patiente à recommencer à marcher et à retrouver la capacité d'effectuer des activités de la vie quotidienne¹. Un suivi étroit en nutrition permet de maintenir un apport calorique adéquat en ajustant parfois la voie d'administration et la consistance de la nourriture.

II Suivi et surveillance de la thérapie

	Valeurs initiales	En cours d'hospitalisation
CK (U/L) (Normales : 50-200)	30 072	12 181 (jour 14) 3924 (jour 26) 400 (jour 40)
AST (U/L) (Normales : < 40)	640	Demeurent au-dessus des normales
ALT (U/L) (Normales : < 40)	859	Demeurent au-dessus des normales
Créatinine sérique (µmol/L) (Normales : 45-85)	40	8-33
Albumine sérique (g/L) (Normales : 35-50)	34	29-34

Un bilan d'investigation complet est effectué afin de déterminer puis de préciser le diagnostic. Le plus important est sans aucun doute l'analyse immunologique d'un échantillon sanguin. Ce test permet de déterminer la cause de la myopathie en objectivant la présence d'un taux élevé d'anticorps anti-HMG-CoA confirmant la myopathie nécrosante secondaire à l'atorvastatine et l'absence d'anticorps anti-SRP («sterol regulated protease», une protéine endogène servant à la régulation post-traductionnelle de différentes protéines de la surface cellulaire). La présence d'anticorps anti-SRP aurait été le signe d'une maladie à étiologie auto-immune. Un électromyogramme et une biopsie musculaire permettent de confirmer la présence d'une myopathie toxique avec fibres nécrosées. D'autres tests sont effectués afin d'exclure d'autres diagnostics. Par exemple, un doppler des membres inférieurs exclut la possibilité d'une thrombose veineuse profonde. L'échocardiogramme cardiaque s'avère lui aussi normal. Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne permet d'exclure une potentielle néoplasie ainsi qu'une myopathie nécrosante paranéoplasique. Des tests de saturation nocturne en oxygène (79 %) et des gaz sanguins (pression partielle en CO₂ de 61 mmHg [rétention matinale de CO₂]) démasquent une apnée du sommeil secondaire à une faiblesse des muscles respiratoires. Les principales valeurs de laboratoire sont présentées au **tableau II** et à la **figure III**.

III Variation des créatinines kinases (CK) selon les traitements utilisés durant la convalescence de J.C.



Discussion

Les douleurs musculaires secondaires à l'usage de statines constituent un problème que l'on rencontre fréquemment dans la pratique du pharmacien. Selon l'étiologie, elles diffèrent en présentation et en gravité². La myopathie nécrosante d'origine auto-immune à anticorps anti-HMG-CoA a une présentation semblable aux myopathies avec anticorps anti-SRP et paranéoplasiques³. En effet, les patients atteints de l'une ou l'autre de ces pathologies présentent une élévation de la créatine kinase (CK) (au-delà de 3000 U/L) et une apparition soudaine des symptômes (dysphagie, faiblesse musculaire)³. Habituellement, les manifestations dans d'autres systèmes (système pulmonaire, articulations, etc.) sont absentes³.

Certains facteurs de risque favorisent les myopathies chez les patients recevant des statines et sont présentés au **tableau IV**. Il y a aussi certaines pathologies qui sont souvent associées aux myopathies nécrosantes secondaires aux statines, comme les maladies pulmonaires interstitielles, les maladies auto-immunes, les cancers et les maladies cardiovasculaires⁴. Mme J.C. ne présentait pas de facteurs de risque ni de pathologies concomitantes pouvant prédisposer à cette réaction.

