

QP

Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

septembre 2016 | vol. 63 | n° 5

Nouveautés dans le traitement de l'asthme



Risques associés à l'abus
de lopéramide

Helixia Toux Prospan

DRESS et terbinafine

4 UFC DE L'OPQ

eCortex.ca

Éditorial

Le temps de dire
au revoir

Place aux questions

Risques associés
à l'abus de
lopéramide ?

À votre service sans ordonnance

Place de l'Helixia
Toux Prospan^{MD} dans
le soulagement
de la toux

Les pages bleues

Nouveautés
dans le traitement
de l'asthme



Pharmacovigilance

DRESS lié
à la terbinafine

QUESTIONS DE



répondez sur
eCortex



Le temps pour moi de dire au revoir

Durant toute ma vie de pharmacien, j'ai eu l'occasion d'entendre toutes sortes d'histoires, et j'ai aussi eu l'occasion de raconter des histoires de pilules. Le pharmacien est en fait une sorte de philosophe de la pilule, un conteur reconnu.

Certes pas comme un Fred Pellerin ou un Jacques Ferron dont les contes sont axés sur l'histoire d'un village ou d'un pays incertain, mais comme un pharmacien qui aime se rappeler le passé (adhésion) et le présent (conseils), et qui aime bien aussi cerner le futur (innocuité, efficacité). Les contes du pharmacien sont toujours centrés sur son lectorat (sa clientèle).

Je n'hésite pas un seul moment à dire, donc, que le pharmacien est un *conteur* de pilules, et pas un compteur de pilules comme certains osent le penser. Dans ce contexte, mon recueil de contes est, vous le pensez bien, *Québec Pharmacie*.

Québec Pharmacie est pour moi un grand livre de contes. Des auteurs différents participent au recueil de contes à chaque publication, et le rédacteur en chef ou le rédacteur en chef adjoint a l'occasion d'écrire un petit mot d'introduction, toujours sur l'actualité de notre profession. Depuis plus de 60 ans, *Québec Pharmacie* a certainement été une grande œuvre, qui a marqué notre profession et qui va continuer à le faire. Au fil des ans, beaucoup de pharmaciens ont contribué à faire de cette revue de formation continue une balise solide dans notre vie professionnelle. Bien sûr qu'il y a d'autres références, mais *Québec Pharmacie* est unique. Les contes de *Québec Pharmacie* sont mêmes teintés d'un certain imaginaire. Après tout, quel autre périodique peut se vanter de nous amener dans des pages bleues !

Durant son histoire, *Québec Pharmacie* a subi plusieurs transformations, et on en est maintenant au format numérique. Les auteurs et artisans de *Québec Pharmacie* continuent d'œuvrer à un grand conte.

Maintenant est venu pour moi le temps de passer la plume, de céder les pages blanches à d'autres conteurs. J'ai eu beaucoup de plaisir durant 16 années. J'ai eu le bonheur de lire en primeur des textes vraiment intéressants, et je me sentais privilégié d'avoir cette chance. Imaginez que j'étais détenteur d'un secret avant tout le monde ! Je souhaite maintenant tous les plaisirs à la pharmacienne Céline Léveillé-Imbeault, qui devient rédactrice en chef de *Québec Pharmacie* à compter du prochain numéro.

J'aimerais saluer tous les pharmaciens et tous les artisans qui ont contribué à cette importante publication depuis sa fondation. Sans ses « conteurs », c'est-à-dire les auteurs, sans son précieux comité de rédaction et les pharmaciens très engagés qui en font partie, sans vous, chers lecteurs, sans l'équipe de Rogers Media et sans toute la communauté des pharmaciens du Québec, *Québec Pharmacie* ne vivrait pas. Merci !

Je nous souhaite encore de beaux contes pendant longtemps. ■

Salutations cordiales,

Jean François

Suivez le rythme de l'actualité



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

Abonnez-vous dès maintenant
ProfessionSanté.ca

Texte rédigé par **Pierre-André Dubé**, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox., pharmacien-toxicologue, Institut national de santé publique du Québec et CHU de Québec – Université Laval; chargé d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval; clinicien associé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

Révision : Sophie Gosselin, M.D., CSPQ, FRCPC, FAACT, urgentologue-toxicologue, Centre universitaire de santé McGill; consultante en toxicologie médicale, Centre antipoison du Québec et Poison & Drug information Service de l'Alberta.

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

Texte original soumis le 18 août 2016.

Texte final remis le 23 août 2016.

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

Responsable de cette chronique :



Sandra Bélanger, B. Pharm.



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

Quels sont les risques associés à l'abus ou au mésusage du lopéramide ?

Le lopéramide est un antidiarrhéique oral accessible en vente libre et classé en annexe III. On le retrouve comme ingrédient actif dans 18 produits différents à la dose unitaire de 2 mg. Les formats d'emballage varient entre 6 et 120 unités posologiques. Au Canada, le lopéramide est indiqué en tant que traitement adjuvant de la



Objectifs d'apprentissage

1. Identifier les patients à risque d'abus ou de mésusage du lopéramide.
2. Expliquer les risques de toxicité cardiaque associés à la consommation régulière de doses élevées de lopéramide.



Cas clinique
1/2
(Présentation
du patient)

Julien, un jeune homme que vous connaissez très bien pour son suivi de traitement de substitution à la méthadone pour des troubles liés à l'usage d'héroïne, achète fréquemment plusieurs gros formats de lopéramide. Pourrait-il en abuser ? Devriez-vous refuser de lui en vendre ?

réhydratation pour le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë non spécifique, pour la diarrhée chronique associée aux maladies inflammatoires de l'intestin, ainsi que pour réduire le volume des selles à la suite d'une iléostomie, d'une colostomie ou d'un autre type de résection intestinale¹. Hors des indications officielles, il est enfin utilisé pour le traitement de la diarrhée associée au cancer ou à la diarrhée tardive associée à l'administration d'irinotécan². Le lopéramide a longtemps eu la réputation d'avoir un faible potentiel d'abus et de toxicité systémique. Étonnamment, il est parfois appelé la « méthadone des pauvres » par certains consommateurs³. En effet, on rapporte que des pharmacies américaines vendent des bouteilles contenant 400 comprimés de lopéramide pour la modique somme de 7,59 \$US⁴. En juin 2016, la Food and Drug Administration américaine (FDA) a émis une mise en garde concernant de graves problèmes cardiaques associés à des doses élevées de lopéramide⁵.

Pharmacologie

Le lopéramide se lie aux récepteurs opioïdes des muscles intestinaux, prévenant ainsi la libération d'acétylcholine et de prostaglandines, ce qui inhibe le péristaltisme et prolonge le temps de transit, réduit le volume fécal, augmente la viscosité des selles et diminue la perte de liquide et d'électrolytes². De plus, il aurait une activité antisécrétoire et augmenterait le tonus du sphincter anal^{1,2}. Malgré son absorption intestinale, la biodisponibilité systémique du lopéramide est très faible, soit environ 0,3 %. Ceci est dû à son important effet de premier passage. Il serait un substrat de la glycoprotéine P, en plus d'être métabolisé dans le foie par le CYP3A4 et le CYP2C8 avant d'être éliminé avec la bile. Son élimination se fait donc surtout par les selles, avec une demi-vie d'environ 9 à 14 heures^{1,2}. Toutefois, pour les doses supérieures à 16 mg, la demi-vie serait prolongée parfois jusqu'à 41 heures⁵.

Abus et mésusage du lopéramide

De 2009 à 2014, on observe une augmentation des appels aux centres antipoison américains à la suite d'une ingestion volontaire de lopéramide^{6,7}. En effet, 9,1 % des appels reçus en 2009 pour des intoxications probables par le lopéramide seul provenaient d'ingestions volontaires, comparativement à 21,4 % en 2014. Pourquoi le lopéramide serait-il volontairement consommé en grande quantité ?

Une étude réalisée entre 2005 et 2011 sur des données provenant d'un site de blogueurs rapporte son utilisation non médicale³. Dans la majorité des messages, les discussions portaient sur le lopéramide en tant qu'autotraitement d'un large éventail de symptômes de sevrage aux opioïdes et sur son potentiel à traverser la barrière hémato-encéphalique pour produire des effets euphorisants ou analgésiques. Les doses rapportées variaient entre 70 et 100 mg par jour, parfois même jusqu'à 200 mg. Les effets indésirables les plus fréquemment mentionnés étaient la constipation, la déshydratation et d'autres types de malaises gastro-intestinaux. Certaines personnes signalaient de légers symptômes de sevrage à l'arrêt du lopéramide lorsqu'elles l'avaient utilisé pendant une longue période de temps. Un autre cas de dépendance a également été rapporté chez un jeune homme qui ingérait jusqu'à 800 mg de lopéramide par jour, et était incapable de diminuer ses doses sans ressentir des symptômes de sevrage aux opioïdes⁸.

Plusieurs cas de dysrythmies ventriculaires et de torsades de pointes (TdP) allant parfois jusqu'au décès ont récemment été rapportés dans la littérature scientifique⁹⁻¹⁶ et d'autres, par la FDA⁵. Voici quelques exemples.

Un homme de 26 ans ayant des antécédents d'abus d'opioïdes se présente aux services d'urgence avec des syncopes récurrentes suivant l'ingestion depuis quelques mois de fortes doses de lopéramide¹². À son arrivée, il manifeste une TdP qui nécessite une cardioversion électrique. Un électrocardiogramme (ECG) montre la présence d'un rythme sinusal avec une prolongation marquée de l'intervalle QTc de plus de 700 ms. Son historique permet de noter la présence d'une constipation importante et l'absence de mouvements intestinaux depuis les sept derniers jours. Cet homme ingérait quotidiennement 100 à 250 mg de lopéramide avec 400 mg de cimétidine, et ce, afin de provoquer une sensation d'euphorie comparable à l'abus d'opioïdes. Il avait obtenu cette recette sur un site Web destiné aux toxicomanes.

Un homme de 26 ans aux antécédents d'abus d'héroïne se présente aux services d'urgence avec un épisode de syncope¹¹. Ses signes vitaux sont normaux, mais il devient léthargique avec, entre autres, un myosis symétrique bilatéral et une absence de bruits intestinaux. Rapidement, il présente un essoufflement, de la diaphorèse et une tachycardie ventriculaire soutenue, avec un rythme ventriculaire de 220 bpm, puis deux courts épisodes de TdP qui progressent vers une tachycardie ventriculaire sans pouls. Après plusieurs traitements, ce patient reste hémodynamiquement stable et est transféré vers un établissement de réadaptation après huit jours d'hospitalisation. Il avait lu sur un blogue que des doses élevées de lopéramide peuvent donner le même effet de « high » que l'héroïne. Le jour de l'admission, il aurait ingéré jusqu'à 192 mg de lopéramide.



Cas clinique
2/2
(Résolution)

Vous demandez à rencontrer Julien en privé dans le cabinet de consultation. Vous apprenez qu'il consomme 80 mg de lopéramide par jour depuis deux mois pour maîtriser ses symptômes de sevrage. Vous l'avisez des risques de cardiotoxicité et vous lui proposez vos services afin d'obtenir l'aide nécessaire pour effectuer un sevrage des drogues et du lopéramide de façon sécuritaire et optimale.

Une femme de 48 ans avec une histoire d'abus d'alcool et de benzodiazépines se présente à l'urgence avec de la somnolence, de la faiblesse et des difficultés d'élocution¹⁴. Elle prenait 40 à 160 mg de lopéramide par jour en concomitance avec du clonazépam et du whisky, et ce, depuis plusieurs semaines. L'ECG montre un élargissement du complexe QRS (164 ms) et un intervalle QT prolongé (582 ms). Les analyses toxicologiques montrent une concentration plasmatique de lopéramide de 210 ng/mL. Les auteurs émettent l'hypothèse que le lopéramide pourrait bloquer les canaux potassiques cardiaques, ainsi que les canaux sodiques, respectivement responsables de l'élargissement du complexe QRS et de la prolongation de l'intervalle QT.

Deux cas mortels liés à l'abus de lopéramide et à des concentrations sanguines élevées ont été rapportés¹⁵. Le premier concerne un homme de 24 ans retrouvé sans pouls et apnéique à son domicile. Les ambulanciers ont trouvé six boîtes vides de lopéramide sur les lieux. Les manœuvres de réanimation ainsi que l'administration de naloxone ont échoué. Une autopsie a révélé une concentration sanguine de lopéramide de 77 ng/mL (thérapeutique entre 0,24 et 1,37 ng/mL). On découvrira plus tard que le jeune homme prenait du lopéramide pour traiter ses symptômes de sevrage aux opioïdes et qu'il était sous traitement de buprénorphine. Le deuxième cas concerne un homme de 39 ans qui s'est effondré soudainement à la maison. À l'arrivée des ambulanciers, l'homme était en asystolie et les manœuvres de réanimation ont échoué. Sa famille a rapporté une histoire de dépendance aux opioïdes. Il avait été traité avec succès pendant plusieurs années par de la buprénorphine, mais il avait cessé son traitement trois ans auparavant. Dès lors, il s'autotraitait avec du lopéramide. Une autopsie a révélé la présence d'une cardiomégalie et d'un œdème pulmonaire importants. La concentration sanguine de lopéramide était de 140 ng/mL.

De son côté, la FDA rapporte 48 cas de toxicité cardiaque⁵. Lorsque rapportée, la dose quotidienne moyenne était de 197 mg (IC: 1-1600 mg).

Conclusion

Les pharmaciens devraient penser au lopéramide comme à une cause possible d'événements cardiaques inexpliqués, y compris la prolongation de l'intervalle QT, les torsades de pointes ou d'autres dysrythmies ventriculaires, les syncopes récurrentes et un arrêt cardiaque. Dans certains rapports de cas, les événements n'avaient pas été

attribués au lopéramide, ce qui avait retardé l'administration de traitements adéquats. Le pharmacien devrait donc s'assurer d'aviser l'équipe traitante, en particulier lorsqu'il reçoit l'appel d'un professionnel en milieu hospitalier qui effectue le bilan comparatif des médicaments.

Le lopéramide ne fait pas partie des substances recherchées lors du dépistage des drogues dans l'urine en milieu hospitalier, ni dans les criblages du Laboratoire de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec. Par conséquent, le nombre de cas rapportés est probablement sous-estimé. Un professionnel qui suspecte une toxicité systémique au lopéramide devrait demander spécifiquement un dosage sanguin au Laboratoire de toxicologie pour confirmer le diagnostic.

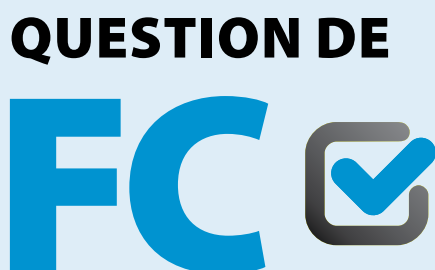
Le pharmacien communautaire qui s'aperçoit qu'un patient achète de façon excessive du lopéramide devrait l'aviser des risques associés et le diriger vers une ressource locale spécialisée dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. Refuser la vente de lopéramide à son patient serait potentiellement une erreur et pourrait causer un sevrage. En revanche, limiter les quantités vendues à chaque fois pourrait être une option sécuritaire afin d'éviter les surdoses. À la suite d'un refus, le patient pourrait perdre confiance en vous et se tourner vers d'autres pharmacies pour s'approvisionner. Par conséquent, son problème ne serait pas réglé. Le pharmacien devrait plutôt avoir une approche de réduction des méfaits. L'important est de garder ou de rapprocher le patient du système de santé, et non de l'en éloigner. Le pharmacien devrait donc créer un dossier-patient (si non existant) et y inscrire les quantités servies, consigner ses interventions, valider les interactions médicamenteuses et effectuer un suivi plus étroit. ■

Références

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

1. Association des pharmaciens du Canada. *e-CPS : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques en ligne* [Internet]; [Cité le 5 août 2016.] Disponible: <https://www.e-therapeutics.ca>
2. Lexi-Drugs. *Loperamide* [Internet]. Lexicomp Online. [Cité le 6 août 2016.] Disponible: <http://online.lexi.com>
3. **Daniulaityte R, Carlson R, Falck R, Cameron D, Perera S, Chen L, et coll. "I just wanted to tell you that loperamide WILL WORK": A web-based study of extra-medical use of loperamide. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 130(1-3): 241-4.**
4. Gussow L. *Toxicology Rounds: Opioid Abusers Using Loperamide to Get High or Alleviate Withdrawal, with Fatal Consequences. Emergency Medicine News.* 2016 Jul; 38(7): 8.
5. **FDA. Drug Safety and Availability – FDA Drug Safety Communication: FDA warns about serious heart problems with high doses of the antidiarrheal medicine loperamide (Imodium), including from abuse and misuse** [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; Juillet 2016 [Cité le 7 août 2016.] Disponible: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM505108.pdf>
6. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2010; 48(10): 979-1178.

7. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol.* 2015; 53(10): 962-1147.
8. MacDonald R, Heiner J, Villarreal J, Strote J. Loperamide dependence and abuse. *BMJ Case Rep.* [Internet] 2015 May 2; 2015. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2015-209705>
9. O'Connell CW, Schricker AA, Schneir AB, Metushi IG, Birgersdotter-Green U, Minns AB. High-dose loperamide abuse-associated ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm Case Reports.* 2016; 2(3): 232-6.
10. Van Tuyl JS, Brock G, Campbell KB, Al-Khatib SM. Torsades de Pointes Secondary to Excessive Loperamide Use. *J Pharm Pharmacol.* 2016; 4: 322-7.
11. Mukarram O, Hindi Y, Catalasan G, Ward J. Loperamide Induced Torsades de Pointes: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Med.* 2016; 2016: 4061980.
12. Marzec LN, Katz DF, Peterson PN, Thompson LE, Haigney MC, Krantz MJ. Torsade de Pointes Associated with High-dose Loperamide Ingestion. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management* 2015; 6: 1897-9.
13. Lasoff DR, Schneir A. Ventricular Dysrhythmias from Loperamide Misuse. *J Emerg Med.* 2016; 50(3): 508-9.
14. Wightman RS, Hoffman RS, Howland MA, Rice B, Biary R, Lugassy D. Not your regular high: Cardiac dysrhythmias caused by loperamide. *Clin Toxicol.* 2016; 54(5): 454-8.
15. Eggleston W, Clark KH, Marraffa JM. Loperamide Abuse Associated With Cardiac Dysrhythmia and Death. *Ann Emerg Med.* [Internet] 26 avril 2016; Disponible: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.03.047>
16. Marraffa JM, Holland MG, Sullivan RW, Morgan BW, Oakes JA, Wiegand TJ, et coll. Cardiac conduction disturbance after loperamide abuse. *Clin Toxicol.* 2014; 52: 952-7.



eCortex.ca

Répondez à cette question en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 4 septembre 2017. Donne 4 UFC.

1. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A. Les inhibiteurs de la glycoprotéine P peuvent diminuer la biodisponibilité du lopéramide et, conséquemment, son risque de toxicité.
- B. Lors d'un abus ou d'un mésusage de lopéramide, les doses typiques varient entre 70 et 200 mg par jour.
- C. Des épisodes de tachycardies ventriculaires et de torsades de pointes ont été associés à l'ingestion de doses élevées de lopéramide. Le mécanisme le plus probable est le blocage des canaux potassiques cardiaques, ainsi que des canaux sodiques.
- D. Les personnes connues pour des troubles liés à l'abus ou au mésusage d'opioïdes semblent être une population vulnérable à l'abus de lopéramide.
- E. Le lopéramide ne fait pas partie des analyses toxicologiques de routine, ce qui pourrait mener à une sous-estimation du nombre de cas d'abus ou de décès rapportés par les professionnels de la santé.

Texte rédigé par **Geneviève Arcoragi**, étudiante en 3^e année de pharmacie, Université Laval.

Révision : Julie Martineau, B. Pharm., DESS en soins pharmaceutiques communautaires,
et Nancy Desmarais, B. Pharm., DESS en soins pharmaceutiques communautaires.

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

Texte soumis le 5 février 2016.

Texte final remis le 26 juillet 2016.

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

Responsables de cette chronique :



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



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

La place de l'Helixia Toux Prospan^{MD} dans le soulagement de la toux

Petit retour sur la toux

La toux est un réflexe normal du corps qui est déclenchée par des récepteurs présents dans les voies aériennes inférieures. Son rôle principal est de protéger les voies aériennes de toutes substances en permettant l'évacuation de particules. Ainsi, il s'avère nécessaire de définir le type de toux et d'en déterminer la cause probable avant de recommander un produit pour la soulager¹.

Objectifs d'apprentissage

QUESTIONS DE



1. Connaître les causes possibles de la toux et les divers types de toux.

2. Connaître les caractéristiques du sirop contre la toux Helixia^{MD} et les particularités liées à son utilisation.

3. Revoir brièvement les différents produits contre la toux en vente libre par rapport au sirop Helixia.



**Cas clinique
1/2
(Présentation
de la patiente)**

Mme CP, 32 ans, se présente au comptoir du laboratoire pour se procurer un sirop contre la toux. Elle sait qu'elle doit éviter certains sirops compte tenu de sa médication, mais elle ne se rappelle pas lesquels. Elle a un rhume qui dure depuis quatre jours, accompagné d'une toux. En discutant avec elle, vous apprenez qu'elle a beaucoup de sécrétions dans la gorge. En regardant son dossier, vous remarquez qu'elle prend du Paxil^{MD} 20 mg die. Outre un trouble d'anxiété bien contrôlé, elle ne prend pas d'autres médicaments et n'a pas d'autres problèmes de santé particuliers. La patiente mentionne qu'elle aimerait aussi avoir un produit qu'elle pourra donner à son fils.

Causes possibles

La toux peut être liée à plusieurs maladies. La plupart du temps, une toux est observée lors d'une infection des voies respiratoires, soit virale ou bactérienne^{1,2}.

Lors d'infections des voies respiratoires, la descente des sécrétions des voies aériennes vers les branches activer des récepteurs, ce qui entraîne la contraction des muscles bronchiques, diminue le diamètre des bronches et augmente la production de mucus. Puis les récepteurs des voies aériennes détectent le mucus dans les bronches et activent le centre de la toux du système nerveux central dans le but d'évacuer le mucus³.

Outre les infections des voies respiratoires, la toux peut être due à la détérioration d'une affection, telle que l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Elle peut aussi être causée par des allergènes, un reflux gastro-œsophagien, de l'insuffisance cardiaque, ainsi que par certains médicaments, dont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Ainsi, il s'avère primordial de bien questionner le patient afin de déterminer la cause probable de la toux avant de recommander un traitement en vente libre ou de diriger le patient vers des ressources médicales².

Types de toux

La toux peut se présenter sous différentes formes. Tout d'abord, il est possible de caractériser la toux selon qu'elle est sèche ou productive. La toux sèche est une toux exempte de sécrétions qui s'accompagne souvent de douleurs ou d'une irritation des voies respiratoires. La toux productive est une toux accompagnée de sécrétions. Selon le type de toux que présente le patient, le produit suggéré ne sera pas le même. En effet, une toux sèche irritante peut être soulagée avec un antitussif, tandis qu'on évite les antitussifs lorsque la toux est productive, puisqu'on ne veut pas empêcher l'évacuation des sécrétions. On préfère donc les produits expectorants ainsi qu'une bonne hydratation dans ce dernier cas².

Lorsqu'un patient se présente avec une toux, il est nécessaire de se renseigner sur le moment d'apparition. On qualifie la toux d'« aiguë » lorsqu'elle dure depuis moins de trois semaines. Si la toux perdure au-delà de trois semaines, on parle plutôt d'une toux « subaiguë », tandis qu'on qualifie une toux de « chronique » lorsqu'elle persiste plus de huit semaines^{1,4}. Lorsque la toux est présente depuis trois semaines et plus, il est nécessaire de consulter un médecin.

Une toux aiguë est la plupart du temps due à une infection des voies respiratoires. La toux chronique, quant à elle, peut être causée par un écoulement nasal postérieur, une non-maîtrise de l'asthme, une maladie pulmonaire obstructive chronique, le reflux gastro-œsophagien, le tabagisme et, dans les cas plus sérieux, par une bronchiectasie ou un cancer des poumons^{2,4}.

Mesures non pharmacologiques

Lors d'une toux causée par un rhume, certaines mesures non pharmacologiques peuvent être suggérées. En premier lieu, il est important de recommander au patient de boire beaucoup de liquide³. Cela permet d'apaiser l'irritation et de liquéfier les sécrétions, donc de les expectorer plus facilement.

Par ailleurs, l'utilisation d'un humidificateur apporte le même avantage². L'utilisation d'un humidificateur à air froid ou chaud a la même efficacité en termes d'humidité. Toutefois, il est important de faire un entretien quotidien de l'humidificateur pour éviter la prolifération bactérienne.

Le nettoyage des sinus avec une solution saline, telle que Hydrasense^{MD} ou Sinusrinse^{MD}, peut aussi aider à diminuer l'écoulement nasal postérieur et, par conséquent, l'irritation des voies respiratoires, ce qui calme la toux⁴.

Enfin, il est possible d'utiliser du miel pour adoucir et calmer l'irritation de la gorge. Par contre, il n'est pas recommandé chez un enfant de moins d'un an et chez les immuno-supprimés en raison du risque de botulisme, ainsi que chez les diabétiques².

Présentation du produit Helixia (NPN : 80024460)

Le sirop Helixia Toux Prospan est fait à partir d'un extrait de feuilles de lierre séchées, qu'on nomme *Hedera helix L.* Ce produit de santé naturel, homologué par Santé Canada en mars 2011, est présent sur les tablettes des pharmacies depuis quelques années seulement au Québec, mais on le trouve dans une multitude de pays depuis des décennies⁵. Il est disponible sous forme de sirop pour adolescents et adultes (7 mg/mL) et pour enfants (7 mg/mL) ou encore de sachets unidoses (5 mL, soit 35 mg).

Mécanisme d'action

L'extrait de feuilles de lierre est un ingrédient naturel qui contient des saponines, dont l'alpha-hédérine qui a démontré *in vitro* une action indirecte sur les récepteurs β_2 -adrénergiques, ce qui procurerait théoriquement un effet mucolytique et bronchorelaxant⁶.

L'alpha-hédérine diminuerait l'internalisation des récepteurs β_2 -adrénergiques dans la membrane cellulaire et permettrait ainsi d'augmenter la production de surfactant alvéolaire, ce qui contribuerait à liquéfier les sécrétions et faciliterait leur élimination. De plus, la diminution de l'internalisation des récepteurs favoriserait la disponibilité de plus de récepteurs pour lier l'adrénaline, ce qui aiderait à relaxer les muscles lisses bronchiques. L'extrait de feuilles de lierre contiendrait d'autres saponines qui auraient un effet anti-inflammatoire sur les bronches^{6,8}.

Efficacité

Les expérimentations *in vitro* démontrent le mécanisme théorique de l'extrait de feuilles de lierre, mais il est toutefois impossible de conclure à une efficacité significative en se basant seulement sur ce mécanisme d'action. Il faut aussi prendre en considération que ces expériences ont été réalisées avec des concentrations d'*Hedera helix L.* 25 fois supérieures à celles qui atteignent les poumons lors de l'utilisation d'un produit à base de feuilles de lierre^{6,7}.

La majorité des études susceptibles de démontrer l'efficacité de *Hedera helix L.* sont réalisées par le fabricant lui-même¹⁹. Il s'agit de petites études ou d'études associant l'Helixia à d'autres médicaments. Une seule étude compare l'efficacité du Prospan à celle d'un placebo. Toutefois, la présente étude a été réalisée sur 24 enfants asthmatiques de 4 à 12 ans. Elle a été en mesure de démontrer une efficacité supérieure du sirop à base de feuilles de lierre pour diminuer la résistance des voies respiratoires chez ces enfants asthmatiques ($p = 0,04$)⁹. Par contre, l'efficacité du *Hedera helix L.* pour diminuer la toux chez toutes les populations reste à démontrer.

Indication

En se basant sur le mécanisme d'action des composants de la feuille de lierre, le sirop Helixia pourrait être utilisé pour soulager une toux grasse à la suite d'une infection des voies respiratoires¹⁰. De plus, selon certaines études, ce produit serait aussi efficace pour diminuer les sécrétions chez les personnes souffrant de maladies respiratoires chroniques, telles que l'asthme, la bronchite chronique et la maladie pulmonaire obstructive chronique¹¹. En effet, selon une étude effectuée chez environ 10 000 patients présentant des maladies respiratoires, l'utilisation d'un sirop à base d'*Hedera helix* pendant sept jours aurait aidé à améliorer la toux, les expectorations et la dyspnée. Par contre, il

I Doses recommandées d'Helixia en fonction de l'âge et/ou du poids de l'enfant¹⁰

< 1 an 3,4 kg (7,5 Lbs) ou plus	2,5 mL 2 fois par jour pendant 7 jours*
1 à 5 ans 12 kg (26,5 Lbs) ou plus	2,5 mL 2 fois par jour pendant au moins 7 jours, maximum 14 jours*
6 à 11 ans	5 mL 3 fois par jour pendant au moins 7 jours, maximum 14 jours*
12 ans et plus	5 mL 3 fois par jour pendant au moins 7 jours, maximum 4 semaines*

* Après ce délai, recommandez au patient de consulter s'il n'y a aucune amélioration des symptômes.

est important de mentionner que 60 % de ces patients avaient une medication concomitante, telle que des antipyrétiques, des AINS et des antihistamiques, et que des antibiotiques étaient donnés chez environ 40 % des sujets¹². Ainsi, l'efficacité de l'extrait de lierre pour traiter les exacerbations des maladies respiratoires ne peut pas être établie, mais il serait sécuritaire chez ce groupe de personnes. Toutefois, si une exacerbation de la maladie respiratoire est suspectée, une consultation médicale est recommandée.

La dose recommandée varie en fonction de l'âge et/ou du poids chez les enfants (voir **tableau I**). La monographie du sirop Helixia recommande une utilisation régulière durant au moins sept jours, puisque les études ont été réalisées de cette façon et pendant un maximum de quatre semaines. Ainsi, il est impossible de savoir si une utilisation au besoin peut être efficace ou si plusieurs doses doivent être prises avant d'obtenir un effet maximal¹³.

Effets indésirables

Le sirop Helixia est très bien toléré et comporte peu d'effets indésirables. Les différentes études portant sur l'utilisation de ce sirop chez les enfants et chez les adultes

II Signaux d'alarme²

- Difficulté respiratoire et dyspnée
- Douleurs à la poitrine
- Sécrétions purulentes
- Mal de gorge important avec difficulté à déglutir
- Toux d'une durée de plus de trois semaines
- Toux accompagnée de fièvre de plus de 40,5 °C ou qui dure depuis plus de 3 jours
- Toux si importante qu'elle est accompagnée de vomissements
- Enfant de moins de six mois
- Patient MPOC, asthmatique ou insuffisant cardiaque si la toux est possiblement due à la détérioration de l'état de santé
- Perte de poids (suggère la présence d'un cancer)



Cas clinique 2/2

Après avoir questionné Mme CP sur la présence de signaux d'alarme, vous lui recommandez d'utiliser le sirop Helixia et lui expliquez qu'il aidera à déloger les sécrétions et calmera ainsi sa toux. Vous la rassurez quant aux interactions avec ses médicaments et lui rappelez qu'elle doit éviter les sirops antitussifs contenant du DM. Vous lui expliquez qu'elle devra consulter si ses symptômes ne s'améliorent pas ou progressent dans les semaines suivantes. De plus, vous lui conseillez de maintenir une bonne hydratation et de se nettoyer le nez avec une solution saline. Enfin, vous lui mentionnez qu'elle peut donner ce sirop à son garçon, mais que la dose variera en fonction de son âge et de son poids.

montrent qu'un faible taux d'effets indésirables a été rapporté. La majorité de ces effets sont de type digestif, dont des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et de la diarrhée. Des réactions allergiques à la feuille de lierre ont également été observées dans certaines études, mais à des taux aussi bas que 0,1 %¹⁴.

Innocuité

Plusieurs études démontrent qu'il est sécuritaire d'utiliser le sirop Helixia chez les enfants de tout âge. Par contre, il est mentionné dans la monographie que les enfants de moins d'un an doivent être vus par un professionnel de la santé avant de l'utiliser¹. Toutefois, bien que l'innocuité de l'extrait de feuilles de lierre ait été démontrée, il est nécessaire d'être attentif aux signaux d'alarme et de déterminer la cause probable de la toux avant de conseiller un produit pour les nourrissons (voir **tableau II**).

Le sirop Helixia peut convenir aux personnes diabétiques, car il ne contient pas de sucrose, mais plutôt du sorbitol, un sucre qui n'est pas absorbé¹⁰. Pour ce qui est des femmes enceintes ou qui allaitent, aucune étude n'a été réalisée sur l'innocuité de ce sirop^{6,10}. Ainsi, compte tenu de l'absence de données, il s'avère prudent d'éviter l'utilisation de ce produit durant la grossesse et l'allaitement.

Bien que plusieurs études montrent une efficacité de l'Helixia dans les maladies respiratoires chroniques, aucune d'entre elles n'a confirmé l'innocuité de son utilisation durant plus de quatre semaines^{6,9}. Même si les études démontrent une efficacité chez cette population, aucune ne statue en faveur de l'Helixia dans le traitement des troubles respiratoires chroniques. L'Helixia pourrait aider à diminuer les symptômes d'exacerba-



Conseils aux patients

Conseils aux patients

- Bien agiter la bouteille avant utilisation
- Garder une bonne hydratation en buvant beaucoup d'eau
- Utiliser une solution saline pour déloger les sécrétions nasales
- Si le problème persiste ou s'aggrave, consulter un médecin
- Jeter la bouteille trois mois après l'ouverture¹⁰.

tion, mais l'utilisation de la pharmacothérapie usuelle (antibiotiques, corticostéroïdes et inhalateurs) ne doit pas être mise de côté (voir **Conseils aux patients**).

Interactions

Selon les études effectuées sur l'extrait de feuilles de lierre, il n'y aurait pas d'interactions significatives aux doses devant être utilisées. Une seule a par contre rapporté la diminution de la tolérabilité de l'Helixia avec l'utilisation concomitante d'agents pour le traitement de l'asthme et des maladies respiratoires, sans toutefois indiquer des effets secondaires graves¹². Toutefois, ce phénomène n'est pas plus amplement expliqué, par conséquent, il est impossible d'avoir une description plus précise des effets indésirables observés et de définir le lien avec un agent spécifique.

Dans certaines études effectuées *in vivo* chez des souris, une inhibition de certaines enzymes du CYP P450 a été observée. Cela est toutefois considéré comme non significatif, puisque la dose utilisée chez ces souris était 25 fois supérieure aux doses utilisées chez les humains⁶. Des études supplémentaires seront nécessaires pour confirmer l'absence d'interactions.

Aperçu des autres produits contre la toux

On trouve sur les tablettes des pharmacies plusieurs autres produits contre la toux : sirops antitussifs à base de dextrométhorphan (DM), de chlrophédianol (Ulonge) et de codéine (en annexe 2). Y figure aussi un autre ingrédient expectorant, la guaïfénésine.

Antitussifs

Les antitussifs sont utilisés pour une toux sèche. Ils agissent directement au niveau du système nerveux central afin d'inhiber le centre de la toux.

Le dextrométhorphan (DM) est un analogue de la codéine qui diminue la sensibilité des récepteurs de la toux, ce qui permet une diminution de la transmission de l'influx nerveux en agissant comme dépresseur au centre de la toux. Son effet antitussif est comparable à celui de la codéine sans toutefois produire les effets indésirables communs des opioïdes. Par contre, le sirop DM a plusieurs interactions avec les médicaments passant par le CYP 2D6; par conséquent, il ne peut pas être recommandé à tous³.

Pour ce qui est de la codéine, l'effet antitussif est aussi le résultat de l'inhibition directe du centre de la toux au niveau de la médulla. Par contre, en utilisant ce médicament, il est possible de noter plusieurs effets indésirables, tels que nausées, vomissements, étourdissements, somnolence et constipation^{15,16}. De plus, un avis de Santé Canada paru en 2013 recommande d'éviter l'usage de la codéine chez les enfants de moins de 12 ans en

raison des risques d'effets indésirables importants dus au fait que la codéine se métabolise en morphine plus rapidement chez les métaboliseurs ultrarapides²⁰.

Un autre agent opioïde utilisé comme antitussif est l'hydrocodone (Hycodan^{MD}), mais il n'est disponible que sur ordonnance. Son effet antitussif est supérieur à celui de la codéine, mais il est plus sédatif à dose équivalente¹⁶.

On trouve enfin en vente libre le sirop Ulone, dont l'ingrédient actif est le chlorhydrate de chlrophédianol. Son action antitussive débute plus lentement, mais son effet dure plus longtemps. On utilise principalement ce médicament lorsqu'on veut éviter les interactions, mais il est plus coûteux et a fait l'objet de peu d'études. Le chlrophédianol est bien toléré, mais il peut toutefois causer des effets anticholinergiques. Par ailleurs, les données sont insuffisantes pour établir son innocuité durant la grossesse et l'allaitement, et il n'y a malheureusement pas de dosage disponible selon le poids pour les enfants¹⁷.

Il est important de se rappeler que les sirops antitussifs ne peuvent pas être utilisés chez tous les patients. En effet, leur utilisation inadéquate chez les personnes présentant une maladie respiratoire, telle que l'asthme ou la MPOC, peut entraîner une aggravation de l'état de santé et camoufler certains symptômes d'exacerbation. En empêchant le patient de tousser, les sécrétions ne peuvent pas être évacuées, elles peuvent devenir plus épaisses et ainsi contribuer à détériorer son état de santé¹⁶.

Expectorants

Les expectorants sont utilisés pour aider à éliminer des sécrétions lorsque la toux est productive. En plus du sirop Helixia présenté ci-haut, on trouve aussi la guaïfénésine, dont l'efficacité et le mécanisme restent incertains. Il semblerait que la guaïfénésine agisse en produisant une irritation de la muqueuse gastrique, ce qui augmenterait la production de fluide et diminuerait la viscosité des sécrétions en les liquéfiant². Par contre, puisque son efficacité n'est pas prouvée¹⁸, le maintien d'une bonne hydratation pourrait s'avérer une option tout aussi valable afin de faciliter l'élimination des sécrétions bronchiques.

Conclusion sur le sirop Helixia

Bien que l'efficacité du sirop Helixia n'ait pas été clairement démontrée, son utilisation est sécuritaire dans la majorité des cas. Ainsi, il peut être adéquat de recommander ce sirop pour soulager une toux productive, autant chez les adultes que chez les enfants. Cependant, il demeure nécessaire de bien questionner le patient sur ses symptômes afin de lui recommander le bon produit ou de le diriger, le cas échéant, vers un médecin. ■

Références

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

1. National Heart, Lung, and Blood Institute (2014, June). «Cough». NHLBI Health Topics [En ligne, page consultée le 17 janvier 2016.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0062988/>
2. **Association des pharmaciens du Canada (2014). « Toux aiguë ». Compendium of Therapeutics for Minor Ailments. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada [En ligne, page consultée le 16 janvier 2016.] <https://www-e-therapeutics-ca.acces.bibl.ulaval.ca/search?lang=fr>**
3. Morissette C (2010). « Formation continue : Le dextrométhorphan et la toux sèche ». L'actualité pharmaceutique [En ligne, page consultée le 16 janvier 2016.] http://www.professionsante.ca/files/2010/02/FC_Final_Dextrome_022010.pdf
4. Association des pharmaciens du Canada (2014) « Toux chronique chez l'adulte ». Compendium of Therapeutics Choices. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada [En ligne, page consultée le 16 janvier 2016.] <https://www-e-therapeutics-ca.acces.bibl.ulaval.ca/search?lang=fr>
5. Dionne J-Y (octobre 2012). « Les produits Helixia contre le rhume et la grippe » Profession Santé [En ligne, page consultée le 17 janvier 2016.] <http://www.professionsante.ca/pharmaciens/opinions/opinions-dexperts/produits-de-sante-naturels/les-produits-helixia-dans-le-departement-rhumegrippe-19167>
6. **Committee on Herbal Medicinal Products (2015, January). «Assessment Report on Hedera helix L., folium». European Medicines Agency [En ligne, page consultée le 17 janvier 2016.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2010/03/WC500075293.pdf**
7. **Runkel F, Prenner L, Häberlein H. An Article on The Mechanism of Action of Ivy. Pharmazeutische Zeitung 2005; 4: 19-26.**
8. Gepdiremen A, Mshvildadze V, Süleyman H, Elia R. Acute inflammatory activity of four saponins isolated from ivy: Alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacholchiside-E and hederacholchiside-F in carrageenan-induced rat paw edema. Phytomedicine 2005; 12 : 440-44.
9. Hofmann D, Hecker M, Völpl A. Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma: A review of randomized controlled trials. Phytomedicine 2003; 10: 213-20.
10. Association des pharmaciens du Canada. « Helixia toux ». Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada [En ligne, page consultée le 13 janvier 2016.] <https://www-e-therapeutics-ca.acces.bibl.ulaval.ca/search?lang=fr>
11. Cwientzek U, Ottillinger B, Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract. Phytomedicine 2011; 18 : 1105-09.
12. Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, et coll. Tolerance, safety and efficacy of Hedera helix extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice condition: A prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. Phytomedicine 2009; 16: 17-24.
13. Information médicale. Pendopharm, division de Pharmascience inc. Montréal, QC, janvier 2016.
14. Holzinger F, Chenot J-F (2011). Systematic Review of Clinical Trials Assessing the Effectiveness of Ivy Leaf (Hedera Helix) for Acute Upper Respiratory Tract Infections. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. [En ligne, page consultée le 16 janvier 2016.] Article ID 382789, DOI:10.1155/2011/382789. <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2011/382789/>
15. Bolser DC. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2006; 129: 238S-49S.

16. Mc Evoy GK, ed. *American Hospital Formulary Service, Drug information 2015*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2015.
17. Morissette C. « Sirop Ulone, une option de rechange au DM ». *Profession Santé*, janvier 2011. [En ligne, page consultée le 19 janvier 2016.] <http://www.professionsante.ca/pharmaciens/opinions/opinions-dexperts/medicaments-de-vente-libre/une-option-de-rechange-au-dextrometorphane-dm-10355>
18. Smith SM, Schroeder K, Fahey T «Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings». *Cochrane Database Systematic Review*, novembre 2014. [En ligne, page consultée le 19 janvier 2016.] <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001831.pub5/abstract>
19. Chenot J.F, Holzinger F. Systematic review of clinical trials assessing effectiveness of ivy leaf (*Hedera Helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based complementary and alternative medicine*. 2010 ; 11 : 1-9.
20. Gouvernement du Canada. « Rappel et avis ». Santé Canada. [En ligne, page consultée le 17 janvier 2016] <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/33915a-fra.php>



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 4 septembre 2017. Donne 4 UFC.

2. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- A. La toux aiguë est le plus souvent causée par une infection des voies respiratoires.
- B. Le maintien d'une bonne hydratation reste en tout temps la meilleure solution pour aider à liquéfier les sécrétions d'une toux productive.
- C. Le sirop Helixia est généralement très bien toléré, seul un faible taux d'effets indésirables est rapporté.
- D. L'efficacité significative de l'Helixia a été prouvée dans plusieurs études.
- E. Le sirop contre la toux Ulone est une bonne solution de remplacement en tant que sirop antitussif lorsqu'on désire éviter les interactions.

3. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?

- A. Il est recommandé d'utiliser le sirop Helixia au besoin en présence d'une toux productive.
- B. Le sirop Helixia peut être donné aux enfants à partir de six ans.
- C. Le sirop Helixia n'est pas recommandé durant la grossesse et l'allaitement.
- D. Il est important de vérifier les autres médicaments que prend le patient avant de lui suggérer l'Helixia, car les interactions sont fréquentes.
- E. Le mécanisme d'action de la guaifénésine a été démontré dans plusieurs études, en plus de son efficacité en tant que sirop expectorant.

Texte rédigé par **Simon Lessard**, B. Pharm., MBA, CRE, pharmacien membre du comité scientifique de l'Association pulmonaire du Québec, membre expert du Réseau québécois d'éducation en santé respiratoire, chargé d'enseignement en santé respiratoire à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacien propriétaire de Pharmacie Georges-Étienne Gagnon et Simon Lessard Inc.

Révision : Louis-Philippe Boulet, MD, FRCP (C), pneumologue à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec et professeur titulaire à la Faculté de médecine de l'Université Laval.

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

Texte original soumis le 19 avril 2016.

Texte final remis le 9 septembre 2016.

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

Responsables de cette chronique :



Sarah Girard, Pharm. D.



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

Mise à jour du traitement de l'asthme

Résumé

Depuis la publication des lignes directrices canadiennes en 2003, le Comité sur l'asthme de la Société canadienne de thoracologie (SCT) a mis à la disposition des professionnels de la santé des mises à jour de ses guides de pratique clinique en 2010, 2012 et 2015. La dernière mise à jour du traitement de l'asthme ayant été publiée dans cette chronique en 2005 (population générale) et 2013 (enfant d'âge préscolaire), on présentera ici une revue des principaux changements survenus autant pour l'adulte que pour les enfants d'âge préscolaire. La place des associations corticostéroïdes

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Discuter de la place des médicaments respiratoires dans le traitement de l'asthme selon les nouveaux guides de pratique clinique.
2. Élaborer un plan d'action pour la gestion des exacerbations de l'asthme.
3. Décrire les éléments principaux du suivi de la personne asthmatique en fonction de la pharmacothérapie.



Cas clinique
1/2
(Présentation
de la patiente)

Mme S.S., une jeune femme de 27 ans, se présente régulièrement à votre pharmacie pour ses contraceptifs oraux. Elle joue au soccer depuis son plus jeune âge et pratique ce sport ce printemps en plus de travailler dans une garderie depuis quelques années. Elle se présente à la pharmacie avec une toux nocturne qui dure depuis 10 jours et l'ordonnance suivante :

- Fluticasone propionate 125 mcg 2 inh buccale BID x 14 jours
- Salbutamol 100 mcg 1 à 2 inh buccale QID PRN
- Clarithromycine 500 mg par voie orale BID x 7 jours

Par ses réponses au questionnaire, elle vous confirme que le médecin a suspecté une bronchite associée à de l'asthme et qu'il faut entreprendre les traitements le plus rapidement possible. De plus, elle vous dit que, lorsqu'elle était plus jeune, on lui avait diagnostiqué de l'asthme et qu'elle devait prendre des pompes orange et bleues. Vous vérifiez avec elle ses techniques d'inhalation, lui remettez une chambre d'espacement, lui expliquez à quoi s'attendre avec l'antibiotique et lui dites que vous allez entrer en contact avec elle dans 14 jours.

Au moment du suivi, elle vous confirme que ses symptômes persistent et l'empêchent de dormir. Elle a pris en moyenne deux doses de salbutamol par soir et une seule dose de son CSI par jour (le soir). Vous lui recommandez de poursuivre son CSI deux fois par jour. De plus, vous contactez le médecin traitant qui vous confirme qu'il ne voit pas de test de fonction respiratoire à son dossier. Il accepte, selon vos suggestions, de l'envoyer faire les tests.

Deux semaines plus tard, le médecin confirme qu'il s'agit bel et bien d'asthme. Il prescrit le même traitement, avec fluticasone à la même dose à utiliser sur une base régulière, ainsi que le salbutamol. Suivant vos conseils, la patiente détient maintenant un plan d'action que vous lui enseignez dans le cas d'aggravation de ses symptômes.

Trois mois plus tard, l'asthme n'est toujours pas maîtrisé. La patiente utilise son plan d'action régulièrement. Dans ces circonstances, une révision de la médication est à privilégier. Quelles questions devez-vous vous poser avant de modifier le traitement actuel ?

inhalés/ β_2 agonistes à longue durée d'action (CSI/BALA) en matière de traitement d'entretien et/ou de traitement de secours a été mieux précisée, et une toute nouvelle et novatrice approche dans la prise en charge des enfants d'âge préscolaire, revue et corrigée, est également présentée. L'ajout de deux nouveaux CSI, de deux nouvelles associations CSI/BALA et d'un anticholinergique à longue durée d'action (ACLA) donne maintenant au professionnel de la santé un plus grand éventail de possibilités d'ajustement de traitement pour les patients. Enfin, une portion significative du texte traite des interventions concrètes que le pharmacien peut réaliser dans le cadre d'une prise en charge optimale des patients asthmatiques.

Introduction

L'asthme est une atteinte inflammatoire des voies aériennes caractérisée par des symptômes paroxystiques ou persistants, comme la dyspnée, l'oppression thoracique, la respiration sifflante, la production de sécrétions et la toux, associés à une obstruction bronchique variable, et une hyperréactivité des voies aériennes à des stimuli endogènes et exogènes¹. L'inflammation chronique sous-jacente et les effets qui en résultent sur la structure des voies respiratoires sont considérés comme les principaux mécanismes à la base de la physiopathologie de l'asthme^{1,2}. On estime qu'en 2013, plus de 241 millions de personnes dans le monde étaient atteintes d'asthme et que sa prévalence était en augmentation significative³. Bien que l'asthme puisse entraîner des coûts directs et indirects élevés⁴, il est généralement reconnu qu'une fois maîtrisé, on peut améliorer la qualité de vie de ceux qui en souffrent, leur permettre de mener une vie active et observer des gains de productivité substantiels, évitant ainsi un fardeau à la société⁵.

Diagnostic

Lors d'une « crise d'asthme », la présence de signes tels que la respiration sifflante, la tachypnée, des bruits respiratoires de plus faible intensité, l'utilisation des muscles accessoires et intercostaux, un tirage sus-claviculaire et le battement des ailes du nez suggèrent la présence d'asthme. En général, les asthmatiques n'ont que peu ou pas de symptômes, si ce n'est parfois une toux persistante ou une dyspnée d'effort. Typiquement, les symptômes mentionnés par le patient et suggérant un diagnostic d'asthme incluent l'essoufflement, l'oppression thoracique, la respiration sifflante et la toux, et ils peuvent empirer la nuit et tôt le matin. Il est cependant impératif que le diagnostic soit confirmé par des mesures objectives de la fonction pulmonaire démontrant une obstruction réversible des voies aériennes (p. ex., après un bronchodilatateur), une obstruction variable dans le temps ou une hyperréactivité bronchique, et ce, chez tous les patients en mesure de subir un test de la fonction pulmonaire^{1,2,6}. Les critères établis pour le diagnostic de l'asthme au Canada sont présentés dans le **tableau 1**.

Bien que la spirométrie soit généralement reconnue comme un outil essentiel de la mesure de la fonction pulmonaire et recommandée dans le cadre du diagnostic de l'asthme, il a été démontré qu'elle est sous-utilisée en pratique clinique^{7,8,9}.

Il a également été observé, dans une étude, qu'après avoir pris en compte les résultats de la spirométrie, les médecins changeaient la prise en charge des patients dans plus de 15 % des cas⁹. Dans une autre étude, même si les médecins étaient

		Adultes	Enfants de 6 ans et plus	Enfants de moins de 6 ans	
Mesure de la fonction pulmonaire		Critères diagnostiques		Critères diagnostiques opérationnels	
MÉTHODE PRIVILÉGIÉE : Spirométrie montrant une obstruction réversible des voies aériennes	Rapport VEMS/CVF réduit ET Augmentation du VEMS après la prise d'un bronchodilatateur ou une thérapie d'entretien	Moins que la limite inférieure de la normale selon l'âge, le sexe, la taille et l'appartenance ethnique (<0,75-0,8) *** ET ≥ 12 % (et un minimum de ≥ 200 ml)	Moins que la limite inférieure de la normale selon l'âge, le sexe, la taille et l'appartenance ethnique (<0,8-0,9)*** ET ≥ 12 %	1. Constatation d'une obstruction des voies respiratoires	Méthode privilégiée : Constatation de sibilances et d'autres signes d'obstruction des voies respiratoires par un médecin ou un professionnel de la santé compétent Autre méthode : Compte-rendu convaincant des parents indiquant la présence d'une respiration sifflante ou d'autres symptômes d'obstruction des voies respiratoires
SOLUTION DE RECHANGE : Variabilité du débit expiratoire de pointe (DEP)	Augmentation après la prise d'un bronchodilatateur ou une thérapie d'entretien OU Variation diurne****	60 L/min (minimum ≥ 20 %) OU > 8 % selon les lectures biquotidiennes; > 20 % selon les multiples lectures quotidiennes	≥ 20 % OU Non recommandé	2. Constatation de la réversibilité de l'obstruction des voies respiratoires	Méthode privilégiée : Constatation de la diminution des signes d'obstruction des voies respiratoires après la prise de BACA ± corticostéroïdes par voie orale par un médecin ou professionnel de la santé compétent Autre méthode* : Compte-rendu convaincant des parents faisant foi d'une réponse symptomatique à un essai thérapeutique d'une durée de 3 mois à une dose moyenne de CSI (accompagnés de BACA au besoin) Autre méthode** : Compte-rendu convaincant des parents faisant foi d'une réponse symptomatique et répétée à un BACA
SOLUTION DE RECHANGE : Test de provocation positif	Test de provocation à la méthacholine OU Provocation à l'effort	CP ₂₀ < 4 mg/ml (4-16 mg/ml est limite; > 16 mg/ml est négatif) OU Diminution de ≥ 10-15 % du VEMS après l'exercice		3. Aucune présomption clinique d'un autre diagnostic	Anamnèse et examen physique complet afin d'écarter la possibilité d'autres diagnostics.