IV Facteurs de risque de développer une myopathie auto-immune à anticorps anti-HMG-CoA pour les patients recevant une statine comme traitement hypolipémiant

	Facteurs de risque
Facteurs de risque non modifiables	Prise de médicaments fortement métabolisés au CYP 3A4 (amiodarone, warfarine, cyclosporine, etc.)
	Consommation excessive d'alcool
	Exercice physique intense
	Consommation excessive de jus de pamplemousse (>1 L/jour)
	Médicaments myotoxiques (bisphosphonates, antinéoplasiques, analogues de nucléosides, etc.)
Facteurs de risque modifiables	Patients de plus de 65 ans
	Dysthyroïdies
	Indice de masse corporelle faible
	Antécédents familiaux de désordres métaboliques ou musculaires
	Sexe féminin

Les myopathies auto-immunes induites par l'usage de statines se manifestent par une faiblesse musculaire symétrique et touchent la musculature proximale, en plus de provoquer une importante élévation des CK². Ce type de réaction indésirable peut survenir à n'importe quel moment à la suite de l'instauration de la statine (en moyenne après trois ans d'exposition, variant entre deux mois et 10 ans)⁵, débutant bien souvent avant l'apparition des symptômes plus incommodants pour le patient (symptômes souvent absents lorsque les CK n'ont pas encore atteint les 1000 U/L)². De plus, la présence d'anticorps anti-HMG-CoA n'a été associée qu'à la myopathie nécrosante, bien que certains patients puissent présenter une sérologie positive sans jamais avoir été exposés à une statine². Par contre, un tel résultat s'avère très pertinent pour déterminer la cause des douleurs et des faiblesses musculaires associées à une augmentation importante des CK chez des patients recevant une statine². Une étude rétrospective a aussi mis en évidence le fait que les statines stimulent la production de l'enzyme HMG-CoA réductase et seraient responsables de la longue période nécessaire à la récupération à la suite de l'arrêt du médicament (plusieurs mois dans le cas de Mme J.C.)^{4,6}. En effet, une amélioration de la force musculaire avec les corticostéroïdes est souvent notée après deux ou trois mois, mais une rémission complète sans traitement d'entretien est très rare⁴. Une caractéristique qui distingue aussi la myopathie nécrosante auto-immune est la présence d'une nécrose des fibres musculaires et d'une forte concentration de macrophages, en plus d'une surexpression des complexes majeurs d'histocompatibilité 1 aux sites touchés⁷. La prévalence de la myopathie auto-immune à anticorps anti-HMG-CoA positifs est de l'ordre de 1 cas sur 100 000².

D'autres causes possibles de douleurs musculaires sont la consommation de cocaïne, d'héroïne, d'alcool, d'antipsychotiques, d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, de la zidovudine, de la cimétidine et des fibrates⁸. Ces myopathies ne sont cependant pas médiées par un mécanisme d'origine inflammatoire ou auto-immune⁸. La présence d'anticorps anti-HMG-CoA provient quant à elle, le plus souvent, de la prise d'une statine⁸. Les jeunes patients afro-américains porteurs du gène HLA-DRB1*11 : 01 sont aussi plus à risque d'avoir cette réaction auto-immune, même sans la prise régulière de statines⁸.

Dans le cas de Mme J.C., les antécédents et les examens effectués en cours d'hospitalisation permettent de rejeter les causes d'origine non médicamenteuse. L'équipe traitante a immédiatement soupçonné l'atorvastatine. Le seul autre médicament pris par la patiente susceptible de causer la réaction est la metformine. Selon la littérature médicale, la metformine peut causer des douleurs musculaires par un mécanisme inconnu. Par contre, aucun rapport de cas dans la littérature scientifique ne fait état de myopathies nécrosantes d'origine auto-immune attribuables à l'utilisation de metformine en monothérapie. Il en va de même pour l'ibuprofène et la désoximéthasone.

L'atorvastatine est un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase que l'on retrouve fréquemment dans le profil pharmacologique des patients hospitalisés ou non.