* Chez les enfants qui ont des symptômes fréquents ou au moins une exacerbation exigeant des corticostéroïdes de secours par voie orale ou une hospitalisation; ** Chez les enfants ayant des symptômes et des exacerbations légers et intermittents, le diagnostic est présumé, car les comptes-rendus des parents quant à la réponse à court terme aux bêta-2 agonistes à courte durée d'action (BACA) inhalés ne sont peut-être pas fiables en raison d'une mauvaise perception ou de l'amélioration spontanée d'une autre affection. Comme il s'agit là d'une méthode diagnostique plus faible, il est préférable de la confirmer par une observation directe lorsque le patient est symptomatique; *** Limite inférieure approximative des rapports normaux pour les enfants et les adultes; CSI : corticostéroïdes inhalés; **** DEP le plus élevé moins le plus faible, divisé par le DEP le plus élevé, multiplié par 100 pour le matin et le soir (déterminé sur une période de une à deux semaines). CVF : capacité vitale forcée; CP₂₀ : concentration de méthacholine produisant une chute de 20 % du VEMS; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde.

initialement certains de la présence d'un trouble obstructif, la concordance entre l'hypothèse de départ et la confirmation spirométrique était de moins de 50 %⁸.

Plusieurs raisons ont été invoquées dans la littérature scientifique pour expliquer cette sous-utilisation de la spirométrie en soins primaires, dont, entre autres, la non-familiarisation des médecins avec l'interprétation des résultats et la mauvaise accessibilité des spiromètres^{7,8}. Pour cette raison, il est recommandé aux pharmaciens de vérifier et de noter dans le dossier pharmacologique si le patient a réalisé dans le passé une spirométrie et, en l'absence de cette dernière, après validation avec le médecin traitant, de le diriger vers les établissements de son entourage où cette mesure de la fonction pulmonaire peut être effectuée.

Principes de prise en charge

Les recommandations de la SCT, repris par l'INESSS, pour la thérapie d'entretien dans le continuum de la prise en charge de l'asthme sont présentés à la **figure II**.

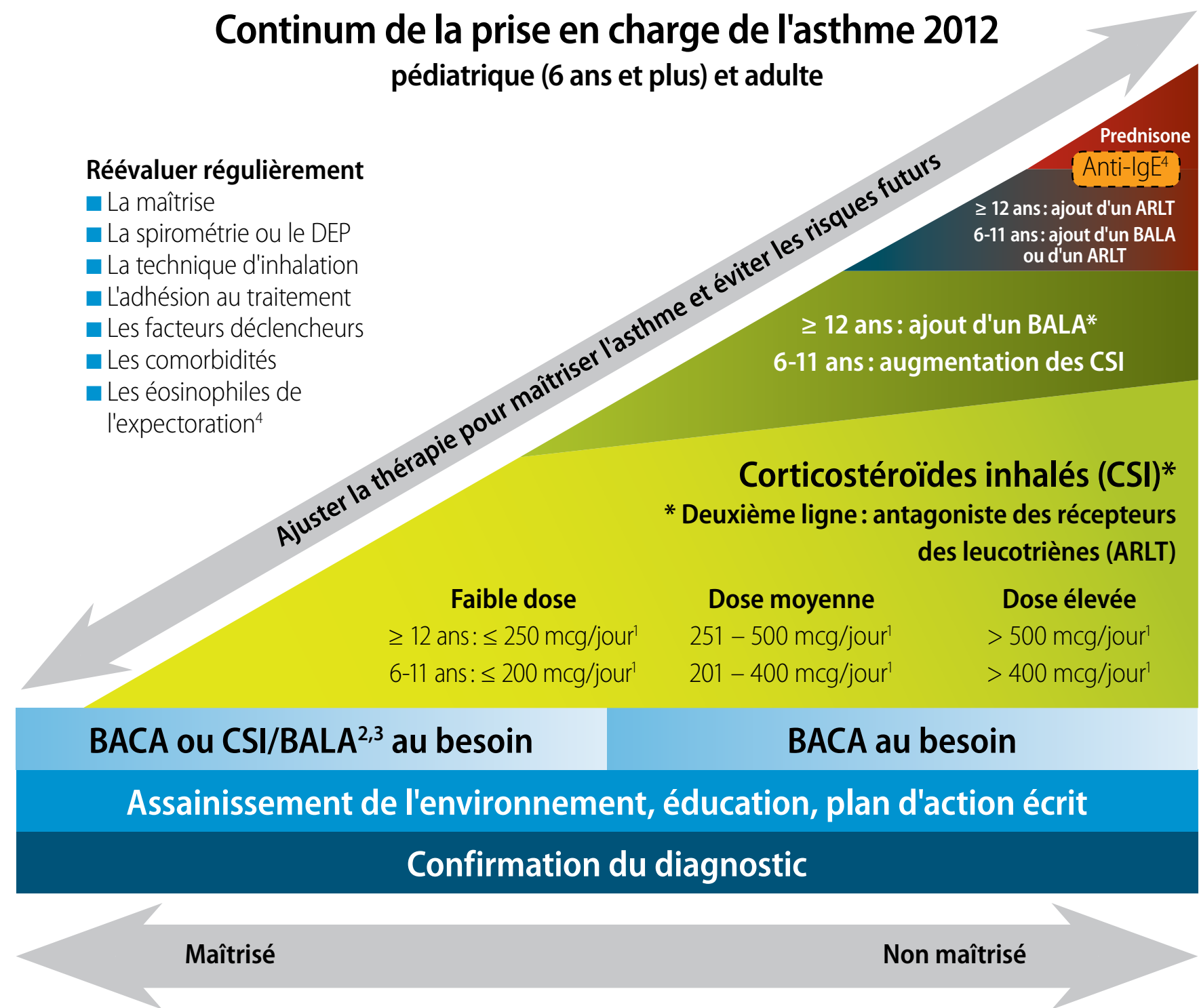
Enfants de moins de six ans

En octobre 2015, la Société canadienne de thoracologie (SCT) et la Société canadienne de pédiatrie publiaient conjointement un document de principes dans le but principal de guider les professionnels quant au moment et à la manière de poser un diagnostic chez un enfant d'âge préscolaire¹⁰. La portion concernant le diagnostic est présentée dans le **tableau I**. Le **tableau III** présente les points clefs à retenir concernant la pharmacothérapie une fois le diagnostic confirmé chez les moins de six ans.

Une fois les traitements pharmacologiques instaurés, il est recommandé, comme chez l'adulte, de s'assurer tous les trois ou quatre mois qu'une bonne maîtrise de l'asthme est maintenue, et ce, en utilisant les mêmes critères que ceux utilisés chez l'adulte ou les enfants plus vieux^{1,10} (**tableau IV**). Dans le cas où une exacerbation nécessitant la prise de corticostéroïdes systémiques ou une hospitalisation se présente, puisqu'elle est évocatrice d'une prise en charge sous-optimale, une réévaluation rapide est généralement recommandée¹⁰. Si dans les trois mois précédant la réévaluation, l'asthme demeure bien maîtrisé, malgré le contact avec des facteurs déclenchants classiques et inévitables (p. ex., infection des voies respiratoires, air froid), il faut envisager de réduire graduellement la médication à la plus petite dose efficace possible¹⁰.

Enfants de six ans et plus, et adultes (SCT)

La SCT a successivement mis à jour ses guides de pratique clinique en 2010¹¹ et en 2012¹ pour les enfants de six ans et plus et les adultes afin d'actualiser leurs recommandations basées sur les données probantes les plus récentes.



1. Béclométhasone HFA ou l'équivalent; * Deuxième ligne : ARLT; 2. Approuvé pour les 12 ans et plus; 3. Utiliser une formule approuvée comme médicament de secours; 4. Chez les adultes de 18 ans et plus avec un asthme de modéré à sévère

La prise en charge dépend de la confirmation du diagnostic. Toutes les personnes ayant un asthme confirmé doivent être renseignées sur l'autogestion dirigée, et recevoir un plan d'action écrit. L'asthme intermittent très léger peut être traité au moyen de bêta-2 agonistes à courte durée d'action (BACA) pris au besoin. Les BACA sont recommandés pour soulager les symptômes d'asthme; les personnes de 12 ans et plus ayant un asthme modéré à sévère (notamment celles qui sont prédisposées aux exacerbations et dont l'asthme est mal maîtrisé) qui prennent une combinaison de corticostéroïdes inhalés (CSI) et de bêta-2 agonistes à longue durée d'action (BALA), dont l'utilisation est approuvée comme médicament de secours, peuvent utiliser cette association comme thérapie de secours. Il faut amorcer rapidement une corticothérapie inhalée comme thérapie d'entretien initiale de l'asthme, même chez les personnes qui déclarent présenter des symptômes d'asthme moins de trois fois par semaine. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARLT) constituent une monothérapie de deuxième ligne pour le traitement d'un asthme léger. Si l'asthme est mal maîtrisé à l'aide de faibles doses de CSI, il faut envisager une thérapie d'appoint. Chez les enfants de 6 à 11 ans, il faut passer à une dose modérée de CSI avant d'ajouter une thérapie d'appoint, comme un BALA ou un ARLT. Chez les adultes de 12 ans et plus, il faut d'abord envisager un BALA comme thérapie d'appoint. Les BALA ne doivent être utilisés qu'en association avec un CSI. L'augmentation à une dose moyenne de CSI ou l'ajout d'un ARLT est une possibilité thérapeutique de troisième ligne. On peut envisager d'administrer de la théophylline comme traitement de quatrième ligne chez les adultes. Un asthme très mal maîtrisé peut exiger un traitement supplémentaire par de la prednisone. On peut également envisager la prise d'omalizumab chez les adultes de 12 ans et plus ayant un asthme atopique mal maîtrisé malgré de fortes doses de CSI et une thérapie d'appoint appropriée, avec ou sans prednisone. Il faut réévaluer la maîtrise des symptômes de l'asthme, les épreuves de la fonction respiratoire, la technique d'inhalation, l'adhésion au traitement, l'exposition aux facteurs déclenchants dans l'environnement et la présence de comorbidités à chaque visite et avant de modifier la thérapie d'entretien. Il faut également songer à évaluer les éosinophiles dans l'expectoration chez les adultes ayant un asthme modéré à sévère mal maîtrisé, pris en charge dans un centre spécialisé. Après avoir obtenu une maîtrise acceptable de l'asthme pendant au moins quelques semaines à quelques mois, il faut réduire la médication à la dose minimale nécessaire pour obtenir un contrôle adéquat et prévenir le risque d'exacerbations futures.

HFA : Hydrofluoroalcane; IgE : Immunoglobuline E; mcg : Microgrammes; DEP : Débit expiratoire de pointe.
1. Reproduit de la référence 1 avec l'autorisation de la Société canadienne de thoracologie.



Recommandations sur la pharmacothérapie une fois le diagnostic confirmé chez les moins de six ans¹⁰

- Le traitement de première ligne consiste à administrer quotidiennement des corticostéroïdes inhalés (CSI) à la plus petite dose efficace chez les enfants :
 - ayant des symptômes persistants (> 8 jours/mois);
 - ayant des exacerbations modérées à graves (exigeant la prise de corticostéroïdes de secours par voie orale ou une hospitalisation).
- Si le patient a subi un essai thérapeutique composé d'une dose moyenne de CSI, il faut titrer ce médicament à la plus petite dose efficace pour assurer la maîtrise de l'asthme.
- Tant qu'il n'y aura pas plus de données pour confirmer l'efficacité, il est préférable de ne pas conseiller les trois stratégies courantes suivantes :
 - La prise quotidienne d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARLT) car cette option constitue une solution de rechange au CSI de 2e ligne (CSI plus efficace que les ARLT);
 - L'augmentation de la dose quotidienne de CSI dans la cadre d'une infection des voies respiratoires, car elle n'a pas fait l'objet d'essais aléatoires chez les enfants d'âge préscolaire;
 - L'utilisation intermittente d'un médicament d'entretien pour l'asthme à l'apparition des symptômes (p. ex., doses faibles à moyennes de CSI), car la capacité à réduire le nombre ou la gravité des exacerbations de l'asthme n'a pas été démontrée.
- Chez les enfants ayant déjà présenté des symptômes légers et peu fréquents (< 8 jours/mois), qui n'ont pas d'exacerbations ou dont les exacerbations sont légères à l'examen (sans corticostéroïdes par voie orale, ni hospitalisation), la prise de bêta-2 agoniste à courte durée d'action (BACA) au besoin peut suffire pour maîtriser la maladie.



Critères de la maîtrise de l'asthme

Caractéristique	Fréquence ou valeur
Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
Activité physique	Normale
Exacerbations	Légères, peu fréquentes
Absence du travail ou de l'école due à l'asthme	Aucune
Besoin d'un bêta-2 agoniste à action rapide	< 4 doses/semaine
VEMS ou DEP	≥ 90 % du meilleur résultat personnel
Variation diurne du DEP*	< 10-15 %
Éosinophiles de l'expectoration**	< 2-3 %

VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; DEP = débit expiratoire de pointe; * La variation diurne correspond au DEP le plus élevé moins le plus faible, divisé par le DEP le plus élevé, multiplié par 100 pour le matin et la nuit (déterminé sur une période de 1 à 2 semaines); ** À considérer comme mesure additionnelle de maîtrise de l'asthme chez les individus de 18 ans et plus atteints d'un asthme modéré à sévère et évalués dans des centres spécialisés.

Reproduit de la référence 1 avec l'autorisation de la Société canadienne de thoracologie.

Tout en reprenant plusieurs éléments et recommandations de 2010, le guide de 2012 s'est attaqué à quatre principaux sujets basés sur les niveaux de preuve disponibles¹ :

1. Quel est le rôle des mesures de l'inflammation des voies aériennes non invasives (décompte d'éosinophiles de l'expectoration et mesure de l'oxyde nitrique expiré) dans l'ajustement du traitement ?
2. Quelle thérapie d'appoint doit-on ajouter et à quelle dose de corticostéroïde inhalé (CSI) doit-on le faire ?
3. Quel est le rôle de la thérapie combinée de corticostéroïdes inhalés/bêta-2 agonistes à longue durée d'action (CSI/BALA) dans un inhalateur unique en tant que médicament de secours ou médicament de secours et d'entretien ?
4. Comment ajuster le traitement d'entretien dans la « zone jaune » d'un plan d'action pour l'asthme ?

Rôle des mesures de l'inflammation non invasives

En ce qui a trait aux mesures de l'inflammation non invasives, la SCT énonce parmi ses recommandations les deux suivantes :

- « Nous recommandons de suivre le décompte d'éosinophiles de l'expectoration, en plus des mesures habituelles de maîtrise de l'asthme, dans le but d'ajuster le traitement anti-inflammatoire des patients âgés de 18 ans et plus qui présentent un asthme modéré à sévère suivis dans les centres de soins tertiaires ou spécialisés¹. »
- « Nous ne recommandons pas l'utilisation régulière de l'oxyde nitrique (NO) expiré, que ce soit en ajout ou au lieu des mesures habituelles de maîtrise de l'asthme, dans le but d'ajuster le traitement anti-inflammatoire des enfants ou des adultes asthmatiques¹. »

Pour procéder au décompte d'éosinophiles, on récolte les expectorations en faisant inhaler aux patients une solution saline hypertonique afin de favoriser l'expectoration selon un protocole établi par le centre hospitalier. Pourquoi s'intéresser au décompte d'éosinophiles dans l'expectoration ? Tout simplement parce qu'on ne retrouve pratiquement pas d'éosinophiles chez les patients en pleine santé qui ne présentent pas d'atopie ni chez les asthmatiques dont la maladie est bien maîtrisée, alors que ce taux peut être élevé si l'inflammation asthmatique n'est pas contrôlée, particulièrement à la suite d'une exposition à des aéro-allergènes¹² ou si une réduction des doses de CSI entraîne une perte de maîtrise de l'asthme¹³.

Le NO est un marqueur biologique produit dans les voies aériennes et présent lors de l'expiration. Une attention particulière a été portée à sa mesure dans le but de concevoir une méthode non invasive potentielle pour évaluer la réponse au traitement de CSI^{14,15}, notamment suivant l'entrée sur le marché d'appareils utilisant des capteurs électrochimiques et la présence de nombreuses études démontrant son application potentielle en clinique¹⁵. Par contre, les preuves actuelles sont actuellement insuffisantes pour soutenir en général un rôle de la mesure du NO dans le diagnostic ou le suivi de l'asthme, autant chez les enfants que chez les adultes^{1,16}.

Thérapie d'appoint

La SCT suggère les éléments suivants quant aux thérapies d'appoint (d'ajout) :

- « Nous recommandons de débiter un traitement d'appoint chez les adultes qui présentent une mauvaise maîtrise de leur asthme bien qu'adhérents à une faible dose de CSI¹. »
- « Nous recommandons de débiter un traitement d'appoint chez les enfants qui présentent une mauvaise maîtrise de leur asthme bien qu'adhérents à une dose modérée de CSI¹. »
- « Chez les adultes qui ne parviennent pas à maîtriser adéquatement leur asthme bien qu'adhérents à une faible dose de CSI, nous recommandons d'ajouter un BALA¹. »
- « Chez les enfants qui ne parviennent pas à maîtriser adéquatement leur asthme bien qu'adhérents à une faible dose de CSI, nous recommandons d'augmenter leur dose à une dose modérée de CSI¹. »
- « Chez les enfants qui ne parviennent pas à maîtriser adéquatement leur asthme bien qu'adhérents à une dose modérée de CSI, nous suggérons d'ajouter un BALA ou ARLT. [Ces enfants] devraient être référés à un spécialiste¹. »

Si l'asthme est insuffisamment maîtrisé par de faibles doses de CSI chez un adolescent de 12 ans et plus ou chez un adulte, après avoir vérifié l'adhésion au traitement, la technique de prise des inhalateurs, l'environnement et la présence de comorbidités contributives, un traitement supplémentaire doit être envisagé. Cette recommandation est soutenue non seulement depuis 2003 au Canada^{11,17} mais aussi ailleurs dans le monde². Chez la personne de 12 ans et plus ayant un asthme non maîtrisé par une faible dose de CSI, les données indiquent que l'ajout d'un BALA est supérieur à l'augmentation des doses d'entretien de CSI, car cette combinaison est associée à un taux réduit d'exacerbations, à une augmentation du débit expiratoire de pointe le matin et le soir, et parce qu'elle permet une diminution du temps nécessaire

pour que l'asthme soit bien maîtrisé^{18,19}. De plus, les plus récentes revues systématiques démontrent que l'association CSI/BALA est supérieure à l'association corticostéroïde inhalé/antagoniste des récepteurs des leucotriènes (CSI/ARLT), notamment en ce qui a trait à la réduction des exacerbations nécessitant une corticothérapie orale, à la qualité de vie, au niveau de maîtrise et aux mesures de la fonction respiratoire^{20,21}. Il n'est donc pas surprenant de constater que les plus récentes mises à jour recommandent un BALA au lieu de l'augmentation des CSI ou de l'ajout d'un ARLT^{1,2}.

Chez l'enfant de 6 à 11 ans, on préfère l'augmentation à une dose moyenne de CSI^{2,11,18,22}. Avant de penser à l'une ou l'autre des thérapies d'appoint, il importe de considérer que l'un ou l'autre des cinq facteurs suivants puisse expliquer la non-maîtrise : diagnostic d'asthme erroné, mauvaise technique d'utilisation du dispositif d'inhalation, mauvaise observance du CSI d'entretien, exposition continue à des déclencheurs environnementaux et comorbidités^{1,2}. Une fois qu'un patient de 11 ans et moins, sous dose modérée de CSI, n'est pas capable de maintenir des niveaux de maîtrise souhaités, il est recommandé de l'adresser à un spécialiste¹. Les données probantes soutenant cette recommandation sont moins importantes.

Rôle de la thérapie combinée CSI/BALA dans un inhalateur unique en tant que médicament de secours ou médicament de secours et d'entretien

On retrouve les recommandations suivantes dans les directives cliniques de la SCT (N.B. : le terme BACA fait référence à un β_2 -agonistes à courte durée d'action) :

- « Nous recommandons d'utiliser un BACA au lieu d'un BALA (NIVEAU 1A) ou de la combinaison CSI/BALA comme médicament de secours (NIVEAU 1B) pour les personnes avec un asthme intermittent léger qui ne prennent pas de thérapie d'entretien¹. »
- « Nous suggérons d'utiliser un BACA au lieu de la combinaison CSI/BALA comme médicament de secours chez les personnes avec un asthme léger qui utilisent un CSI en monothérapie¹. »
- « Chez les personnes de 12 ans et plus avec un asthme modéré dont la maîtrise est inadéquate, traitées par une dose fixe d'une combinaison CSI/BALA et présentant des exacerbations répétées, nous suggérons de considérer l'utilisation du budésonide/formotérol comme médicament de secours en utilisant la même dose d'entretien de CSI¹. »
- « Nous suggérons de considérer l'utilisation de budésonide/formotérol en inhalateur unique comme médicament de secours et d'entretien avec la même dose de CSI pour les personnes âgées de 12 ans et plus ayant une maîtrise



Cas clinique
2/2
(Résolution)

Outre l'observance et les techniques d'inhalation, avant tout changement de traitement, le pharmacien doit évaluer les points suivants :

- A-t-elle déjà passé des tests d'allergie ? Si oui, à quoi réagit-elle ?
- Y a-t-il des comorbidités associées à son asthme qui ne seraient pas traitées adéquatement, et quels sont ses besoins thérapeutiques ?
- Y a-t-il des facteurs déclenchants non déterminés qu'elle pourrait prévenir en utilisant des mesures non pharmacologiques (p. ex., housse antiacariens, etc.) ?

Mme S.S. vous confirme que ses symptômes augmentent lorsqu'elle se présente sur le terrain de soccer (gazon naturel) les soirs où elle joue. Elle présente des rhinorrhées postérieures et des éternuements.

Elle indique que ses performances ont diminué, tellement les symptômes sont importants. Elle prend au besoin un antihistaminique, mais cela ne la soulage pas assez. Elle n'a jamais passé de test d'allergie.

Dans des circonstances semblables, il importe de déterminer le facteur déclenchant et les comorbidités non traitées avant d'augmenter le traitement d'entretien. On aurait pu augmenter ce dernier en préconisant les mesures précédentes pour ensuite déterminer le traitement de base requis afin de maintenir une bonne maîtrise de l'asthme.

inadéquate de leur asthme avec une combinaison CSI/BALA à dose fixe, plutôt que d'augmenter la dose de CSI dans la thérapie combinée¹. »

- « L'utilisation de budésonide/formotérol en inhalateur unique comme médicament de secours et d'entretien et l'adaptation thérapeutique "selon les guides de bonnes pratiques" d'un praticien ajustant les doses de la médication d'entretien selon la maîtrise actuelle de l'asthme sont deux options thérapeutiques efficaces chez les personnes âgées de 12 ans et plus. Nous suggérons que le choix entre ces deux stratégies thérapeutiques soit individualisé selon les préférences du patient et sa dose de corticostéroïdes¹. »

Dans le but d'alléger le texte, nous n'avons pas présenté les énoncés des directives cliniques qui concernent ce que la SCT ne recommande pas.

Dans ses lignes directrices de 2003¹⁷, la SCT avait modifié la dénomination de BACA, lui préférant BAAR (bêta-2 agonistes à action rapide) afin d'inclure le formotérol dans la classe des médicaments de secours. La combinaison budésonide/formotérol est actuellement approuvée par Santé Canada chez les patients de 12 ans

et plus comme médicament d'entretien et de secours²³. Le budésonide/formotérol peut donc se prendre de la façon suivante :

1. Dose d'entretien fixe de budésonide/formotérol, en plus d'un médicament de secours additionnel de type BACA (salbutamol ou terbutaline);
2. Dose d'entretien ajustable budésonide/formotérol, en plus d'un médicament de secours additionnel de type BACA (salbutamol ou terbutaline);
3. Utiliser le budésonide/formotérol seul comme médicament d'entretien et de secours (SMART, ou *Single Maintenance and Reliever Therapy*).

À la lumière de l'utilisation importante des CSI/BALA en première ligne et dans le but de préciser à qui profite le mieux cette association, une revue exhaustive de la littérature scientifique a été entreprise par la SCT¹. Ci-haut, vous trouverez les indications précises où les combinaisons procurent un avantage significatif pour le patient, basé sur des données probantes. Voici les circonstances dans lesquelles, elles ne sont pas recommandées :

- Patients de 16 ans et plus avec un asthme intermittent léger ne prenant pas de thérapie d'entretien : la combinaison CSI/BALA ne devrait pas remplacer le BAAR (bêta-2 agonistes à action rapide) comme médicament de secours¹.
- Patients de 12 ans et plus non-observants à une faible dose de CSI et possédant un BAAR : la combinaison budésonide/formotérol ne devrait pas être utilisée comme médicament de secours et d'entretien en stratégie d'autogestion tant que le patient n'est pas observant¹. Présentement, cette médication ne doit pas être utilisée qu'au besoin.
- Patients de 4 à 11 ans : l'approche SMART n'est pas approuvée au Canada pour ce groupe d'âge¹.

Ajustement du traitement d'entretien dans la « zone jaune » d'un plan d'action pour l'asthme

On retrouve les recommandations suivantes dans les directives cliniques de la SCT :

- « Nous suggérons que les enfants et les adultes qui sont déjà sous traitement d'entretien par CSI en monothérapie ne doublent pas systématiquement leur dose de CSI [...] au début d'un épisode de perte de maîtrise aiguë de l'asthme¹. »
- « Nous suggérons que l'essai d'augmenter de quatre à cinq fois la dose de maintenance de CSI pour une période de 7 à 14 jours soit incorporé dans le plan d'action (ou plan d'autogestion), lors d'une perte de maîtrise aiguë de l'asthme chez les adultes avec un historique d'exacerbations sévères dans l'année antérieure ayant nécessité des stéroïdes systémiques¹. »

Il est à noter que ces deux suggestions ne s'appliquent pas aux enfants et aux adolescents¹.

Doubler les doses de CSI suivant l'apparition d'une exacerbation d'asthme a été une recommandation populaire pour guider l'autogestion dans le cadre des plans d'action écrits pendant de nombreuses années. La publication de nombreuses études, ne démontrant pas l'efficacité significative de cette stratégie, a remis en question cette pratique dans la communauté scientifique²⁴⁻²⁶. Il a été démontré que le fait de doubler la dose de CSI lorsque la maîtrise de l'asthme se détériore ne réduit pas les exacerbations nécessitant la prise d'une corticothérapie orale ou une visite à l'urgence, comparativement à la poursuite des mêmes doses d'entretien²⁴⁻²⁶. Elle n'améliore pas non plus les valeurs de débit de pointes à sept jours²⁶. Cependant, quadrupler la dose de base, lors de la prise de doses faibles, peut aider à reprendre le contrôle de l'asthme chez l'adulte.

En effet, une évaluation systématique par Cochrane, publiée en 2010, confirme que chez les adultes asthmatiques chez qui on a quadruplé ou quintuplé la dose de CSI, on a noté une différence significative dans la réduction de la prise de corticostéroïdes systémiques²⁷. Bien qu'elle soit appuyée par la SCT, cette recommandation repose sur peu de preuves (Niveau 2C). Plus de données seront nécessaires afin de déterminer chez qui cette augmentation profite le plus (groupe d'âge, statut tabagique), le nombre de jours nécessaires avant d'augmenter les doses de CSI à la suite de l'apparition de l'exacerbation, et si cette stratégie a un impact sur la durée des épisodes, les visites aux urgences, le taux d'hospitalisations et les effets indésirables¹.

De plus, ces recommandations ne s'appliquent pas aux situations suivantes puisqu'on manque de données probantes :

- Patient sous ARLT comme traitement d'entretien, chez qui on désire ajouter le CSI dans la « zone jaune » du plan d'action;
- Patient sous dose fixe de CSI/BALA comme traitement d'entretien, chez qui on désire ajouter un CSI dans la « zone jaune » du plan d'action.

GINA 2016

La Global Initiative for Asthma (GINA) est un organisme regroupant des experts du monde entier et ayant pour but de disséminer de l'information relative aux soins appropriés à donner aux patients atteints d'asthme. Suivant la plus récente revue de la littérature médicale, le comité scientifique a publié ses plus récentes recommandations².

Que peut-on retenir de nouveau et s'appliquant à notre pratique ?

- Les patients avec un asthme léger et dont les symptômes sont présents plus de deux fois par mois, surtout s'ils présentent des exacerbations, pourraient bénéficier d'un traitement régulier par un CSI.
- Le tiotropium utilisant le dispositif Respimat^{MD} est maintenant recommandé comme médicament additionnel possible chez les patients de 18 ans ou plus, ayant une histoire d'exacerbations et recevant déjà deux médicaments d'entretien et un BACA au besoin. Il s'agit d'une option alternative additionnelle qui peut être parfois ajoutée aux doses modérées ou élevées de CSI/BALA ou chez les patients chez qui les traitements immunologiques (p. ex., anti-IgE) ne sont pas applicables.
- Dans le cadre de notre pratique, il est nécessaire de vérifier régulièrement le niveau de maîtrise de l'asthme chez nos patients, mais, en plus, il importe de faire les recommandations appropriées dans le but de prévenir le risque d'exacerbations futures, même si la maîtrise est atteinte. Le **tableau V** résume ces facteurs de risque. Idéalement, cette évaluation des facteurs de risque devrait être réalisée lors du diagnostic et périodiquement, notamment chez les patients présentant des exacerbations. Ainsi, en plus de l'atteinte de la maîtrise, le pharmacien doit avoir pour objectif de traitement celui de limiter les risques futurs de développement d'une exacerbation.
- Syndrome de chevauchement : on parle de chevauchement puisqu'il s'agit d'une situation où le patient présente certains éléments cliniques tant de l'asthme que de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Les données et recommandations préliminaires présentées visent à assister le généraliste dans sa pratique dans le but de différencier l'asthme, la MPOC et le syndrome de chevauchement, et de choisir le traitement initial approprié selon le cas. On s'attend à ce que plusieurs études soient incessamment publiées afin d'en déterminer les mécanismes sous-jacents et d'émettre des recommandations mieux soutenues par des données probantes.

Utilisation intermittente versus utilisation continue des CSI

On constate en pratique qu'une portion significative des patients asthmatiques entreprennent leur traitement à base de CSI lors d'une perte de maîtrise seulement. Cette stratégie est très répandue parmi les médecins désirant offrir une démarche d'autogestion à leurs patients. La SCT a récemment revu la littérature scientifique à ce sujet¹. On peut conclure que, bien que le patient asthmatique faisant l'usage intermittent de CSI présente une plus faible amélioration de son débit expiratoire de

V Facteurs de risque associés à un mauvais pronostic de l'asthme²

Facteurs de risque indépendants et potentiellement modifiables (lorsqu'il présente un ou plusieurs de ces facteurs de risque, un patient s'expose à un niveau significativement plus élevé de connaître une exacerbation, même si les symptômes sont maîtrisés)	■ Symptômes d'asthme non maîtrisé; ■ Grande utilisation de BDCA (augmentation de la mortalité si utilisation de plus de 200 doses/mois); ■ Absence de CSI au dossier; faible observance de la thérapie; mauvaise technique d'inhalation; ■ Faible VEMS (surtout si < 60 % de la prédite); ■ Faible statut socioéconomique et problèmes psychologiques majeurs; ■ Exposition environnementale : cigarette et allergène (si sensibilisé); ■ Comorbidité : obésité, rhinosinusite et allergie alimentaire confirmée; ■ Présence d'éosinophile dans le sang ou les expectorations; ■ Grossesse.
Autres facteurs de risque indépendants exposant un patient à un niveau significativement plus élevé de connaître une exacerbation	■ Histoire d'intubation ou d'admission aux soins intensifs suivant un épisode d'asthme; ■ ≥ 1 exacerbation sévère dans les 12 derniers mois.

BDCA : bronchodilatateur à courte action; CSI : corticostéroïde inhalé; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde.

pointe matinal, un plus faible nombre de jours avec un asthme maîtrisé et une plus grande consommation journalière de BACA¹, ces données doivent être interprétées avec précaution suivant le faible nombre d'études incluses dans l'analyse. C'est donc pourquoi on s'accorde pour favoriser l'usage régulier des CSI, plutôt que l'usage en cas de symptômes, chez tous les asthmatiques, notamment parce que l'asthme est une maladie inflammatoire chronique^{1,2,10}.

Réduction du traitement d'entretien

Comme nous l'avons vu plus haut, le but ultime de la gestion de l'asthme est de maîtriser les symptômes et de prévenir les exacerbations en utilisant la plus faible dose et la plus petite quantité de médicament (p. ex., nombres de doses quotidiennes) possible. L'atteinte de cet objectif exige qu'on tente de diminuer le traitement d'entretien afin d'évaluer si cela produit des résultats similaires^{2,28}.

Il est généralement reconnu qu'une fois l'asthme maîtrisé pendant au moins trois mois et que les paramètres de la fonction respiratoire ont atteint un plateau, le traitement pharmacologique peut être revu à la baisse². Cette stratégie a pour but de déterminer la dose minimale efficace chez un patient, c'est-à-dire celle qui permettra de maintenir un niveau de maîtrise des symptômes, et de prévenir les exacerbations afin de minimiser les coûts et les risques d'effets indésirables². De plus, cette stratégie permet d'encourager le patient à poursuivre son traitement d'entretien de façon régulière. Suivant les craintes liées à leur usage et à leur coût, les patients utilisent fréquemment leur inhalateur de façon intermittente²⁹. Il est donc important de les informer qu'une diminution des traitements n'est possible que si les traitements d'entretien sont réguliers².

Toute tentative de diminution des traitements d'entretien doit être considérée comme un essai thérapeutique où le niveau de maîtrise et la fréquence des exacerbations seront évalués par le médecin traitant après une période déterminée². De plus, cette diminution doit être accompagnée d'un plan d'action écrit, dans lequel le patient obtient les informations claires sur la façon de procéder s'il présente une aggravation de ses symptômes². Ainsi, une diminution du dosage ou du nombre de médicaments nécessite un suivi régulier et beaucoup de rigueur de la part du patient afin de s'assurer qu'il adhère parfaitement à son nouveau plan de traitement et en suit lui-même l'évolution en fonction des critères de maîtrise d'asthme.

Une étude récente a démontré qu'en utilisant certains critères précis (absence d'hospitalisation ou de présence aux urgences, absence de prise de corticostéroïdes oraux et dispensation de moins de trois inhalateurs d'urgence dans les derniers mois), on peut s'attendre à une poursuite de la maîtrise de l'asthme dans près de 90 % des cas, tout en faisant une économie de coût de l'ordre de 34,02 \$US par mois, en comparaison avec le traitement usuel²⁸. Il s'avère important de comprendre que cette stratégie concluante a été menée dans le cadre rigoureux d'une étude clinique où les patients étaient suivis fréquemment par l'équipe d'investigateurs.

Traitements pharmacologiques

Puisque les classes pharmacologiques ont été présentées en détail dans la mise à jour sur le traitement de l'asthme publiée dans cette chronique en 2005, et que cet article est accessible sur le site www.professionsante.ca³⁰, nous ne traiterons que des nouveautés qui ont vu le jour à compter de 2005.