Les cas de douleurs musculaires bénignes sont très fréquents (chez près de 20 % des patients recevant une statine)². Par ailleurs, de nouvelles données probantes ont permis de relier la sérologie positive aux anticorps anti-HMG-CoA, à la prise de statines et à la myopathie nécrosante auto-immune². L'office du contrôle pharmaceutique et alimentaire américain (Food and Drug Administration) a émis plusieurs mises en garde au sujet des myalgies et des cas de rhabdomyolyse en relation avec l'administration de statines, mais ce nouveau mécanisme expliquant la nécrose musculaire n'a toujours pas fait l'objet d'un avis public. Il existe cependant plusieurs rapports de cas dans la littérature scientifique. En effet, une méta-analyse rapporte 45 cas de myopathie avec sérologie positive aux anticorps anti-HMG-CoA⁵. Parmi ces 45 patients, 30 avaient reçu une statine (cas rapportés avec la prise de simvastatine, de pravastatine, d'atorvastatine, de lovastatine ou de fluvastatine) et étaient majoritairement âgés de plus de 50 ans⁵. De plus, la majorité des cas avaient une présentation symptomatologique très semblable à celle de Mme J.C.⁵

Imputabilité

Nous obtenons un résultat de 7 (lien de causalité « probable ») à l'aide de l'algorithme d'imputation d'une réaction indésirable à un médicament, ou algorithme de Naranjo, pour ce qui est de l'imputabilité de l'atorvastatine. En effet, il existe des rapports de cas concluants démontrant cette réaction, la patiente s'est améliorée à la suite de l'arrêt de l'atorvastatine, la réaction a été confirmée de façon objective par les anticorps et les autres causes ont toutes été écartées. Une réintroduction de cette statine n'a pas été tentée puisque cette conduite non sécuritaire était éthiquement non envisageable. En effet, la réaction était fortement à risque de se reproduire. Plusieurs points n'ont pu être testés (augmentation/diminution de la dose, comparaison avec la prise d'un placebo) pour les mêmes raisons.

La metformine, pour sa part, obtient un résultat de 1 à la suite de l'analyse grâce à l'algorithme de Naranjo. Certains cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients prenant de la metformine en association avec un fibrate ou un antipsychotique, soit des médicaments à risque de causer ce type d'effet indésirable. L'étiologie de cette dernière réaction est cependant différente de celle qu'a eue la patiente. La monographie du produit mentionne aussi la survenue de myalgies chez 7 % des patients sous metformine⁹. Par contre, avec un résultat de 1 attribué à l'aide de l'algorithme de Naranjo, l'imputabilité de la metformine est considérée comme possible, voire douteuse. La poursuite de la metformine et l'amélioration de l'état de santé de la patiente rendent peu probable son implication dans le processus pathologique.

Traitements

Des études randomisées ont démontré l'efficacité de certains traitements, tandis que d'autres demeurent controversés. La première intervention consiste à cesser

la prise de la statine, ce qui a été fait d'emblée par l'équipe traitante². Il est aussi recommandé de tenter d'atténuer la réaction immunitaire par l'ajout d'un traitement immunosuppresseur, tel que des corticostéroïdes (première ligne de traitement¹⁰), de l'azathioprine, du méthotrexate et des anticorps monoclonaux (p. ex., rituximab, éthanercept)². L'équipe traitante a tenté de diminuer l'intensité de la réaction immunitaire à l'aide de corticostéroïdes (méthylprednisolone, suivie de prednisone) et d'azathioprine, mais cette dernière a dû être cessée en raison d'une hausse anormale des enzymes hépatiques. Ceci a constitué une contre-indication temporaire pour les autres traitements immunosuppresseurs mentionnés précédemment. La dose de méthylprednisolone reçue par Mme J.C. était la dose recommandée pour induire l'immunosuppression (40 mg par jour)¹¹. Cette dose a ensuite dû être augmentée à 60 mg par jour, puisque la réponse s'est avérée partielle. Le traitement utilisé par la suite reposait sur l'administration d'IgG par voie intraveineuse. Les IgG constituent une option intéressante dans les cas de myopathies nécrosantes avec anticorps anti-HMG-CoA chez les patients symptomatiques, malgré l'utilisation d'une corticothérapie¹. Leur mécanisme d'action exact demeure inconnu, mais les chercheurs croient qu'elles pourraient interférer dans la production d'anticorps, de molécules d'adhérence endothéliales, de protéines de la cascade du complément et de cytokines inflammatoires¹⁰. La patiente a reçu 38 g d'immunoglobulines pour quatre jours (soit 2 g/kg répartis sur quatre jours) par voie intraveineuse. Cette dose est répétée toutes les trois ou quatre semaines, pour un total de trois traitements (toutes les trois semaines dans le cas de Mme J.C.). Les lignes directrices de l'American Academy of Neurology recommandent l'utilisation des immunoglobulines à raison de 2 g par kg durant deux à cinq jours en situation aiguë et de 0,4 g à 2 g par kg toutes les une à quatre semaines en traitement de maintien¹². L'équipe traitante a suivi ces recommandations et les IgG se sont avérées être un traitement efficace pour la patiente. Pour ce qui est des plasmaphérèses qu'elle a reçues, elles sont habituellement utilisées pour retirer des constituants indésirables du plasma par filtration (comme les anticorps anti-HMG-CoA et les complexes immuns dans le cas de Mme J.C.)¹². Cette pratique a démontré des bénéfices faibles à modérés selon certaines sources¹², voire aucun bénéfice selon une étude randomisée¹. Leur utilisation est donc discutable dans le cas de la patiente. En fin de compte, les consultations en physiothérapie, ergothérapie et pneumologie ainsi que les exercices de renforcement musculaire ont prouvé leur efficacité pour la réadaptation chez les patients atteints de faiblesses musculaires à la suite de ce type de réaction^{2,4}. Les interventions de l'équipe se sont avérées conformes aux recommandations, en plus d'être efficaces sur le plan clinique.