Corticostéroïdes en inhalation à usage uniquotiden

Depuis 2005, plusieurs CSI à usage unique ont fait leur apparition sur le marché canadien. Le plus récent est le furoate de fluticasone (FF) qui se présente sous forme de poudre sèche (dispositif Ellipta^{MD}) et qu'on retrouve dans deux doses (Arnuity Ellipta^{MD}; 100 et 200 mcg). Comme c'est le cas de tout dispositif à poudre sèche, il contient du lactose monohydraté. Il est indiqué chez les asthmatiques de 12 ans et plus à raison de 100 mcg comme dose de départ, et on peut titrer la dose jusqu'à 200 mcg une fois par jour³¹. Il doit être conservé dans un endroit sec, loin d'une source de chaleur directe, et il dispose d'un compteur de dose. Une première étude multicentrique de 24 semaines a démontré que chacune des deux doses de FF (100 ou 200 mcg par jour) améliore la fonction respiratoire de façon similaire (volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] au creux, débit expiratoire le matin et le soir), la maîtrise de l'asthme, ainsi que les périodes avec absence de symptômes chez des patients présentant des troubles d'asthme persistants et non maîtrisés avec des doses de CSI modérées à élevées³². Une deuxième étude de 24 semaines a montré des résultats similaires chez les patients utilisant les doses de FF 100 mcg une fois par jour, comparativement au fluticasone propionate 250 mcg deux fois par jour³³.

Le deuxième agent est le furoate de mométasone (FM) qui se présente sous forme de poudre sèche (dispositif Twisthaler^{MD}) et qu'on retrouve dans trois doses (Asmanex Twisthaler^{MD}, 100, 200 et 400 mcg). Il contient aussi du lactose (anhydre) comme son prédécesseur. Il est indiqué chez les asthmatiques de quatre ans et plus à raison de 100 mcg comme dose de départ, et de 200 mcg ou 400 mcg une fois par jour le soir chez les 12 ans et plus³⁴. Il doit être conservé dans un endroit sec et utilisé dans les deux mois suivant l'ouverture du sachet protecteur. Il dispose d'un arrêt automatique indiquant la fin de l'inhalateur. La première étude multicentrique de 12 semaines a démontré que l'usage du FM augmentait le VEMS de façon significative à la dose de 200 ou 400 mcg une fois par jour, comparativement à un placebo, chez des patients de 12 ans et plus atteints d'asthme persistant léger à modéré, préalablement traités par un BACA³⁵. Dans la seconde étude de 12 semaines, on a démontré que l'usage du mométasone à raison de 100 mcg une fois par jour ou 100 mcg deux fois par jour chez des enfants de 4 à 11 ans atteints d'asthme léger à modéré améliorait significativement la fonction respiratoire par rapport au groupe placebo³⁶.

Quant au cyclésonide (Alvesco^{MD}), il n'était indiqué que chez les asthmatiques âgés de 12 ans et plus. Depuis peu, son usage est aussi indiqué chez les enfants de 6 à 11 ans, à raison de 100 à 200 mcg par jour administrés en une dose, le jour ou au coucher³⁷. Son approbation dans ce groupe d'âge s'appuie sur les résultats d'études à court et à long termes dans lesquelles, comparativement au placebo, le cyclésonide améliore significativement la fonction pulmonaire³⁷. Lorsqu'on le compare aux autres

CSI, le ciclésone n'a démontré aucune amélioration significative de la fonction pulmonaire chez les 4 à 17 ans³⁸ et a présenté un profil de sécurité similaire au regard de son impact sur la croissance chez les enfants présentant un asthme persistant léger à modéré³⁹.

Anticholinergique à longue durée d'action

Bien que l'utilisation des anticholinergiques à longue durée d'action pour traiter l'asthme ait fait l'objet de nombreuses études cliniques, ce n'est que tout récemment qu'un produit a été proposé pour cette indication. Pendant que la Food and Drug Administration (FDA) remettait en question l'utilisation des BALA pour traiter l'asthme (FDA-BALA), plusieurs experts cherchaient diverses options alternatives pharmacologiques dans le but de répondre à cette demande. Dans le cadre d'une étude subventionnée par l'État, on a d'abord cherché à savoir si, chez un patient non maîtrisé avec un CSI seul, l'ajout du tiotropium (Spiriva^{MD} ou Spiriva Respimat^{MD}) était supérieur au doublement de la dose de CSI⁴⁰. En deuxième lieu, on a cherché à vérifier l'hypothèse selon laquelle l'addition du tiotropium serait non inférieure à l'ajout d'un BALA. La réponse obtenue en a surpris plusieurs : le tiotropium améliore significativement la fonction pulmonaire comparativement à la double dose de CSI, et cette addition est non inférieure à celle obtenue avec le salmétérol⁴⁰.

Santé Canada a reconnu l'indication d'asthme chez un sous-groupe précis de patients, soit ceux qui présentaient des symptômes malgré un traitement associant un CSI (équivalent, mais non limité à ≥ 500 mcg de fluticasone par jour ou ≥ 800 mcg de budésonide par jour) et un BALA, et ayant eu une exacerbation grave ou plus au cours des 12 derniers mois⁴¹.

Dans le cadre d'une étude multicentrique de 48 semaines, le tiotropium en format Respimat a démontré, versus le placebo, une réduction significative du risque d'exacerbations graves et une amélioration modeste de la fonction pulmonaire⁴². L'efficacité du tiotropium dans ce sous-groupe de la population asthmatique a récemment été reconnue dans les plus récentes publications de la Global Initiative for Asthma, tel que discuté précédemment². Le tiotropium est donc une médication d'ajout possible dans l'asthme sévère.

Association CSI/BALA

Depuis 2005, deux nouvelles associations de CSI/BALA ont fait leur apparition sur le marché. La plus récente est le furoate de fluticasone (FF) associé au vilantérol (VI) dans le dispositif Ellipta (Breo Ellipta^{MD}). Il existe en deux doses, soit en 100 mcg/25 mcg ou en 200 mcg/25mcg (FF/VI), toutes deux indiquées dans le traitement de l'asthme

et à prise unique quotidienne⁴³. Seule la dose de 100 mcg/25 mcg est indiquée dans le traitement de la MPOC.

La première étude⁴⁴ a démontré la supériorité du FF/VI 100 mcg/25 mcg et du FF 100 mcg dans une population d'asthmatiques de plus de 12 ans versus le placebo, lorsqu'on regarde l'amélioration du VEMS au creux et du VEMS moyen mesuré en série, mais elle n'a pas démontré de supériorité entre les deux traitements actifs pour l'issue primaire. Par contre, le pourcentage de jours sans symptôme était significativement supérieur dans le groupe CSI/BALA versus CSI versus placebo.

Une étude similaire a été réalisée, mais avec des patients présentant un asthme modéré à sévère chez qui l'on comparait le FF/VI 200 mcg/25mcg une fois par jour à FF 200 mcg une fois par jour et au fluticasone propionate (FP) 500 mcg deux fois par jour sur 24 semaines⁴⁵. L'association FF/VI a démontré une supériorité significative par rapport aux deux formes de fluticasone, tant en ce qui concerne l'amélioration du VEMS au creux qu'à celle du VEMS moyen mesuré en série, et du pourcentage de

VI Suivi de l'asthme - Causes de la perte de maîtrise et solutions possibles*

Causes	Solutions possibles
Exposition à des facteurs déclenchants	■ Éducation ■ Assainissement de l'environnement ■ Parfois, intensification temporaire du traitement pharmacologique qui ne doit pas se substituer à l'assainissement de l'environnement
Problème d'adhésion thérapeutique	■ Causes de non-adhésion au traitement à déterminer et à discuter ■ Éducation ■ Traitement identique ou simplifié
Technique d'inhalation inadéquate	■ Éducation ■ Modification du type d'inhalateur
Présence de comorbidités	■ Détection et traitement des problèmes de santé, tels que reflux gastro-œsophagien, rhinite, sinusite, etc. ■ Intensification temporaire du traitement
Exacerbation (allergique, infectieuse, etc.)	■ Utilisation de doses plus élevées d'un corti-costéroïde inhalé ou par voie orale (PAE**)
Augmentation de la gravité de l'asthme	■ Intensification du traitement pharmacologique

* Extrait de Outil d'aide à la décision dans le traitement de l'asthme, INESSS 2014 (référence 52).

** PAE : plan d'action écrit.

jours sans symptôme⁴⁵. Enfin, on a comparé deux associations de CSI/BALA, soit le FF/VI (100/25 mcg une fois par jour) et le FP/salmétérol (250/50 mcg deux fois par jour), sans parvenir à démontrer une différence significative entre elles en ce qui a trait au VEMS mesuré en série après 24 semaines⁴⁶.

La deuxième association à avoir fait son entrée est le furoate de mométasone (FM) associé au formotérol (F) (Zenhale^{MD}) sous la forme d'un aérosol-doseur en format de 50/5 mcg, 100/5 mcg et 200/5 mcg (FM/F), administré à raison de deux inhalations deux fois par jour⁴⁷. Le FM/F (100/10 mcg/dose) a démontré sa supériorité autant chez

VII Éléments importants à discuter avec le patient*

Décrire l'asthme comme une maladie chronique qui peut être maîtrisée

Déterminer et discuter des irritants et des facteurs déclenchants de l'asthme :

- Tabagisme actif ou secondaire
- Infection des voies respiratoires
- Allergie aux animaux de compagnie, aux acariens, aux pollens
- Pollution atmosphérique et intérieure, air froid, exercice, etc.
- Environnement professionnel (agents irritants ou sensibilisants)

Évaluer la technique d'inhalation à chaque visite

Identifier les moyens possibles pour améliorer l'adhésion au traitement et aux mesures non pharmacologiques :

1. Anticiper la non-adhésion au traitement, poser des questions. Par exemple : Il est fréquent d'oublier de prendre ses médicaments, cela vous arrive-t-il ? À quelle fréquence ? À quel moment ? Combien de fois par semaine oubliez-vous de les prendre ? (Ou en pourcentage, combien de fois par semaine les prenez-vous ?).
2. Déterminer les raisons. Par exemple : Avez-vous des craintes par rapport à vos médicaments ?
3. Trouver des solutions adaptées aux patients. Par exemple : simplifier le traitement, diriger vers un éducateur spécialisé dans l'asthme.

Expliquer le plan d'action écrit :

- Maîtrise de l'asthme et son traitement d'entretien : Lors de votre prochain rhume, que ferez-vous ?
- Détérioration de l'asthme et son traitement : Décrivez-moi votre dernière crise.
- Exacerbation : Savez-vous quand consulter ?

* Extrait de *Outil d'aide à la décision dans le traitement de l'asthme*, INESSS 2014 (référence 52).

les asthmatiques non maîtrisés par de faibles doses de CSI⁴⁸, une fois comparé à ses monocomposantes et au placebo, en ce qui a trait à la proportion de sujets présentant une exacerbation, que chez les asthmatiques non maîtrisés par des doses moyennes de CSI⁴⁹ ou des doses élevées de CSI⁵⁰. Il a également démontré sa sécurité à long terme, en entraînant un taux d'effets indésirables similaire à celui observé avec l'association fluticasone propionate/salmétérol⁵¹.

Suivi de la pharmacothérapie : quoi retenir et quoi documenter

Le suivi de l'asthme est complexe, car la gravité de cette maladie chronique peut fluctuer selon la présence de facteurs externes (environnement, maladies concomitantes). De plus, les perceptions erronées sont répandues et les stades d'adaptation varient avec le temps.

Le **tableau VI** résume les causes de la perte de maîtrise à surveiller en pharmacie et les solutions possibles⁵². Le **tableau VII** mentionne les éléments importants à discuter avec les patients lors des consultations⁵².

Une fois les éléments communiqués au patient, il est fortement recommandé de compléter l'intervention éducative en centre d'enseignement (Réseau québécois d'éducation en santé respiratoire ou <http://www.rqam.ca/>).

Conclusion

L'arrivée de nouveaux traitements et d'une nouvelle approche dans le continuum du traitement de l'asthme, autant chez l'enfant que chez l'adulte, oblige le pharmacien à prendre sa place dans la prise en charge de cette maladie, notamment dans l'identification des patients en perte de contrôle et de ceux qui présentent des effets indésirables ou sont non observants du traitement d'entretien. Ces informations sont aussi importantes à documenter dans le dossier du patient qu'à communiquer au médecin traitant dans le but d'optimiser les traitements pharmacologiques et la maîtrise de l'asthme. ■

Cet article se veut une mise à jour des articles suivants de *Québec Pharmacie* :

- [Rouleau R. Mise à jour du traitement de l'asthme. *Québec Pharmacie* 2005; 52 \(9\): 617-26.](#)
- [Ngo T-T. L'asthme chez l'enfant d'âge préscolaire. *Québec Pharmacie* 2013; 60\(7\): 15-22.](#)

Références

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

1. **Lougheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, et coll. Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. Canadian Thoracic Society 2012 Guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. Can Respir J. 2012; 19(2): 127-64.**
2. **Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. [En ligne. Page consultée le 14 avril 2016.] Disponible à www.ginasthma.org**
3. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743-80.
4. Ungar WJ, Coyte PC, Chapman KR, et coll. The patient level cost of asthma in adults in south central Ontario. *Can Respir J* 1998; 5 (6): 463-71.
5. Sadatsafavi M, Rousseau R, Chen W, et coll. The preventable burden of productivity loss due to suboptimal asthma control - A population-Based study. *Chest* 2014; 145(4): 787-93.
6. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma: A national clinical guideline. *Thorax*. 2014; 69 (Suppl 1): 1-192.
7. Magnoni MS, Caminati M, Senna G, et coll. Asthma under/misdiagnosis in primary care setting: An observational community-based study in Italy. *Clin Mol Allergy* (2015) 13: 1-5.
8. Lucas AE, Smeenk FJ, Smeele IJ, et coll. Diagnostic accuracy of primary care asthma/COPD working hypotheses, a real life study. *Respiratory Medicine* 2012; 106: 1158-63.
9. Dales RE, Vandemheen KL, Clinch J, et coll. Spirometry in the primary care setting: Influence on clinical diagnosis and management of airflow obstruction. *Chest* 2005; 128: 2443-7.
10. **Ducharme FM, Dell SD, Radhakrishnan D, et coll. Le diagnostic et la prise en charge de l'asthme chez les enfants d'âge préscolaire : document de principes de la Société canadienne de thoracologie et de la Société canadienne de pédiatrie. Paediatric Child Health 2015; 20 (7): 362-71.**
11. **Lougheed MD, Lemièrre C, Dell SD, et coll. Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum – 2010 Consensus for children six years of age and over, and adults. Can Respir J 2010; 17 (1): 15-24.**
12. Fahy JV, Liu J, Wong F, Boushey HA. Analysis of cellular and biochemical constituents of induced sputum after allergen challenge: A method for studying allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 93: 1031-9.
13. Gibson PG, Wong BJO, Hepperle MJ, et coll. A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of Inhaled corticosteroid. *Clinical and Experimental Allergy* 1992; 22: 525-32.
14. Birrell MA, McCluskie K, Hardaker E, et coll. Utility of exhaled nitric oxide as a noninvasive biomarker of lung inflammation in a disease model. *Eur Respir J*. 2006; 28: 1236-44.
15. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et coll. Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 602-15.
16. Petsky HL, Cates CJ, Li A, et coll. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: 1-41.

17. Lemièrre C, Bai T, Balter M, et coll. *Adult Asthma Consensus Guidelines Update 2003. Can Respir J.* 2004; 11 (Suppl A): 9A-18A.
18. Menezes MB, Teixeira AL, Filho JT, et coll. *Inflammatory and functional effects of increasing asthma treatment with formoterol or double dose budesonide. Respir Med.* 2008; 102: 1385-91.
19. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, et coll. *Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. Chest* 2008; 134: 1192-9.
20. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. *Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev.* 2011(5): CD003137.
21. Chauhan BF, Ducharme FM. *Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus antileukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 1: 1-133.
22. National Asthma Education Prevention Program (NAEPP). *Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma.* Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), 2007.
23. *Monographie du budésonide/formotérol fumarate (Symbicort^{MD}).* AstraZeneca Canada Inc., 2015.
24. Fitzgerald JM, Becker A, Sears MR, et coll. *Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. Thorax* 2004; 59: 550-6.
25. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. *Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: Randomised controlled trial. Lancet* 2004; 363: 271-5.
26. Rice-McDonald G, Bowler S, Staines G, Mitchell C. *Doubling daily inhaled corticosteroid dose is ineffective in mild to moderately severe attacks of asthma in adults. Intern Med J.* 2005; 35: 693-8.
27. Quon BS, FitzGerald JM, Lemiere C, et coll. *Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Syst Rev.* 2010; 10: 1-54.
28. Rank MA, Liesinger JT, Branda ME, et coll. *Comparative safety and costs of stepping down asthma medications in patients with controlled asthma. J Allergy Clin Immunol.* 2015 Oct 16. [Epub ahead of print]
29. Boulet LP. *Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. Chest* 1998; 113: 587-92.
30. Rouleau R. *Mise à jour du traitement de l'asthme, Québec Pharmacie,* 2005; 52 (9): 617-26.
31. *Monographie du furoate de fluticasone (Arnuity^{MD} Ellipta).* GlaxoSmithKline Inc., 2015.
32. Woodcock A, Lotvall J, Busse WW, et coll. *Efficacy and safety of fluticasone furoate 100 µg and 200 µg once daily in the treatment of moderate-severe asthma in adults and adolescents: A 24-week randomised study. BMC Pulmonary Medicine* 2014; 14 (113): 1-10.
33. Lötval J, Bleecker ER, Busse WW, et coll. *Efficacy and safety of fluticasone furoate 100 µg once-daily in patients with persistent asthma: A 24-week placebo and active controlled randomised trial. Respiratory Medicine* 2014; 108: 41-9.
34. *Monographie du furoate de mométasone (Asmanex^{MD} Twisthaler).* Merck Canada Inc., 2015.
35. Nayak AS, Banov C, Corren J, et coll. *Once-daily mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of patients with persistent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 84: 417-24.

36. Berger WE, Milgrom H, Chervinsky P, et coll. Effects of treatment with mometasone furoate dry powder inhaler in children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 672-80.
37. Monographie du Ciclésonide (Alvesco^{MD}). Takeda Canada Inc., 2012.
38. Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, Boluyt N. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 2: 1-54.
39. Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, et coll. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 7 : 1-114.
40. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N et coll. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2010; 363(18): 1715-26.
41. Monographie du tiotropium (Spiriva^{MD} Respimat). Boeringher Ingelheim Canada Inc., 2015.
42. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et coll. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012; 367 (13): 1198-207.
43. Monographie du furoate de fluticasone et vilantérol (Breo^{MD} Ellipta). GlaxoSmithKline Inc., 2015.
44. Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, et coll. Fluticasone furoate-vilanterol 100-25 mcg compared with fluticasone furoate 100 mcg in asthma: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2(5): 553-61.
45. O'Byrne, Bleecker ER, Bateman ED, et coll. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Respir J.* 2014; 43: 773-82.
46. Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, et coll. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma. *Chest* 2013; 144(4): 1222-9.
47. Monographie du furoate de mométasone et fumarate de formotérol (Zenhale^{MD}). Merck Canada Inc., 2014.
48. Meltzer E, Nolte H, Laforce C. Low-dose mometasone furoate/formoterol: Efficacy and safety findings from a study investigating a new combination therapy in subjects whose asthma was inadequately controlled using low-dose inhaled corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2); Suppl 1 : AB196.
49. Nathan RA, Nolte H, Pearlman DS; P04334 Study Investigators. Twenty-six-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 microg combination treatment in patients with persistent asthma previously receiving medium-dose inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31(4): 269-79.
50. Weinstein SF, Corren J, Murphy K, et coll. Twelve-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 microg and 400/10 microg combination treatments in patients with persistent asthma previously receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31(4): 280-9.
51. Maspero JF, Nolte H, Chérrez-Ojeda I; P04139 Study Group. Long-term safety of mometasone furoate/formoterol combination for treatment of patients with persistent asthma. *J Asthma.* 2010; 47(10): 1106-15.
52. **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Outil d'aide à la décision dans le traitement de l'asthme, janvier 2014. [En ligne. Page consultée le 14 avril 2016.] Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Asthme_2011/outil_asthme_2011031.pdf**

4. Parmi les énoncés suivants, lequel correspond à la meilleure conduite à tenir quant au traitement d'entretien, si la maîtrise de l'asthme n'est pas atteinte avec un corticostéroïde inhalé (CSI) à faible dose ?

- A.** On doit immédiatement passer à l'association corticostéroïde inhalé/bêta 2-agonistes à longue durée d'action (CSI/BALA) dans le but d'atteindre les cibles de maîtrise.
- B.** L'augmentation à une dose modérée de CSI est préférable à l'ajout d'un BALA.
- C.** Les risques de l'ajout d'un BALA à un CSI sont supérieurs aux bienfaits attendus chez les patients.
- D.** Chez 80 % des patients, il peut y avoir maîtrise spontanée des cibles de l'asthme. C'est donc pourquoi il est recommandé de maintenir la dose de CSI la plus faible possible.
- E.** Avant de conclure à un besoin d'augmentation de la thérapie d'entretien, on doit évaluer les raisons potentielles ayant mené à cette absence de maîtrise (p. ex., inobservance, mauvaise technique d'inhalation, comorbidité non traitée adéquatement).

5. Parmi ces énoncés concernant le syndrome de chevauchement, lequel est vrai ?

- A.** État physique où l'asthme et la bronchiectasie sont présents chez un même patient.
- B.** Les mécanismes sous-jacents expliquant l'état pathologique sont bien connus.
- C.** État pathologique récemment présenté dans la mise à jour de la prise en charge de l'asthme chez l'adulte par la Société canadienne de thoracologie.
- D.** État physique où l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) sont présents chez un même patient.
- E.** État physique où l'emphysème et la bronchite chronique sont présents chez un même patient.

6. Concernant la prise en charge de l'asthme chez les enfants de moins de six ans, lequel parmi les énoncés suivants est vrai ?

- A.** On peut envisager de réduire graduellement la dose à la plus petite dose efficace lorsque l'asthme demeure bien maîtrisé pendant au moins trois mois.
- B.** Afin de limiter l'exposition aux CSI chez les enfants de moins de deux ans, on utilise des critères de maîtrise plus souples que chez l'adulte.
- C.** Selon la Société canadienne de thoracologie, les quatre critères permettant de poser un diagnostic opérationnel d'asthme chez les enfants de un à cinq ans sont les suivants : obstruction des voies respiratoires, réversibilité de l'obstruction des voies respiratoires, aucune présomption clinique d'un autre diagnostic et présence confirmée d'asthme chez l'un ou l'autre des parents.
- D.** L'utilisation intermittente d'un médicament d'entretien pour l'asthme dès l'apparition des symptômes est reconnue, car elle a permis de démontrer la réduction et la gravité des exacerbations de l'asthme.
- E.** L'usage des CSI est fortement non recommandé chez cette population et toute tentative de les entreprendre devrait porter sur une courte période allant jusqu'à 14 jours.

7. Concernant les recommandations canadiennes sur la prise en charge de l'asthme chez l'adulte, lequel parmi les énoncés suivants est vrai ?

- A.** Il est recommandé de faire le décompte des éosinophiles de l'expectoration chez tous les patients se présentant à l'urgence plus d'une fois par année.
- B.** Il est recommandé de mesurer régulièrement l'oxyde nitrique (NO) expiré dans le but de faire un ajustement du traitement par CSI chez un adulte.
- C.** Il est recommandé d'utiliser la combinaison CSI/BALA au lieu d'un bêta 2-agonistes à courte durée d'action (BACA) comme médicament de secours chez les personnes avec un asthme léger qui utilisent un CSI en monothérapie.
- D.** Chez les personnes de 12 ans et plus avec un asthme modéré dont la maîtrise est inadéquate, traitées par une dose fixe d'une combinaison CSI/BALA et présentant des exacerbations répétées, on peut considérer l'utilisation du budésonide/formotérol comme médicament de secours, avec la même dose d'entretien de CSI.
- E.** L'utilisation du montélukast a démontré des résultats spirométriques supérieurs à ceux de toutes les doses de CSI utilisées en monothérapie chez les asthmatiques légers. C'est d'ailleurs ce qui explique pourquoi les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARLT) sont une première ligne de traitement chez l'adulte.

8. Parmi les énoncés suivants concernant les plus récents médicaments ou dispositifs mis sur le marché, lequel est vrai ?

- A.** Le Arnuity^{MD} Ellipta^{MD} (furoate de fluticasone) doit être utilisé régulièrement deux fois par jour.
- B.** Autant l'Asmanex^{MD} Twisthaler^{MD} (furoate de mométasone) que l'Arnuity^{MD} Ellipta^{MD} (furoate de fluticasone) contiennent du lactose dans leur dispositif respectif.
- C.** Chez les patients non maîtrisés avec un CSI, il a été démontré que l'ajout de tiotropium était supérieur en termes d'amélioration de la fonction pulmonaire que l'addition de salmétérol.
- D.** Seule la dose de 100 mcg/25 mcg de Breo^{MD} Ellipta^{MD} (furoate de fluticasone associé au vilantérol) est indiquée dans le traitement de l'asthme.
- E.** Comparativement au Asmanex^{MD} Twisthaler^{MD} (furoate de mométasone), le ciclésone (Alvesco^{MD}) n'est indiqué que chez les patients asthmatiques de 12 ans et plus.

Texte rédigé par **Vicky Gélinas**, B. Pharm., M.Sc., Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec, Université Laval

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

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

Texte original soumis le 29 juin 2016.

Texte final remis le 14 juillet 2016.

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

Responsable de cette chronique :

 **Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.**

Syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) lié à la terbinafine

L'onychomycose est un problème cutané courant dans la population générale. Elle affecte environ 10 % des adultes (2 % à 14 %) et est responsable de 15 % à 40 % de toutes



Objectifs d'apprentissage

1. Reconnaître le syndrome « DRESS » (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).
2. Connaître les facteurs de risque de présenter un DRESS.
3. Connaître le traitement approprié du DRESS.



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

M. G.B. est un homme de 58 ans qui pèse 92 kg et mesure 177 cm. Il se présente à l'urgence au jour 0 pour ictère avec prurit depuis environ six semaines. Il a comme antécédents un glioblastome multiforme, une masse au rein gauche et une onychomycose. Son profil médicamenteux est présenté au **tableau I**. Environ six semaines avant son admission, ce patient a présenté un rash érythémateux et prurigineux qui a progressé. Il avait aussi des urines foncées, des selles pâles et une diminution de l'appétit qui ont mené à une perte de poids de l'ordre de 9 kg. Un bilan hépatique établi au jour - 39 a permis de découvrir des enzymes hépatiques perturbées (**tableau II**). Dès lors, la terbinafine est suspendue puisqu'on suspecte qu'elle est en cause. Une consultation en gastro-entérologie et en pharmacie est demandée afin d'élucider le lien de causalité possible et la conduite à tenir. Un bilan hépatique est également demandé toutes les semaines jusqu'à son admission. Lors de sa consultation à l'urgence au jour 0, sa température est normale, il n'a pas de sensibilité abdominale, ni de nausées ou de vomissements. Il présente un érythème pancorporel, un œdème aux membres inférieurs, une hépatite mixte, une thrombocytopénie et une éosinophilie. L'examen physique ne démontre pas d'adénopathie. L'équipe médicale ne suspecte pas d'atteinte pulmonaire, cardiaque ou rénale à la suite de l'électrocardiogramme, de la radiographie pulmonaire et de la mesure de la créatinine, qui est normale. Au questionnaire, le patient fait part d'une sécheresse oculaire et de démangeaisons oculaires depuis environ deux semaines. L'équipe de médecine interne diagnostique un DRESS lié à la terbinafine et décide d'admettre le patient.

les affections des ongles^{1,2}. Les traitements les plus efficaces sont certainement les antifongiques systémiques, comme la terbinafine et l'itraconazole^{1,2,3}. Quoique l'infection semble banale, le traitement n'est pas dénué d'effets indésirables et peut occasionner plusieurs interactions. Parmi ces effets, l'hépatotoxicité est certainement à craindre. Le cas clinique présenté ci-contre (*voir Cas clinique - Présentation du patient*) présente une réaction indésirable à la terbinafine rare mais potentiellement mortelle,

I Profil médicamenteux du patient

Médicament	Posologie	Statut du médicament
Hydroxyzine (Atarax ^{MD}) 25 mg	1 à 2 capsules au coucher	Débuté au jour -40
Témozolomide (Temodal ^{MD}) 20 mg	4 capsules DIE pendant 28 jours puis arrêt durant 5 jours et reprendre	Pris depuis plus de 6 mois et cessé environ au jour -30
Ondansétron (Zofran ^{MD}) 8 mg	1 comprimé avant la prise de témozolomide et toutes les 8 heures si nausées	Prescrit au jour -102, mais non pris par le patient
Terbinafine (Lamisil ^{MD}) 250 mg	1 comprimé DIE	Débuté au jour -82 et cessé au jour -42
Acide fusidique (Fucidin ^{MD}) 2 %	Application locale BID pour 1 semaine	Débuté au jour -82



Suivi et surveillance des analyses de laboratoire concernées

Jour	-70	-39	0	3	6	9	17	31	85	134
Phosphatase alcaline (normale 50 à 140 U/L)		540	767	786	717	693	537	446	332	-
GGT (normale <85 U/L)		1384	250	286	269	258	294	286	455	-
AST (normale <40 U/L)	14	268	111	117	116	80	63	57	61	35
ALT (normale <50 U/L)	24	507	178	146	124	96	65	64	88	47
Bilirubine totale (normale <21 µmol/L)	6	108	409	294	321	253	168	99	15	9
Éosinophile (normale <0,5 X 10 ⁹ /L)	0,19	0,22	2,0	0,32	0,95	0,63	0,38	0,41	0.20	0.46
Plaquettes (normale 150 à 360 X 10 ⁹ /L)	106	120	38	33	17	24	63	120	129	187
Créatinine (normale 55 à 105 µmol /L)	89	93	83	73	68	70	69	79	78	123

soit le syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ou « DRESS » (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Évolution de la réaction

Lors de l'admission de ce patient, une consultation en dermatologie et en ophtalmologie est demandée. Le dermatologue prescrit de la bétaméthasone valérate 0,1 % (Betaderm^{MD}) en crème pour tout le corps, à appliquer BID, et de l'acétonide de triamcinolone (Aristocort R^{MD}) en pommade 0,1 % pour le visage, à appliquer BID. L'ophtalmologiste conclut à une blépharite et conseille des larmes artificielles. Il n'y a donc pas d'atteinte visuelle. Au jour 2, on note une diminution du prurit, mais le patient présente une desquamation et des croûtes jaunâtres au visage et aux membres inférieurs. L'ictère est toujours très présent. Une culture de pus au niveau cutané a montré la présence de *Staphylococcus aureus*. Le dermatologue cesse les corticostéroïdes topiques vu la surinfection cutanée et entreprend un traitement par la mupirocine 2 % (Bactroban^{MD}) en crème sur les régions affectées (visage, cou, membres supérieurs et inférieurs, et dos). Au jour 3, le patient présente des frissons et une température corporelle de 38 °C. On procède à des hémocultures et on administre de la céfazoline (Ancef^{MD}) à raison d'1 g toutes les huit heures, sous forme intraveineuse, pour traiter la surinfection cutanée. Les facteurs antinucléaires sont positifs, les anticorps antihépatites (A, B et C) sont négatifs, ainsi que les immunoglobulines de type M à cytomégalo virus. La mononucléose est négative, malgré les immunoglobulines de type G à virus d'Epstein-Barr positives qui laissent croire à une infection ancienne. La ferritine est aussi augmentée. Au jour 4, l'échocardiographie cardiaque ne montre pas d'atteinte au myocarde. Au jour 5,



Critères diagnostiques⁴

Bocquet et collaborateurs	RegiSCAR	J-SCAR
Éruption cutanée	Rash aigu*	Rash maculopapulaire qui se développe > 3 semaines après le médicament en cause
Anomalies hématologiques ■ éosinophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ■ présence de lymphocytes atypiques	Réaction liée à un médicament*	Symptômes qui se prolongent après l'arrêt du médicament en cause
Atteinte systémique ■ lymphadénopathies ≥ 2 cm de diamètre ■ hépatite avec transaminases supérieures à 2 fois la limite supérieure à la normale (LSN) ■ néphrite interstitielle ■ pneumonite ■ cardite	Hospitalisation*	Anomalie leucocytaire, au moins 1 des 3 critères ■ leucocytose ($> 11 \times 10^9/L$) ■ lymphocytes atypiques ($> 5\%$) ■ Éosinophilie ($> 1,5 \times 10^9/L$)
	Fièvre $> 38^\circ C^t$	Anomalies hépatiques (ALT > 100 U/L) ou autre organe affecté
	Au moins 1 organe interne atteint ^t	Fièvre $> 38^\circ C$
	Lymphadénopathies sur au moins 2 sites	Lymphadénopathies sur plusieurs sites
	Anomalie de la formule sanguine ■ lymphocytes supérieurs ou inférieurs à la normale ■ éosinophiles supérieurs à la normale du laboratoire ■ plaquettes inférieures à la normale du laboratoire	Réactivation du HHV-6

* Critère obligatoire, et au moins 3 des 4 critères établis doivent être présents.

J-SCAR: si les 7 critères sont présents, il s'agit d'un DIHS typique, alors que, s'il n'y a que 5 ou 6 critères, il s'agit d'un DIHS atypique.

IV Médicaments les plus communs en cause^{4,5,6}

Classe médicamenteuse	Agents
Anticonvulsivants	Phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, acide valproïque, zonisamide et lamotrigine
Antimicrobiens	Minocycline, dapson, sulfasalazine, triméthoprim-sulfaméthoxazole, ampicilline, céfotaxime, éthambutol, isoniazide, linézolide, métronidazole, pyrazinamide, quinine, rifampicine, streptomycine, vancomycine
Antiviraux	Abacavir, névirapine
Antidépresseurs	Bupropion, fluoxétine
Antihypertenseurs	Amlodipine, captopril
Biologiques	Éfalizumab et imatinib
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Célécoxib et ibuprofène
Autres	Allopurinol, époïétine alpha, mexilétine, inhibiteurs de la pompe à protons et ranitidine

l'hémoculture est positive pour *Staphylococcus aureus*. On ajoute de la vancomycine à raison de 1 g intraveineux toutes les 12 heures pour offrir une couverture de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, en attendant l'antibiogramme. Au jour 6, on administre cinq concentrés plaquettaires au patient étant donné la persistance de la thrombocytopénie et la présence de rectorragie. On lui prescrit du pantoprazole (Pantoloc^{MD}) 40 mg DIE. Comme le germe est sensible à la céfazoline, la vancomycine est cessée au jour 7. Le patient se sent mieux, a davantage d'énergie et moins de faiblesse. On note une diminution de l'ictère, des lésions croûtées et de l'œdème aux membres inférieurs. L'urine a une coloration normale. Le bilan hépatique s'améliore lentement. Au jour 8, la mupirocine est cessée et la béthaméthasone est reprise afin de réduire l'érythème. Au jour 10, on note une adénopathie de la chaîne cervicale antérieure gauche de moins d'un centimètre.