Conclusion

Bien que la survenue de myopathies auto-immunes attribuables à la prise de statines soit un effet indésirable rare, elle doit être considérée comme un diagnostic possible

lorsqu'un patient se présente avec une faiblesse et des douleurs musculaires nuisant aux activités de la vie quotidienne. La faible prévalence de ce type de réaction fait en sorte qu'il ne devrait pas être mentionné d'emblée chez tous les patients qui commencent un tel traitement. Le risque de douleurs musculaires faibles à modérées doit cependant être abordé puisque leur survenue est très fréquente. Vu l'absence d'études sur la réintroduction du médicament en cause à la suite d'une réaction auto-immune aux statines, la réintroduction de l'une d'entre elles, quelle qu'elle soit, est à proscrire. Aucun consensus ne statue sur les agents possibles pour traiter les dyslipidémies à la suite d'une myopathie nécrosante auto-immune. Dans un autre ordre d'idées, il ne faut pas écarter la possibilité d'une réaction auto-immune avec production d'anticorps anti-HMG-CoA non attribuable à la prise de statines, observée chez des patients naïfs à ces molécules. Il serait primordial d'inscrire une note au dossier pharmacologique et médical afin d'éviter une réexposition et une récurrence de la réaction. ■

Références

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

1. Tournadre A. Therapeutic strategy in inflammatory myopathies (polymyositis, dermatomyositis, overlap myositis, and immune-mediated necrotizing myopathy. *Rev Med Interne* 2014; 35 (7): 466-71.
2. **Hamann PD, Cooper RG, McHugh NJ et coll. Statin-induced necrotizing myositis - A discrete autoimmune entity within the «statin-induced myopathy spectrum». *Autoimmun Rev.* 2013; 12(12): 1177-81.**
3. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med.* 2007; 18(2): 90-100.
4. **Dimachkie M, Barohn R. Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Semin Neurol.* 2012; 32: 227-36.**
5. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS). Monographie de médicament : Metformine (Glucophage^{MD}) (monographie de l'APhC).
6. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et coll. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (3): 713-21.
7. **Fernandes GH, Zanolini E, Shinjo SK. Statin-induced autoimmune myopathy. *Mod Rheumatol* 2014; 24(5): 862-4.**
8. Allenbach Y, Benveniste O. Acquired necrotizing myopathies. *Curr Opin Neurol.* 2013; 26(5): 554-60.
9. Padala S, Thompson PD. Statins as a possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. *Atherosclerosis* 2012; 222 (1): 15-21.

10. Tournadre A, Porcherot M, Chérin P, et coll. Th1 and Th17 balance in inflammatory myopathies: interaction with dendritic cells and possible link with response to high-dose immunoglobulins. *Cytokine* 2009; 46(3): 297-301.
11. Anonyme. Methylprednisolone: Drug information. UpToDate. [En ligne. Consulté le 17 novembre 2013.] http://www.uptodate.com/contents/methylprednisolone-drug-information?source=search_result&search=solumedrol&selectedTitle=1~15
12. Nakanishi T, Suzuki N, Kuragano T et coll. Current topics in therapeutic plasmapheresis. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18(1): 41-9.



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 25 octobre 2016. Donne 4 UFC.

9. Quel signe ou symptôme permet de distinguer la présentation d'une rhabdomyolyse de celle d'une myosite nécrosante auto-immune chez les patients prenant une statine comme traitement hypolipémiant ?

- A Une myoglobulinurie
- B Une faiblesse et des douleurs musculaires
- C Les anticorps anti-HMG-CoA
- D Une élévation des enzymes de la créatine kinase (CK)

10. Quels traitements hypolipémiants est-il possible d'envisager à la suite d'un diagnostic de myosite nécrosante auto-immune possiblement induite par une statine ?

- A Une autre statine
- B Un fibraté
- C Une résine échangeuse d'ions
- D Il n'existe aucun consensus clair sur le traitement à entreprendre.



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

eCortex.ca

ÉDITRICE

Caroline Bélisle, 514 843-2569, caroline.belisle@rci.rogers.com

DIRECTRICE DE LA RÉDACTION

Caroline Baril, 514 843-2573, caroline.baril@rci.rogers.com

ÉQUIPE ÉDITORIALE

RÉDACTEUR EN CHEF

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

RÉDACTRICE EN CHEF ADJOINTE

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

DIRECTION ARTISTIQUE

Dino Peressini

CHEF D'ÉQUIPE, SERVICE DES APPLICATIONS NUMÉRIQUES

Frédéric Parenteau

CHEF DE PUPITRE WEB

Anne Hébert

INTÉGRATEUR WEB

Jonathan Favreau

COORDONNATRICE GROUPE SANTÉ

Audrey Rivest

COMITÉ DE RÉDACTION

Avez-vous entendu parler de...

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

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

À vos soins

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

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

À votre service sans ordonnance

Nancy Desmarais, B. Pharm.

Julie Martineau, B. Pharm.

Place aux questions

Noura A. Shahid, B. Pharm.

Les pages bleues

Sarah Girard, Pharm. D.

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

Pharmacovigilance

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

Retombées des pharmaciens

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

PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES

MONTRÉAL

Pauline Shanks, 514 843-2558

Nancy Dumont, 514 843-2132

TORONTO

Norman Cook, 416 764-3918

Scott Tweed, 1 800 668-8151

ÉDITRICE ADJOINTE

Pam Chodda Young, 416 764-1433

GESTIONNAIRE, PRODUCTION

Alex Gratton, 514 843-2533

COORDONNATRICE DE LA PRODUCTION

Maria Tomasino, 514 843-2147

LES ÉDITIONS ROGERS MEDIA

Steve Maich, premier vice-président
et directeur général

Derek DeCloet, vice-président contenu

Brinda Luckoo, directrice principale, Next Issue
Canada et Diffusion

Sean McCluskey, directeur principal des opérations

Garth Thomas, directeur principal,
publications professionnelles

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

Chris Johnston, directrice, planification
des affaires

Janet Smith, Éditrice exécutive, Groupe Santé

Rick Campbell, directeur des rédactions,
Groupe Santé

ABONNEMENT OU CHANGEMENT D'ADRESSE

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

Pour nous joindre :

quebecpharmacie@alldata.com

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

Dépôt légal : Bibliothèque nationale du Québec,

Bibliothèque nationale du Canada

ISSN 0826-9874.

Toutes les annonces de produits
pharmaceutiques sur ordonnance ont été
approuvées par le Conseil consultatif de
publicité pharmaceutique.

Envoi de poste – publications,
convention n° 40070230.





Québec Pharmacie

*vous remercie et
vous donne rendez-vous
pour le numéro
de novembre.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !



caroline.baril@rci.rogers.com