Discussion

Description du DRESS

Le DRESS, aussi appelé syndrome d'hypersensibilité induite par les médicaments (DIHS), est une réaction indésirable à un médicament rare et potentiellement mortelle^{4,5,6}. Il se manifeste par une réaction cutanée accompagnée de fièvre,



Cas clinique
2/2
(Fin de l'épisode)

Le patient quitte au jour 11 avec une ordonnance de bétaméthasone en crème. Il est suivi en médecine de jour pour une antibiothérapie intraveineuse à domicile avec de la céfazoline, pour un total de 28 jours. Le rash cutané est amélioré, le patient présente une sécheresse cutanée diffuse avec quelques zones érythémateuses et des pseudovésicules aux paumes et aux plantes.

d'anomalies hématologiques (éosinophilie, lymphocytose atypique) et de lymphadénopathie, et par l'atteinte d'organes tels que le foie, les reins ou les poumons^{4,5,6,7}. L'incidence est estimée à entre 1 pour 1000 et 1 pour 10 000 patients exposés aux médicaments les plus propices^{6,7}. Le DRESS touche les enfants et les adultes sans égard au sexe⁴. Les principaux facteurs de risque de présenter un DRESS sont l'immunosuppression, les doses médicamenteuses, des variations génétiques et des facteurs environnementaux qui affectent la bioactivation et la détoxification⁴. Les premiers symptômes de la réaction surviennent généralement entre deux et huit semaines suivant le début du médicament^{4,5,6,7}. La pathophysiologie n'est toutefois pas complètement élucidée^{4,6,7}. On trouve deux hypothèses principales dans la littérature médicale, soit un problème enzymatique et la réactivation virale^{4,6,7}. La première hypothèse serait secondaire à une mutation des gènes encodant les enzymes de détoxification des médicaments^{4,6,7,8}. Il en résulterait une hypersensibilité au médicament et à son métabolite réactif qui s'est accumulé^{4,6,7}. Ces métabolites réactifs peuvent interagir avec les protéines cellulaires et entraîner une réponse auto-immune^{4,6,7}. La seconde hypothèse mentionne une réactivation des virus de la famille de l'herpès^{4,6,7}. En effet, les virus de l'herpès de type 6 et 7 (HHV-6 et HHV-7), le virus Epstein-Barr et le cytomégalovirus ont été impliqués dans certains cas^{4,6,7}. Plusieurs similarités existent entre le DRESS et la réactivation des virus de type herpès, incluant les manifestations cutanées et viscérales⁴.

Les éruptions cutanées sont le plus souvent de type érythémateux morbilliforme, généralement diffuses, prurigineuses, maculaires et parfois caractérisées par un exanthème érythrodermique⁴. Il y a souvent présence d'œdème facial⁵. Plusieurs organes peuvent être affectés par le DRESS, en premier lieu le foie. Il est atteint chez 70 % des patients touchés et l'hépatite est décelée par une anomalie des transaminases^{4,7}. Les autres atteintes sont l'insuffisance rénale allant jusqu'à la néphrite interstitielle (11 %), la maladie pulmonaire interstitielle, la myocardite, la pancréatite, la méningoencéphalite, la gastroentérite et le syndrome hémophagocytaire^{4,7}. Une atteinte du système endocrinien, la thyroïdite, a été rapportée, mais rarement en phase aiguë, plutôt comme une conséquence du DRESS^{4,7}.

Diagnostic

Le diagnostic de DRESS doit être posé une fois exclues d'autres affections graves, comme une infection, une néoplasie, une maladie auto-immune ou une maladie du tissu conjonctif⁴. Trois groupes se sont penchés sur les critères pour diagnostiquer un DRESS. Ces derniers sont présentés au **tableau III**. Le premier groupe, celui de Bocquet et collaborateurs, a proposé les critères originaux en trois points, soit éruption cutanée, anomalies hématologiques et manifestation systémique^{4,9}. Le Registre européen pour les effets indésirables cutanés sévères (*Registry for severe cutaneous skin adverse reactions* [RegiSCAR]) a ajouté des critères à ceux proposés par Bocquet^{4,6,7,10,11}. Trois critères sont obligatoires, soit l'hospitalisation, une réaction cutanée aiguë et une réaction à un médicament suspectée^{4,6,7,10,11}. Ensuite, trois des quatre critères secondaires doivent être présents, soit la fièvre supérieure à 38 °C, l'élargissement des ganglions lymphatiques (sur au moins deux sites), l'atteinte d'au moins un organe atteint et des anomalies de la formule sanguine^{4,10}. Un système de pointage mis au point par le groupe de travail de RegiSCAR a permis de déterminer si une réaction est possible, probable ou définitive pour un DRESS. Le troisième système d'évaluation provient d'un consensus japonais et est connu sous le nom de J-SCAR^{4,7}. Les critères sont les suivants : rash maculopapulaire, symptômes persistants plus de deux semaines après l'arrêt du médicament, fièvre supérieure à 38 °C, élévation des transaminases, lymphadénopathie, réactivation du HHV-6 et au moins un des trois critères suivants : leucocytose, lymphocytes atypiques ou éosinophilie^{4,7}. Les principaux médicaments en cause sont présentés au **tableau IV**.

Imputabilité

Le lien d'imputabilité pour le DRESS associé à la terbinafine pour M. G.B., tel qu'établi par l'algorithme de Naranjo, serait probable avec un résultat de 7¹². En effet, il y a peu de rapports de cas existants pour le DRESS associé à la terbinafine⁵. Par contre, la Food and Drug Administration, organisme de vigilance américain, a émis un avis en 2013 selon lequel la terbinafine peut occasionner des réactions cutanées graves, incluant le DRESS¹³. Aussi, la banque de données de vigilance de Santé Canada a rapporté plusieurs cas de patients avec un rash et une hépatotoxicité, sans toutefois poser le diagnostic de DRESS¹⁴. La monographie a inclus l'effet indésirable à la suite de ces rapports de cas^{15,16}. L'état du patient s'est amélioré en quelques semaines après le retrait de l'agent suspecté, comme il est rapporté dans la littérature médicale^{4,7}. En effet, le rash a diminué, passant du rash érythémateux à une xérose cutanée, des croûtes et quelques papules. Le bilan hépatique s'est amélioré, mais il s'est normalisé plus de cinq mois après l'arrêt de la terbinafine. Le médicament n'a pas été réadministré ni donné à des doses plus faibles pour des considérations éthiques, et les autres causes médicales ont été écartées. La réaction indésirable a été confirmée par l'équipe

médicale. Le patient obtient un résultat de 5 sur l'échelle de RegiSCAR, soit un diagnostic probable de DRESS^{6,7}. Par contre, il ne répond pas aux critères diagnostiques du RegiSCAR ni à ceux du DIHS, parce qu'il ne fait pas de fièvre et ne présente pas plusieurs adénopathies sur différents sites (il présente seulement deux des quatre critères mineurs du RegiSCAR et quatre des sept critères de DIHS)^{4,7,10,11}. Il faut souligner qu'il présentait une réaction cutanée depuis plus de six semaines avant son admission et que les symptômes précédant l'éruption cutanée de quelques jours étaient le prurit et la fièvre. Il est possible que l'épisode de fièvre n'ait pas été documenté et qu'il se soit déroulé avant l'admission. Dans ces circonstances, il obtiendrait trois critères mineurs du RegiSCAR (il a déjà les trois majeurs), ce qui confirmerait le diagnostic de DRESS, et cinq des sept critères du DIHS, ce qui permettrait de poser le diagnostic de DIHS atypique^{4,7,10,11}.

Le témozolomide obtient un résultat de 1 à l'aide de l'algorithme de Naranjo. En effet, il n'existe pas de cas concluant de DRESS lors de la réadministration du témozolomide et, quelques mois plus tard, les enzymes hépatiques sont restées stables. Il existe aussi une autre cause plus probable, soit la terbinafine. Ainsi, l'effet du témozolomide semble peu probable dans la réaction du patient. Par contre, il faut mentionner que l'immunosuppression est un facteur de risque de présenter un DRESS. Le témozolomide a possiblement contribué à entraîner une baisse du système immunitaire.

Londansétron n'est pas imputable puisque le patient n'en prenait pas au moment de la réaction.

Traitement

Les manifestations viscérales du DRESS sont occasionnées par la réaction immunitaire secondaire à la réactivation virale^{6,17,18}. La prise en charge du DRESS consiste à contrôler cette réponse immunitaire. Il faut d'abord et avant tout cesser l'agent causal^{6,17,18}. Dans certains cas, les plus légers, le retrait de l'agent est suffisant. Par contre, chez certains patients, il faudra intervenir davantage. Selon un consensus d'experts de la Société française de dermatologie, la médication associée dépendra de la gravité de la réaction et de la présence des signes de cette gravité (transaminases > cinq fois la limite supérieure à la normale, insuffisance rénale, pneumopathie, hémophagocytose, atteinte cardiaque, etc.)^{6,17,18}. En l'absence de ces signes, des corticostéroïdes topiques de puissance élevée ou très élevée peuvent améliorer les symptômes cutanés^{6,17,18}. L'ajout d'un émollient et d'antihistaminiques de type 1 peut contribuer à diminuer le prurit^{6,17,18}. S'il y a présence de signes de gravité, soit une atteinte des organes cibles selon les critères mentionnés ci-haut, des corticostéroïdes systémiques, à savoir de la prednisone à raison de 1 mg/kg, devraient être évalués et administrés le plus tôt possible selon l'état du patient^{6,17,18}. Une amélioration significative des symptômes cliniques et des anomalies de laboratoire est

généralement observable quelques jours après l'introduction de la prednisone¹⁷. Lorsque la réponse immunitaire est maîtrisée, le sevrage de la prednisone se fait graduellement sur quelques mois (environ trois à six mois)^{6,17}. Pour certains patients qui voient leur état se détériorer sous prednisone orale, l'administration de méthylprednisolone par voie intraveineuse peut être tentée¹⁷. Un article suggère une dose de 30 mg/kg par jour pendant trois jours, ce qui peut représenter une dose très élevée, même pour un patient moyen¹⁷. Si le patient présente une réaction qui peut menacer sa vie (hémophagocytose avec signes d'insuffisance médullaire, encéphalite, hépatite sévère, insuffisance rénale ou respiratoire), l'ajout d'immunoglobulines intraveineuses à la corticothérapie est à considérer. La dose de 2 g/kg à répartir sur cinq jours est proposée^{6,17,18}. Lorsque la réactivation virale est confirmée, l'ajout d'antiviraux (ganciclovir, foscarnet ou cidofovir) à la corticothérapie avec ou sans immunoglobuline peut être entrepris^{6,17,18}.

En ce qui concerne M. G.B., seuls les corticostéroïdes topiques ont été administrés. Par contre, les deux agents utilisés (béthaméthasone valérate 0,1 % en crème et triamcinolone actonide 0,1 % en pommade) ont un potentiel intermédiaire¹⁹. Ainsi, des corticostéroïdes de puissance plus élevée auraient pu lui être administrés, ce qui aurait davantage diminué le prurit et l'inflammation. Le patient a eu une augmentation des transaminases de l'ordre de trois fois la limite supérieure à la normale. Il n'a pas eu d'hémophagocytose, puisque seule la thrombocytopénie était présente. Il n'avait pas d'anémie ni de neutropénie. Le traitement a été adéquat. En effet, l'administration de prednisone par voie orale a été envisagée, mais l'évolution a été favorable grâce au retrait de la terbinafine et à l'ajout de corticostéroïdes topiques. Le patient ne présentait pas des critères de gravité élevés.

Conclusion

Le DRESS constitue un effet indésirable rare mais sérieux qui peut menacer la vie du patient. Les atteintes aux organes peuvent varier, mais le foie est le plus souvent atteint. L'arrêt rapide du médicament en cause est la base du traitement, par conséquent une reconnaissance rapide de l'effet indésirable est souhaitable. Comme il s'agit d'un effet secondaire rare, il n'est pas requis d'en discuter lors de l'instauration du traitement par la terbinafine. Par contre, un suivi de la fonction hépatique est suggéré quatre à six semaines après le début du traitement. Une élévation des enzymes hépatiques ne signifie pas toujours qu'il y a présence de DRESS, mais elle doit éveiller des soupçons et inciter à engager un suivi plus serré du patient. En ce qui concerne M. G.B., il ne devrait plus recevoir de terbinafine en raison de la réaction importante que ce médicament a engendrée. ■

Références

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

1. Ameen M, Lear JT, Madan V, et coll. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *British Journal of Dermatology* 2014; 171: 937-58.
2. Rehmus WE. Onychomycosis. In : Merck Manual 2013. [En ligne. Page consultée le 13 mai 2016.] <http://www.merckmanuals.com/professional/dermatologic-disorders/nail-disorders/onychomycosis>.
3. Gupta AK, Paquet M. Management of Onychomycosis in Canada in 2014. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2015; 19 (3): 260-73.
4. **Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68 (5): 693.e1-14.**
5. Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, et coll. Therapeutic management of DRESS: A retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72(2): 246-52.
6. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et coll. DRESS syndrome: A literature Review. *Am J Med.* 2011; 124 (7): 588-97.
7. Descamps V et Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine* 2014; 81(1): 15-21.
8. Thacker H, Shah M et Tulle R. DRESS syndrome: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. *J Assoc Physicians India* 2015; 63 (5): 78-9.
9. Bocquet H, Bagot M et Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996; 15: 250-7.
10. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et coll. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007; 156: 609-11.
11. Roujeau JC, Allanore L, Liss Y, et coll. Severe Cutaneous adverse reactions to drugs (SCAR): Definitions, diagnostic criteria, genetic predisposition. *Dermatol Sinica* 2009; 27: 203-9.
12. Naranjo CA, Busto U, Sellus EM, et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(2): 74-80.
13. U.S. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting program. [En ligne. Page consultée le 29 mai 2016.] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm360349.htm>
14. Santé Canada. MedEffet. [En ligne. Page consultée le 29 mai 2016.] <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/arquery-recherchei/index-fra.jsp>
15. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada. Monographie de la terbinafine (LamisilMD). [En ligne. Page consultée le 29 mai 2016.] <https://www.e-therapeutics.ca/login?auth=fail>

16. Micromedex Healthcare series. Monographie de la terbinafine (Lamisil^{MD}) [En ligne. Page consultée le 29 mai 2016.] <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>
17. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68 (5): 709.e1-9.
18. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, et coll. Prise en charge du Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2010; 137 : 703-8.
19. Lexicomp. Topical corticosteroids [En ligne. Page consultée le 29 juin 2016.] <http://online.lexi.com/action/home>
20. Merck Canada. Monographie du témozolomide [En ligne. Page consultée le 29 juin 2016.] http://www.merck.ca/assets/fr/pdf/products/TEMODAL-PM_F.pdf
21. Farooq S et Haseeb M. Drug-induced Hypersensitivity Syndrome caused by Antibiotics in an Elderly Man. *Photoclinic* 2013. [En ligne. Page consultée le 14 juillet 2016]. <http://www.consultantlive.com/infection/drug-induced-hypersensitivity-syndrome-caused-antibiotics-elderly-man>



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 4 septembre 2017. Donne 4 UFC.

9. Lequel des agents suivants ne fait pas partie des agents les plus fréquents pouvant causer un DRESS ?

- | | |
|------------------|----------------|
| A. Carbamazépine | C. Allopurinol |
| B. Témzolomide | D. Célécoxib |

10. Laquelle des affirmations suivantes est fausse ?

- A. Le DRESS affecte certains organes comme le foie dans une grande proportion des cas (70 %).
- B. Une des hypothèses sur la pathophysiologie du DRESS est la réactivation virale.
- C. Le DRESS se caractérise par des manifestations cutanées, de la fièvre, une éosinophilie et une atteinte des organes internes.
- D. Il faut traiter les patients ayant un DRESS sans signe de gravité avec de la prednisone par voie orale à raison de 1 mg/kg.



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

eCortex.ca

ÉDITRICE

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

DIRECTRICE DE LA RÉDACTION

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

ÉQUIPE ÉDITORIALE

RÉDACTEUR EN CHEF

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

RÉDACTRICE EN CHEF ADJOINTE

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

DIRECTION ARTISTIQUE

Dino Peressini

CHEF D'ÉQUIPE, SERVICE DES APPLICATIONS NUMÉRIQUES

Frédéric Parenteau

CHEF DE PUPITRE WEB

Anne Hébert

INTÉGRATEUR WEB

Jonathan Favreau

COMITÉ DE RÉDACTION

Avez-vous entendu parler de...

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

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

À vos soins

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

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

À votre service sans ordonnance

Nancy Desmarais, B. Pharm., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Julie Martineau, B. Pharm., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Place aux questions

Sandra Bélanger, B. Pharm.

Geneviève Tirman, B. Pharm., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Les pages bleues

Sarah Girard, Pharm. D.

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

Pharmacovigilance

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES

MONTRÉAL

Sylvie-Anne Breton, 514 843-2953

Pauline Shanks, 514 843-2558

Nancy Dumont, 514 843-2132

TORONTO

Pam Chodda Young, 416 764-1433

Norman Cook, 416 764-3845

Scott Tweed, 1 800 668-8151

GESTIONNAIRE, PRODUCTION

Alex Gratton, 514 843-2533

COORDONNATRICE DE LA PRODUCTION

Maria Tomasino, 514 843-2147

LES ÉDITIONS ROGERS MEDIA

Steve Maich, premier vice-président

Sean McCluskey, directeur principal des opérations

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

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

Chris Johnston, directrice, planification
des affaires

Christopher Loudon, directeur de la création,
contenu personnalisé

Janet Smith, éditrice exécutive, Groupe Santé

Rick Campbell, directeur des rédactions,
Groupe Santé

ABONNEMENT OU CHANGEMENT D'ADRESSE

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

Pour nous joindre :
quebecpharmacie@halldata.com

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

Dépôt légal : Bibliothèque nationale du Québec,
Bibliothèque nationale du Canada
ISSN 0826-9874.

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

Envoi de poste – publications,
convention n° 40070230.





Québec Pharmacie

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

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !

