

Pr  **fibrystal**^{MD}
acétate d'ulipristal



VOICI LA TOUTE DERNIÈRE NOUVELLE



FIBRISTAL^{MD} et son dessin sont des marques déposées de Allergan Sales, LLC, utilisées sous licence par Allergan Pharma Co.
© 2016 Allergan. Tous droits réservés.



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

Décembre 2016 - Janvier 2017 | vol. 63 | n° 8

Prise en charge de la dyslipidémie

MISE À JOUR ET NOUVEAUTÉS

4 UFC DE L'OPQ

eCortex.ca



VIH : prophylaxie
postexposition en
présence de drogues
récréatives

Hémorragie intra-
parenchymateuse
au rivaroxaban

*Joyeuses
fêtes!*



Éditorial

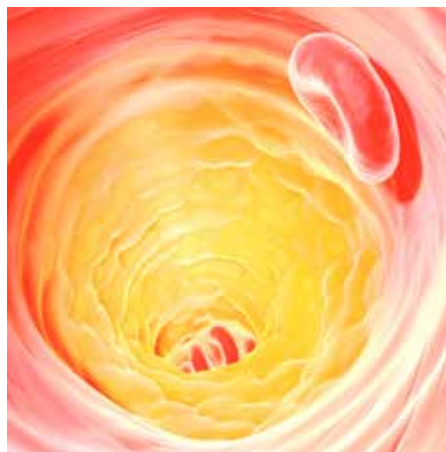
Cher père Noël

À vos soins

L'usage de dro-
gues récréatives
en présence d'une
prophylaxie post-
exposition au VIH

Les pages bleues

Prise en charge
de la dyslipidémie :
mise à jour et
nouveau



Pharmacovigilance

Hémorragie intra-
parenchymateuse
au rivaroxaban

QUESTIONS DE



répondez sur
eCortex



Cher père Noël

En cette fin d'année, année des plus tumultueuses pour les pharmaciens, j'aimerais vous faire part de mon souhait le plus cher pour la prochaine : que l'on fasse preuve d'un peu plus d'humanité envers notre profession. Je ne vous demande aucune bécasse, seulement la paix en ces temps d'hostilité avec notre gouvernement. Hostilité, un terme qui s'apparente à « austérité ».

Mais comme vous habitez le pôle Nord, bien loin des nouvelles du Québec, laissez-moi vous faire une rétrospective de l'année 2016 dans le monde de la pharmacie québécoise. Premièrement, les jambettes du ministre de la Santé, qu'il numérote si bien (Loi 81 et la petite dernière, Loi 92). Deuxièmement, le litige qui perdure entre le

ministère de la Santé et l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires sur le dé plafonnement des allocations professionnelles. Troisièmement, le cynisme, l'exténuation, la colère des pharmaciens. Voyez-vous, cher père Noël, la flamme s'éteint.

J'aimerais retrouver l'insouciance de ma jeunesse de pharmacienne. J'aimerais que vous m'éclairiez sur la façon de maintenir la passion lorsqu'on a l'impression d'être acculé au pied du mur, que ce mur recule sans cesse et que le futur

s'annonce plutôt sombre. Comment mentir aux étudiants en pharmacie sur notre belle profession ? Vous avez le don de rendre le mensonge magique.

Je regarde chaque année *Un chant de Noël* de Charles Dickens. Vous savez, le film où Scrooge, un vieil avare bougon, incarnant l'individualisme et l'obsession de l'argent, reçoit la visite des fantômes du Noël présent, passé et futur. Bien que ce conte ait été écrit en 1843, il est toujours d'actualité. Je ne peux m'empêcher de faire un parallèle avec la façon dont nos élus du Québec traitent les plus démunis (malades,

« Je n'ose croire à une commande politique dirigée contre notre profession, mais plutôt à un parti pris en faveur de l'argent à économiser aveuglément. »

enfants en difficulté d'apprentissage, personnes âgées...), notamment en diminuant les services offerts par l'État, et s'acharnent sur les acteurs du réseau et de la pharmacie au nom de la performance et de l'économie. La morale de ce conte? Il n'est jamais trop tard pour se soucier des autres, se préoccuper de faire le bien et ouvrir son cœur. Je n'ose croire à une commande politique dirigée contre notre profession, mais plutôt à un parti pris en faveur de l'argent à économiser aveuglément, comme le fait ce vieux Scrooge.

Je crois, père Noël, que l'État devrait s'inspirer de ce conte magnifique de Noël.

Dans la nuit de Noël, je souhaite que vous déposiez, dans les petits souliers de nos leaders politiques, une poudre magique qui rendra leurs oreilles plus attentives à la détresse de leur population, et plus particulièrement aux solutions avancées par nous, les pharmaciens. De plus, si cette poudre magique pouvait rendre les politiciens sourds face aux pressions des multinationales dans le domaine de la pharmacie, ça nous rendrait bien service. Je ne demande aucun jouet, seulement un vent de changement, un vent de gros bon sens. Les jouets, ça ne rend pas la pharmacienne que je suis heureuse.

Cette année, plusieurs pharmaciens ont perdu leur innocence à tout jamais. On ne croit plus en vous, et c'est bien dommage. Pour chacun de nous, l'esprit de Noël devrait perdurer toute la vie.

Joyeux Noël! Que l'esprit de Noël soit toujours avec vous.

Bonne année. Que la nouvelle année soit douce avec vous.

*Transmettez mes vœux à mère Noël, ainsi qu'à vos lutins
et à tous mes amis pharmaciens. ■*

Céline

Texte rédigé par **Antoine Bélanger**, étudiant en 4^e année de Pharm. D., Université de Montréal, et **Natacha Beaulieu**, B. Pharm., M.Sc., Pharmacie Martin Duquette.

Révision : Sophie Grondin, B. Pharm., M.Sc., Pharmacie Sarah Fizazi.

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

Texte original soumis le 17 février 2016.

Texte final remis le 18 novembre 2016.

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

Responsables de cette chronique :

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

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

L'usage de drogues récréatives en présence d'une prophylaxie postexposition au VIH

Discussion

Dans la gestion du VIH, le pharmacien a un rôle essentiel à jouer pour régler un problème fréquent avec les antirétroviraux (ARV), soit les interactions médicamenteuses. La gestion des interactions devient de plus en plus accessible, mais certains défis persistent. Même à l'aide des meilleurs logiciels, des interactions, aux conséquences potentiellement mortelles, passeront inaperçues avec les drogues de récréation.

Selon les données de 2012 sur l'utilisation des substances psychoactives au Canada, 40,6 % des Québécois auraient déjà consommé du cannabis au cours de leur



Objectifs d'apprentissage

1. Identifier les principales interactions entre les drogues récréatives et les antirétroviraux.
2. Connaître les ressources adéquates pour gérer les interactions entre les drogues récréatives et les antirétroviraux.



Présentation du cas clinique

Monsieur LB, 55 ans, se présente à votre pharmacie avec une ordonnance d'élvitégavir 150 mg/cobicistat 150 mg/ténofovir DF 300 mg/emtricitabine 200 mg (Stribild^{MD}) 1 co DIE x 28 jours suite à une consultation à la clinique d'ITSS de votre région. Ce patient n'est pas connu comme étant séropositif. Il mentionne cependant avoir eu des rapports sexuels avec un partenaire connu comme tel. Le médecin de la clinique a donc prescrit une prophylaxie postexposition au VIH (PPE). M. LB veut mettre toutes les chances de son côté, même s'il est dépassé par les événements. Il mentionne qu'il prend du candesartan 8 mg DIE et de la rosuvastatine 10 mg DIE dans une pharmacie près de chez lui. Il admet aussi consommer de la cocaïne et de l'ecstasy (MDMA) à l'occasion durant les fins de semaine.

vie et 15,6 % auraient consommé d'autres drogues, alcool non compris¹. De plus, une étude conduite chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) séronégatifs montréalais a permis d'observer une utilisation de toutes les drogues deux à dix fois plus fréquente, comparativement aux hommes en général.² Ces derniers consomment plus que les femmes¹. Selon cette même étude, la cocaïne et l'ecstasy étaient les deux drogues les plus fréquemment consommées, outre l'alcool et le cannabis². Il s'agit d'une particularité importante, les HARSAH comptant pour 45 % des cas d'infections au VIH au Québec³.

Comme pour les médicaments, certaines substances psychoactives sont métabolisées totalement ou en partie via les cytochromes P450 (CYPs), entraînant des interactions potentiellement dangereuses avec les ARVs. L'exposition à l'ARV peut d'abord fluctuer si le stupéfiant modifie son métabolisme, entraînant possiblement un échec thérapeutique ou une hausse de la toxicité. Cependant, l'effet se fera le plus souvent sentir sur la biodisponibilité de la substance psychoactive, entraînant un surcroît de toxicité ou encore précipitant un sevrage. On pense à l'ecstasy principalement métabolisée par le CYP2D6, et par le CYP3A4 dans une moindre mesure. La cocaïne, quant à elle, est aussi métabolisée par les CYPs, mais ce métabolisme peut dépendre de la voie d'administration⁴. Son métabolisme est principalement médié par les estérases hépatiques et plasmatiques, l'hydrolyse spontanée et faiblement (<10 %) par les CYP3A4, en norcocaïne⁵. Le risque d'interactions est donc probablement minime, à moins d'une déficience en cholinestérase⁴. Deux substances psychoactives semblent toutefois épargnées, soit celles qui sont les plus fréquemment utilisées : l'alcool et le cannabis. L'alcool est éliminé à 90 % par le foie via l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase⁵. Il n'y a donc pas de risque d'interaction pharmacocinétique avec les antirétroviraux sauf, théoriquement, dans le cas d'une utilisation chronique d'alcool, induisant le

métabolisme hépatique⁵ (il ne faut cependant pas négliger l'impact synergique des ARV sur la tolérance gastro-intestinale et l'hépatotoxicité). La pharmacocinétique du cannabis est légèrement plus complexe en raison de l'activité psychoactive de la molécule mère et de la multitude de métabolites actifs, mais aucun impact n'a été noté sur la substance ou sur les ARV, à l'exception de l'atazanavir pour lequel on a observé une diminution de la biodisponibilité, à la fois chez les fumeurs de tabac et de cannabis⁶.

Certaines interactions sont plus théoriques et non pas été observées ou étudiées cliniquement⁴. Cependant, certains cas graves ont été déclarés, notamment un cas de toxicité importante et de perte de conscience avec le GHB (acide gamma-hydroxybutyrique) chez un patient qui prenait du saquinavir/ritonavir⁴ ainsi qu'un cas fatal avec l'ecstasy⁴ chez un patient qui prenait du ritonavir, cet ARV étant connu

S

- Consommation occasionnelle de cocaïne et d'ecstasy
- Mentionne que l'ordonnance est pour une PPE

O

- Homme de 55 ans
- Clairance de la créatinine à 85 mL/min
- Autre médication : candesartan 8 mg DIE, rosuvastatine 10 mg DIE
- Nouvelle ordonnance de Stribild (elvitégravir 150 mg/cobicistat 150 mg/ténofovir DF 300 mg/emtricitabine 200 mg) 1 co DIE x 28 jours
- Aucune allergie connue
- Aucun MVL/PSN

A

Interaction par inhibition des cytochromes 3A4 et 2D6 entre le cobicistat, la cocaïne et l'ecstasy, entraînant un risque de toxicité et de surdose pour ces dernières. Dans l'éventualité où le patient voudrait maintenir une consommation récréative malgré nos recommandations, il serait préférable de contacter le médecin afin de modifier la PPE et de choisir un produit sans inhibiteur enzymatique, soit le raltégravir 400 mg (Isentress^{MD}) 1 co BID et Truvada^{MD} 1 co DIE x 28 jours (ARVs recommandés en PPE).

P

- Contacter le médecin pour proposer de remplacer la PPE par l'Isentress 1 co BID + Truvada 1 co DIE x 28 jours
- Expliquer au patient les dangers potentiels liés à l'interaction, et la raison de communiquer avec le médecin
- Conseils d'usage sur la PPE (importance de l'adhésion, effets indésirables fréquents et ceux nécessitant une consultation médicale)
- Suivi téléphonique dans sept jours afin de vérifier l'adhésion au traitement et les effets indésirables de la PPE.

I Références utiles pour la gestion des interactions entre stupéfiants et antirétroviraux

UNIVERSITY OF LIVERPOOL⁸

<http://www.hiv-druginteractions.org/checker>

Tableau sur l'impact attendu entre la prise des principales drogues récréatives et les ARV (pas la gestion)

Pas de recommandations précises sur la gestion mais très utile pour la détection rapide d'une interaction

TORONTO IMMUNODEFICIENCY CLINIC⁶

http://www.hivclinic.ca/main/drugs_interact_files/Recdrug-int.pdf

Tableau résumant le métabolisme des drogues, les interactions potentielles avec les ARV, l'impact clinique et les recommandations à suivre

Au besoin, voir l'article plus exhaustif « Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents »⁴, préparé par les mêmes auteurs

APPLICATION LIVERPOOL HIV ICHART

Application pour téléphone intelligent

Idem que pour la première référence, mais sélection manuelle des ARV et des drogues

comme un inhibiteur fort du CYP3A4 et du CYP2D6, d'où l'augmentation des concentrations d'ecstasy selon son métabolisme décrit plus tôt.

Par ailleurs, les lignes directrices québécoises recommandent actuellement comme PPE le Kaletra^{MD} (lopinavir/ritonavir) combiné avec le Combivir^{MD} (zidovudine/lamivudine) ou avec le Truvada^{MD} (ténofovir DF/emtricitabine)³. Cependant, la pratique s'oriente de plus en plus vers l'utilisation du Truvada^{MD} avec un inhibiteur de l'intégrase (INI), soit l'Isentress^{MD} (raltégravir), le Tivicay^{MD} (dolutégravir) ou bien le Stribild^{MD} seul (elvitégravir/cobicistat/ténofovir/emtricitabine). Les interactions lors d'une PPE, selon les nouvelles pratiques, se manifesteront surtout lors de l'utilisation du Stribild^{MD}. En effet, le cobicistat, contenu dans le Stribild^{MD}, est un inhibiteur enzymatique sans aucune activité antirétrovirale, utilisé uniquement pour augmenter la biodisponibilité de certains ARVs, principalement par inhibition du CYP3A4 (au même titre que le ritonavir). Le cobicistat a cependant l'avantage d'être beaucoup plus sélectif que le ritonavir, inhibant principalement le 3A4, et faiblement le 2D6. Le raltégravir étant métabolisé par l'UGT1A1 et le dolutégravir par l'UGT1A 1, 2 et 3, les interactions sont plutôt limitées avec ces deux agents. Cependant, le dolutégravir inhibe le OCT2 (organic cation transporter 2) et le MATE-1 (multidrug and toxin extrusion proteins),

Opinion pharmaceutique

Docteur,

Tel que discuté plus tôt, vous avez prescrit le Stribild à titre de prophylaxie postexposition au VIH pour monsieur LB. Ce médicament contient du cobicistat, un inhibiteur important du métabolisme de l'élvitégravir dans cette association ayant pour conséquence d'augmenter l'effet de ce dernier. Cependant, il y a un risque d'interaction important ainsi que de surdose avec la cocaïne et l'ecstasy (MDMA), que le patient a avoué consommer à l'occasion. Afin de minimiser ce risque, il serait préférable de remplacer l'élvitégravir/cobicistat par du raltégravir, soit prescrire de l'Isentress 400 mg BID et du Truvada 1 co DIE x 28 jours. Nous conservons donc les mêmes classes d'antirétroviraux tout en minimisant les risques de toxicité, le raltégravir ne présentant pas d'interaction avec ces drogues.

Le pharmacien

responsables de la sécrétion tubulaire de certains médicaments, mais aucune interaction n'est anticipée avec les drogues de récréation⁷.

Dans le cas de M. LB, une interaction entre l'ecstasy et le cobicistat serait plausible. Tel que mentionné, le décès d'un patient a été déclaré à la suite de la prise d'ecstasy alors qu'il était sous ritonavir⁴. Le risque d'interaction est plus difficile à évaluer avec le cobicistat, car l'inhibition du CYP2D6 n'est pas aussi forte et l'ecstasy est métabolisée principalement par les deux cytochromes (CYP2D6 et CYP3A4). Il ne peut toutefois être négligé. Ainsi, il serait plus sécuritaire de remplacer le Stribild^{MD} par le Truvada^{MD} et l'Isentress^{MD}, puisque ces antirétroviraux n'inhibent pas le CYP 3A4 ni le 2D6. Le raltégravir est d'ailleurs l'inhibiteur de l'intégrase qui a le plus fait ses preuves en PPE à ce jour⁷. Pour la cocaïne, selon le métabolisme expliqué plus tôt, on conseillera surtout de surveiller les signes de toxicité et de diminuer les quantités consommées, en présence d'un inhibiteur du 3A4, tel que le ritonavir ou le cobicistat.

Dans le cas où l'on ne pourrait pas remplacer le Stribild^{MD}, nous pouvons recommander au patient de ne pas consommer de drogue pendant toute la durée de la prophylaxie postexposition. Mais dans le cas où il ne pourrait pas éviter la prise de stupéfiants, il serait adéquat d'agir dans une optique de réduction des méfaits. On pourra alors lui recommander de diminuer la quantité de drogue, de consommer plus lentement, d'éviter de mélanger la cocaïne et l'ecstasy, et de surveiller les signes de toxicité. Plus précisément, on lui suggérera de diminuer la dose d'ecstasy à 25-50 % de sa dose habituelle, de maintenir une bonne hydratation et de ne pas consommer seul⁴.

La consultation de ressources spécialisées est essentielle dans le monde du VIH non seulement pour détecter la présence d'interactions et adopter une conduite clinique adéquate, mais aussi pour orienter les conseils que l'on donnera au patient, dans une optique de réduction des méfaits, si l'interaction est inévitable. Reste au pharmacien à faire les premiers pas et à questionner le patient sur la prise de drogues.

Acte facturable

Interaction : Substituer un médicament prescrit à un autre (UT) DIN : 00999601 ■

Références

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

1. Santé Canada. Enquête de surveillance canadienne de la consommation d'alcool et de drogues : Sommaire des résultats pour 2012. Canada, 2014. http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/drugs-droguess/stat/_2012/summary-sommaire-fra.php
2. Otis, J., Girard, M.-E., et coll. (2006). Drogues, sexe et risques dans la communauté gaie montréalaise : 1997-2003. *Drogues, santé et société*, 5 (2), 161-97.
3. Bruneau A, Baril JG, Bruneau J, et coll., rédacteurs. Résumé du guide pour la prophylaxie après une exposition au VIH, au VHB et au VHC dans un contexte non professionnel. 2e éd. [En ligne.] Québec : La direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux; 2013 [Cité le 19 janvier 2016.] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2013/13-308-04W.pdf>
4. Antoniou T, Tseng AL. *Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents*. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 1598-613.
5. Ben Amar M, Léonard L. *Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie*. Montréal : Les Presses de l'Université de Montréal; 2002.
6. **HIV Clinic [En ligne.] Toronto: University of Toronto; année non disponible. [Tableau], *Postulated and actual interactions between recreational drugs and antiretrovirals*; [Modifié le 29 août 2012; cité le 19 janvier 2016.] [Environ 5 écrans.] http://www.hivclinic.ca/main/drugs_interact_files/Recdrug-int.pdf**
7. Therrien R. *Infection au VIH – Guide thérapeutique*. [En ligne. Page consultée le 19 janvier 2016.] <http://www.guidetherapeutiquevih.com>
8. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et coll. US Public Health Service Working Group. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Sep; 34(9): 875-92. doi: 10.1086/672271. Erratum in: *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Nov; 34(11): 1238. Dosage error in article text. PubMed PMID: 23917901.
9. **Hiv-drug interactions [En ligne.] Liverpool: University of Liverpool 2015 [Tableau], *Antiretroviral and Recreational Drugs* [Révision mai 2015; cité le 19 janvier 2016.] [Environ 1 écran.] <http://www.hiv-druginteractions.org/data/ExtraPrintableCharts/ExtraPrintableChartID12.pdf>**

QUESTION DE



eCortex[®].ca

Répondez à cette question en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 12 décembre 2017. Donne 4 UFC.

1. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?

- A. En général, la prévalence d'utilisation de la drogue est identique chez l'homme et chez la femme.
- B. Les inhibiteurs des protéases sont la seule classe d'antirétroviraux causant des interactions.
- C. Les interactions entre les stupéfiants et les ARV n'impliquent jamais de fluctuations dans la biodisponibilité de l'ARV.
- D. La cocaïne étant métabolisée à moins de 10 % via les cytochromes, on peut s'attendre à un impact minime avec la prise d'inhibiteurs de la protéase comme le ritonavir.

18^e édition

Concours prix QuintilesIMS



Deux bourses de 3 000 \$ à gagner

Description du concours

Le Comité consultatif sur l'information en santé de QuintilesIMS a recommandé la création du Prix QuintilesIMS qui servirait à souligner les travaux de médecins, pharmaciens et optométristes concernant l'utilisation clinique efficiente des médicaments.

Ces prix représentent une valeur totale de 35 000\$ qui est répartie de la façon suivante:

- à la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ) et à la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ) deux prix de 3 000 \$ à chaque fédération pour un article sur l'utilisation appropriée des médicaments;
- aux pharmaciens, par l'entremise de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP), deux prix de 3 000 \$ chacun pour un article sur l'utilisation appropriée des médicaments;
- aux optométristes, par l'entremise de l'Ordre des optométristes du Québec, un prix de 3 000 \$ pour un article sur l'utilisation appropriée des médicaments.
- à chacune des quatre facultés de médecine, un prix de 2 000 \$ à un étudiant pour la meilleure note en pharmacologie;
- aux facultés de pharmacie (Université de Montréal et Université Laval), deux prix de 2 000 \$ aux étudiants méritants pour un stage à l'extérieur du Québec;
- à l'École d'optométrie de l'Université de Montréal, un prix de 2 000 \$ à un étudiant pour la meilleure note en pharmacologie.

Description du prix décerné

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

- importance de l'observance du traitement médicamenteux;

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

Règlements

L'auteur principal (premier auteur) de l'article doit être un pharmacien membre de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Tout article original paru dans une revue médicale spécialisée (excluant les entrevues et articles de journaux) au cours de l'année civile (de janvier à décembre 2016) peut être soumis à condition qu'il appartienne à l'une des catégories précisées ci-dessus. De plus,

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

Sélection des articles

Les articles seront soumis par leurs auteurs qui devront les faire parvenir, **avant le 31 janvier 2017**, à la direction générale de l'**Association québécoise des pharmaciens propriétaires**, 8000 boulevard Langelier, bureau 303, Montréal (Québec) H1P 3K2.

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



À propos de QuintilesIMS

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

Texte rédigé par **Madeleine Genest**, Pharm.D., candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée, Université de Montréal, **Michael Ghattas**, Pharm.D., Pharmacie Louis Legault & Lyette Boulé, Dollard-Des-Ormeaux, **Sylvie Pham**, Pharm.D., Pharmacie Daniel Vermette & Sandra Bordus, Saint-Lazare, **Marie-Christine Phan**, Pharm.D., Pharmacie S. Bouras, S. Fengos et I. Yuen, Brossard.

Révision : Charbel El Hachem, B.Pharm., M.Sc., Pharmacie Mario Alarie, Outremont.

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

Texte original soumis le 26 septembre 2016.

Texte final remis le 29 novembre 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., M. Sc.**

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

Prise en charge de la dyslipidémie : mise à jour et nouveautés

Résumé

Cet article a pour but de présenter les nouvelles recommandations quant au traitement de la dyslipidémie issues des lignes directrices canadiennes publiées cette année. Les mesures non pharmacologiques et pharmacologiques seront énoncées. On mettra l'accent sur les inhibiteurs de la PCSK9. Afin d'outiller le pharmacien en lien avec la

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Connaître les nouveautés des lignes directrices canadiennes de 2016 pour la prise en charge de la dyslipidémie.
2. Connaître les principaux éléments de suivi d'un profil lipidique.
3. Faire la mise à jour des nouvelles thérapies introduites dans le traitement de la dyslipidémie.



**Cas clinique
1/4
(Présentation
du patient)**

M. RT, 48 ans, est un patient régulier de votre pharmacie. Il est atteint de dyslipidémie et fait de l'hypertension et du diabète depuis plusieurs années. Il ne présente pas d'antécédents cardiovasculaires. Le diabète et l'hypertension sont bien maîtrisés grâce à sa médication actuelle. Depuis quelques semaines, il ressent des douleurs musculaires d'intensité modérée, particulièrement au niveau des jambes et du dos. Ces douleurs interfèrent avec ses activités quotidiennes et il se dit un peu plus fatigué que d'habitude. Il ne rapporte aucun changement dans sa routine d'exercice physique. En consultant son dossier, vous remarquez que, depuis quatre mois, la simvastatine a été augmentée de 20 mg à 40 mg DIE. La dose de 20 mg DIE était bien tolérée. En consultant le DSQ, vous constatez que le taux de LDL est à 2,6 mmol/L. Aucun résultat récent de la CK n'est disponible. Qu'allez-vous lui conseiller et comment allez-vous gérer ses douleurs musculaires ?

Allergies : aucune

Médication actuelle au dossier :

- simvastatine 40 mg DIE
- candésartan 16 mg DIE
- metformine 500 mg TID
- diamicron MR 30 mg DIE

- Aucun antiplaquettaire

Loi 41, les résultats de laboratoire du profil lipidique seront présentés. Les éléments de suivi pertinents seront aussi discutés. Étant donné l'impact clinique considérable de l'intolérance aux statines, sa gestion ainsi que les options disponibles suite aux échecs de traitement seront abordées.

Généralités

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les maladies cardiovasculaires (MCV) englobent huit affections dont les plus courantes sont les cardiopathies coronariennes (infarctus du myocarde) et les maladies vasculaires cérébrales (accident vasculaire cérébral)¹. En 2012, à l'échelle mondiale, les MCV sont responsables d'environ le tiers des décès, sans compter les événements cardiovasculaires non fatals¹. Les MCV demeurent l'une des principales causes de mortalité et de morbidité au Canada, et elles ont représenté, en 2008, un fardeau économique de plus de 12,1 milliards de dollars en termes de coûts directs et indirects^{2,3}. Les principaux facteurs de risque comportementaux des MCV sont la sédentarité, l'alimentation, le tabac et l'alcool. Ces facteurs favorisent une



Cas clinique
2/4
(Suite)

Vous lui posez quelques questions. Il se rappelle alors avoir déjà eu ces symptômes avec l'atorvastatine, qui a été cessée en raison de douleurs musculaires. Vous rédigez une opinion pharmaceutique suggérant à son médecin de cesser la simvastatine 40 mg et de vérifier la CK. Après deux semaines, vous faites le suivi. Le patient vous dit que son médecin l'a appelé pour lui demander de cesser la simvastatine et de faire un bilan lipidique. Il dit être soulagé de ses douleurs. Vous vérifiez le DSQ. Sa CK est à 450 µmol/L, soit cinq fois la LSN. Que faites-vous ?

augmentation du risque de présenter de l'hypertension, de l'hyperglycémie, un excès de poids et de la dyslipidémie, eux-mêmes facteurs de risque importants des MCV⁴. Les mesures non pharmacologiques (MNPs), telles que l'exercice physique, la diminution de l'apport de sel, la réduction de la consommation d'alcool et de tabac ainsi qu'une bonne alimentation, peuvent diminuer le risque de MCV⁴. Par contre, chez certains patients à risque élevé, ces mesures ne sont pas toujours suffisantes et, par conséquent, s'ajouteront des traitements médicamenteux⁵.

La dyslipidémie englobe l'hyperlipoprotéïnémie, soit une augmentation du taux sanguin des lipoprotéines (Lps) du cholestérol (CHO) ou des triglycérides (TG), ou des deux, ainsi que la dyslipoprotéïnémie, maladie associée à un mauvais fonctionnement des lipoprotéines⁵. Au Canada, il a été démontré que 36 % de la population adulte est atteinte de dyslipidémie, définie dans cette étude par un C-LDL (cholestérol LDL à basse densité) $\geq 3,5$ mmol/L ou par un ratio de cholestérol total/C-HDL (cholestérol HDL à haute densité) ≥ 5 . Il est important de noter que seulement 24 % des adultes atteints de dyslipidémie ont reçu un traitement, alors que 57 % n'étaient pas au courant de leur état⁶. Malgré un dépistage approprié et un traitement adéquat, la population affectée n'atteint pas toujours les cibles recommandées. En effet, selon une étude menée auprès de plus de 2400 patients canadiens traités par des statines et publiée en 2010, près de 37 % d'entre eux et de 45 % des patients inclus dans la catégorie de risque cardiovasculaire élevé n'ont pas atteint les valeurs cibles de C-LDL recommandées par les lignes directrices canadiennes⁷. Un facteur considérable responsable de cet échec est le manque d'adhésion au traitement, un problème documenté dans plusieurs études. En effet, il a été démontré que plus de 50 % des patients cessent de prendre leur statine durant la première année de traitement⁸. Ces données sont inquiétantes, puisque les bénéfices des statines ne sont notables qu'après 6 à 12 mois de traitement⁸. Chez les personnes de plus de 65 ans, le taux d'adhésion aux statines n'était que de 25,4 % après deux ans en prévention primaire et de 36 % à 40 % en prévention secondaire⁹. Rappelons qu'une diminution du C-LDL de

I Principales études cliniques récentes sur l'efficacité des traitements hypolipémiants dans différentes populations

Étude	Type d'étude	Nombre de patients	Patients types	Groupe	Résultats et conclusions
HOPE-3 ¹⁶ (2016)	Randomisée Double aveugle Multicentrique (international)	N = 12705	Risque intermédiaire sans maladie cardiovasculaire	Rosuvastatine 10 mg DIE vs placebo	■ Réduction du C-LDL de 26,5 % de plus dans le groupe avec rosuvastatine vs placebo ■ Réduction statistiquement significative du risque d'événements cardiovasculaires (décès pour cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC non fatal) dans le groupe avec rosuvastatine (3,7 %) vs placebo (4,8 %).
SHARP ¹⁷ (2011)	Randomisée Double aveugle	N = 9270	Maladie rénale chronique sans histoire connue d'infarctus du myocarde ou de revascularisation coronarienne	Simvastatine 20 mg DIE + ézétimibe 10 mg DIE vs placebo	■ Réduction du C-LDL de 0,85 mmol/L de plus dans le groupe simvastatine + ézétimibe vs placebo ■ Réduction statistiquement significative (17 %) du risque d'événements athérosclérotiques majeurs dans le groupe avec simvastatine + ézétimibe vs placebo ■ Aucune augmentation significative des myopathies ou de la progression de la maladie rénale dans le groupe avec simvastatine + ézétimibe
ODYSSEY LONG TERM ¹⁸ (2015)	Randomisée Double aveugle Multicentrique (international)	N = 2341	Patients à haut risque d'événements cardiovasculaires sous statine à dose maximale tolérée +/- autres hypolipémiants	Alirocumab 150 mg SC Q 2sems vs placebo	■ Après 24 semaines : réduction du C-LDL, comparativement à la valeur de base de 61 % avec l'alirocumab, vs augmentation du C-LDL de 0,8 % avec le placebo ■ Dans une analyse post-hoc : preuve établie d'une réduction des événements cardiovasculaires avec alirocumab vs placebo
OSLER ¹⁹ (2014)	Randomisée Étude ouverte Multicentrique (international)	N = 1104	Patients préalablement recrutés dans 4 études de phase 2 sur l'évolocumab (LAPLACE-TIMI 57, MENDEL, RUTHERFORD et GAUSS)	Évolocumab 420 mg SC Q 4sems + traitement standard vs traitement standard	■ Réduction du C-LDL de 52,3 %, comparativement aux valeurs de base dans le groupe avec évolocumab vs réduction de 2-3 % dans le groupe avec traitement standard uniquement
IMPROVE-IT ²⁰ (2015)	Randomisée Double aveugle	N = 18144	Patients récemment hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu	Simvastatine 40 mg DIE + ézétimibe 10 mg vs simvastatine 40 mg DIE en monothérapie	■ Réduction du C-LDL de 24 % de plus lorsque l'ézétimibe est combiné à la simvastatine vs simvastatine en monothérapie. ■ Le risque d'événements cardiovasculaires était statistiquement beaucoup plus faible dans le groupe avec ézétimibe + simvastatine (32,7 %) que dans celui avec simvastatine, en monothérapie

N : nombre de patients; SC : sous-cutanée, vs : versus; Q : chaque

1 mmol/L maintenue sur cinq ans peut se traduire par une diminution des événements cardiovasculaires de 23 %¹⁰. Le taux sérique de C-LDL est un facteur de risque modifiable qui demeure la principale cible de traitement dans la dernière mise à jour des lignes directrices en dyslipidémie de la Société canadienne de cardiologie (SCC), publiées en 2016¹¹.

Avec une meilleure compréhension du métabolisme des lipides, plusieurs nouveaux agents hypolipidémiants ont été récemment mis sur le marché. On espère que ces derniers seront plus performants et/ou mieux tolérés que les statines. Par exemple, les inhibiteurs de la PCSK9, commercialisés en 2015 au Canada, permettraient de réduire significativement les taux de C-LDL, comparativement aux statines à dose élevée¹². Les études à long terme sur la mortalité et la morbidité vont permettre de mieux positionner les nouvelles molécules dans le traitement de la dyslipidémie et dans la prévention des MCV. Le **tableau 1** présente les études cliniques récentes démontrant l'efficacité des hypolipidémiants.

Physiopathologie

Puisque les notions physiopathologiques de la dyslipidémie ont déjà été traitées adéquatement dans la revue de la dyslipidémie des « Pages bleues » en mars 2007²¹, on fera un bref résumé des points essentiels.

Les deux principales composantes du profil lipidique sont les triglycérides (TG) et le cholestérol (CHO). Les TG sont des esters d'acides gras et de glycérol. Elles proviennent de l'alimentation et de la synthèse hépatique. Elles constituent une source d'énergie supplémentaire après les glucides. De son côté, le CHO est un alcool qui entre dans la composition des membranes des cellules et participe à la formation des sels biliaires et des hormones stéroïdiennes, telles que la testostérone²². Le CHO a aussi plusieurs origines : l'alimentation, le foie, ainsi que la muqueuse intestinale. L'étape limitante de sa formation est la transformation de l'HMG-CoA en acide mévalonique par l'HMG-CoA réductase. Puisque les TG et le CHO sont insolubles dans le plasma, ils circulent en étant associés à des apolipoprotéines et à des phospholipides formant les lipoprotéines (Lps). Ces Lps, possédant ainsi un noyau lipidique (CHO estérifié et TG) et une membrane phospholipidique greffée de protéines de surface, les apolipoprotéines, jouent un rôle essentiel dans l'absorption des lipides alimentaires et le transport des TG et du CHO dans le sang²³. Une apolipoprotéine en particulier, appelée apo-B, se retrouverait sur toutes les lipoprotéines sauf le C-HDL, et serait un indicateur important pour évaluer le risque cardiovasculaire¹¹.

Cinq types de Lps sont répertoriés : chylomicrons, lipoprotéines de très basse densité (VLDL), lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL), lipoprotéines de faible densité (LDL) et lipoprotéines de haute densité (HDL).

Des micelles de CHO sont formées à partir des lipides alimentaires et entrent dans les entérocytes intestinaux via un transporteur de stérols²¹. Le CHO des



Cas clinique
3/4
(Suite)

Vous rédigez une opinion pharmaceutique suggérant à son médecin d'attendre la normalisation de la CK et de revenir à l'ancienne dose de simvastatine 20 mg. La CK sera vérifiée deux semaines plus tard. Si elle est élevée à nouveau, la statine devra être cessée. Deux semaines plus tard, la CK est demeurée normale. Vous recommandez donc l'ajout d'ézétimibe 10 mg po DIE. L'ézétimibe permet en effet d'assurer une réduction additionnelle de 25 % de LDL, ramenant son niveau à moins de 2 mmol/L.

entérocytes sera jumelé, en partie, avec les TG d'origine alimentaire pour former les chylomicrons, lesquels iront rejoindre la circulation sanguine²¹. Dans le sang, les chylomicrons seront hydrolysés sous l'action de la lipase lipoprotéique²¹ pour libérer les acides gras, source d'énergie et de réserve, et le cholestérol, qui sera utilisé par l'organisme. Les « résidus de chylomicrons » ainsi formés, contenant moins de TG et plus de CHO, sont athérogènes²¹. Ces résidus seront captés par le foie et utilisés pour la fabrication et la libération dans le sang d'autres Lps, les VLDL. Une fois les VLDL hydrolysés par les lipases, le CHO résiduel sera transporté par des Lps de plus en plus petites, en passant des VLDL aux IDL puis aux LDL²¹. Toutes les Lps déjà mentionnées transportent les lipides du foie vers les divers tissus. Les particules de HDL, dont les précurseurs sont synthétisés et sécrétés par le foie et le petit intestin, transportent le CHO des tissus périphériques vers le foie. On parle ici du « transport inverse du cholestérol ». Le cholestérol hépatique peut être recyclé en VLDL, qui sera libéré dans la circulation sanguine ou excrété dans la bile²¹.

La synthèse hépatique du cholestérol est régulée par l'enzyme HMG-CoA réductase. Lorsque la concentration plasmatique du cholestérol est élevée, l'enzyme est inhibée pour maintenir l'équilibre. Cependant, la sensibilité de ce système de rétroaction négative diffère d'une personne à l'autre²².

Le CHO circulant en concentration élevée dans le sang finit par traverser la barrière endothéliale et se déposer dans les artères, constituant l'étape initiale de la lésion athérosclérotique²¹. Cette accumulation se produit principalement sur des sites caractérisés par une certaine turbulence menant à une lésion endothéliale. Par la suite, les cellules musculaires lisses de la couche interne de la paroi artérielle migrent vers l'intima et commencent à sécréter du collagène. Au fur et à mesure que la réaction se poursuit, un cap fibreux couvre la strie lipidique et durcit la paroi. La matière grasse s'accumule dans le noyau lipidique, créant un stress inflammatoire faisant appel à des globules blancs. Ces derniers pourront attaquer le cap fibreux et le rendre instable. Lorsque le cap se détache, des facteurs hémostatiques forment un thrombus qui peut

obstruer complètement une artère, provoquant ainsi un infarctus de la région environnante^{22,23,24,25}.

Lignes directrices en dyslipidémie¹¹

Dans ses plus récentes lignes directrices de 2016, la SCC a changé plusieurs de ses recommandations en ce qui a trait à la prise en charge de la dyslipidémie et de la prévention des MCV. Plusieurs grandes études cliniques ont été publiées dans les dernières années, et la SCC a jugé important de faire de nouvelles recommandations à ce sujet.

1. Comme méthode alternative, la SCC précise qu'un bilan lipidique peut être effectué chez les patients sans qu'ils soient nécessairement à jeun. La seule exception concerne les patients avec un historique de niveau de TG supérieur à 4,5 mmol/L. Les niveaux des TG et des C-LDL changent relativement peu à la suite d'un repas normal pour la majorité des gens. Le CHO total, le C-HDL, le non-C-HDL et l'apo-B ne subissent pas de variation appréciable.
2. Les critères pour commencer un traitement ont été élargis pour la catégorie à risque cardiovasculaire (CV) modéré, avec score de risque Framingham modifié (SRF) entre 10 % et 19 %, pour inclure les hommes de 50 ans et plus, ainsi que les femmes de plus de 60 ans présentant un facteur de risque cardiovasculaire additionnel, tel que le tabac, l'hypertension ou un faible taux de C-HDL, entre autres.
3. Des précisions ont été apportées pour les patients souffrant de maladie rénale chronique, en fonction de l'âge, du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et du ratio albumine/créatinine.
4. Nouvelles recommandations sur les méthodes comportementales, qui seront détaillées plus bas.
5. Nouvelles recommandations concernant les thérapies médicamenteuses autres que les statines.

La SCC a également déterminé cinq types de patients dont l'état exige un traitement d'emblée par une statine; soit les patients atteints d'athérosclérose clinique, d'anévrisme aortique abdominal, la majorité des patients atteints de diabète ou de maladie rénale chronique, et les patients avec un C-LDL supérieur ou égal à 5 mmol/L. Les patients avec un risque cardiovasculaire faible n'ont généralement pas besoin de traitement pharmacologique¹¹.

Malgré la controverse, les nouvelles recommandations de la SCC maintiennent le concept de cibles thérapeutiques (C-LDL, Apo-B et C-non-HDL) à atteindre en

fonction du risque cardiovasculaire ou de certaines maladies précises¹¹. Ces recommandations sont similaires à celles émises par l'ESC (European Society of Cardiology), qui maintient également les cibles thérapeutiques de traitement, notamment le C-LDL comme cible primaire²⁶. Jusqu'à récemment, l'ACC/AHA recommandait le traitement en fonction des facteurs de risque, sans aucune cible précise à atteindre. Notons que, malgré la prédominance de l'utilisation du taux de C-LDL en tant que cible primaire, les taux d'apo-B et de non-C-HDL constituent un meilleur indice de l'efficacité du traitement, et les cliniciens sont encouragés à se familiariser avec ceux-ci. Peu de données probantes soutiennent l'utilisation des statines en prévention primaire chez les personnes de plus de 75 ans. Malgré les preuves qui appuient leur utilisation en prévention secondaire, un avantage sur la mortalité n'a pas été démontré dans cette population¹¹.

Le **tableau II** présente les cibles de traitement en fonction des caractéristiques des patients. On remarque qu'elles sont identiques à celles des lignes directrices publiées en 2012.

Approche non pharmacologique

Chez tous les patients qui amorcent ou non un traitement hypolipidémiant, une modification des habitudes de vie demeure primordiale. Elle permettrait d'améliorer le profil lipidique chez plusieurs patients, au point de retarder ou même d'éviter les traitements pharmacologiques. Selon l'étude INTERHEART, cinq mauvaises habitudes de vie modifiables contribueraient à la survenue des maladies cardiovasculaires : les facteurs psychologiques, l'inactivité physique, l'obésité, l'alcool et l'alimentation^{11,28}. L'étude prospective REGARDS (REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) démontre que la cessation tabagique, l'activité physique et l'adhésion au régime méditerranéen sont importantes pour la prévention des MCV²⁹.

Une alimentation saine est un facteur bénéfique. Il est démontré que remplacer du gras saturé par des gras polyinsaturés permettrait de réduire le taux de CHO dans le sang, également le risque d'IM^{11,30}. Cependant, une supplémentation en oméga-3 ne semble pas entraîner la réduction du risque cardiovasculaire, mais plutôt la réduction du taux de TG de 25-30 %, à des doses de 2-4 g/jour^{11,31}. Les acides gras oméga-3 eicosapentanoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) se retrouvent dans les poissons gras, tandis que l'acide alpha-linolénique (ALA) est présent dans certains aliments de source végétale, comme les graines de lin¹¹. Aux patients à risque de MCV, l'AHA recommande de consommer environ 35 g de poisson gras deux fois par semaine³². Les acides gras oméga-6 se retrouvent dans des produits animaux et dans

Lignes directrices	Caractéristiques des patients	Recommandations et/ou cibles
Société canadienne de cardiologie (SCC) 2016	Risque cardiovasculaire élevé SRF $\geq 20\%$ (Tous les patients avec hypercholestérolémie familiale sont automatiquement placés dans cette catégorie) Entreprendre le traitement chez tous les patients	Cibles : C-LDL < 2 mmol/L ou $> 50\%$ de réduction de C-LDL Cible alternative Apo-B $< 0,8$ g/L Ou C-Non-HDL $< 2,6$ mmol/L
	Risque cardiovasculaire modéré (SRF de 10% à 19%) Entreprendre le traitement si : C-LDL $\geq 3,5$ mmol/L Ou l'un des cas suivants (si C-LDL $< 3,5$) : ■ non-C-HDL $\geq 4,3$ mmol/L ■ apo B $\geq 1,2$ g/L ■ homme ≥ 50 ans ou femme ≥ 60 ans avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel (tabac, HTA, C-HDL bas, anomalie de la glycémie à jeun, tour de taille élevé) ■ Considérer les personnes avec une athérosclérose subclinique (score calcique coronaire > 100), CRP ≥ 2 mmol/L ou Lp (a) ≥ 30 mg/dL.	(À considérer C-LDL $< 1,8$ mmol/L si syndrome coronarien aigu durant les 3 derniers mois) (Une statine est le traitement initial hypolipidémiant de choix pour tous ces groupes; cependant, une statine ou une combinaison statine/ézétimibe est recommandée pour les patients avec maladie rénale chronique.)
	Maladies indiquées pour l'utilisation d'emblée d'une statine sans SRF 1. Anévrisme aortique abdominal 2. Diabète (si âge ≥ 40 ans, diabète plus de 15 ans si âge ≥ 30 ans [type I], ou maladies microvasculaires) 3. Maladie rénale chronique (si âge ≥ 50 ans et : DFGe < 60 mL/min/1,73 m ² ou ratio albumine/créatinine ≥ 3 mg/mmol pour au moins les 3 derniers mois) 4. Athérosclérose clinique	
	5. C-LDL $\geq 5,0$ mmol/L incluant les dyslipidémies génétiques	$> 50\%$ de réduction de C-LDL
	Risque cardiovasculaire faible SRF $< 10\%$ et aucune présence de maladies indiquées pour l'utilisation d'une statine. Aucun traitement généralement nécessaire (à considérer si LDL-C $\geq 3,5$ mmol/L ou autres facteurs de risque)	

SRF : score de risque Framingham modifié; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; CRP : protéine C-réactive



**Cas clinique
4/4
(Résolution)**

Vous avez écrit une opinion au médecin pour ajouter l'ézétimibe 10 mg po D1E à la simvastatine 20 mg po D1E. Votre solution a été retenue. Vous intervenez auprès du patient (cf. tableau-conseil)

Expliquer le nouveau traitement : efficacité et tolérance. Préciser que, dans son cas, il serait bénéfique de combiner les thérapies pour éviter la survenue d'effets indésirables incommodes (douleurs musculaires) et diminuer le risque de maladies cardiovasculaires

Rappeler l'importance des prises de sang régulières (bilan lipidique)

Renforcer l'importance des mesures non pharmacologiques et encourager les efforts déjà déployés

Conseiller des ressources et des sites Internet pertinents si le patient veut plus d'informations

Faites un suivi dans deux semaines pour vérifier l'adhésion au traitement et la tolérance

les huiles de soja, de maïs, de tournesol, de carthame, ainsi que dans plusieurs autres huiles^{33,34}.

L'étude PREDIMED démontre que le régime méditerranéen, basé sur l'huile d'olive et les noix variées, diminue le risque cardiovasculaire de 28-30 %, comparativement à un régime faible en gras. Le risque d'AVC a ainsi diminué de 39 %^{35,36}. Les patients avec hypertension, dyslipidémie ou obésité ont mieux répondu au régime méditerranéen^{37,38}.

Le régime alimentaire DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) réduirait le risque de MCV de 20 %, le risque d'AVC de 13 %, dans les 10 prochaines années, la pression systolique de 5,5 mmHg et les C-LDL de 3 %^{11,39}. Ce régime favorise une alimentation riche en fruits et légumes, une faible teneur en matières grasses saturées et une diminution des produits laitiers, du gras total, du CHO et du sodium (< 1500 mg/jour)³⁹.

Pour sa part, le régime alimentaire Portfolio réduirait le risque d'AVC de 11 % dans les 10 prochaines années et les C-LDL, jusqu'à 30 %^{11,40}. Ce régime est constitué de végétaux riches en fibres, de protéines végétales, de graisses insaturées et de stérols végétaux (présents dans les huiles végétales, les noix, les graines, les céréales et les légumineuses)⁴⁰.

Les régimes alimentaires qui suivent le Low-glycemic index (Low-GI) et le Glycemic load (GL) réduiraient les risques de maladies coronariennes et

cardiovasculaires de 10-12 % et 19-21 % respectivement¹¹. Pour réussir à diminuer l'index glycémique, le patient devrait augmenter sa consommation de grains entiers, de noix, de légumineuses, de fruits et de légumes, tout en diminuant sa consommation des aliments comme les pommes de terre, le riz blanc, le pain blanc, les biscuits, les gâteaux, les bonbons et les boissons gazeuses⁴¹.

L'INESSS a publié sur son site *L'abrégé de l'alimentation méditerranéenne et la diminution du risque CV*⁴². Une autre publication sur les habitudes de vie réduisant le risque de MCV est en cours de rédaction.

Le tabagisme reste un facteur de risque considérable dans les MCV. Certaines études démontrent que le niveau de TG augmenterait davantage chez les fumeurs que chez les non-fumeurs⁴³. D'autres études ont noté une normalisation des niveaux lipidiques après la cessation tabagique⁴⁴.

L'activité physique est bénéfique sur le plan cardiovasculaire. L'étude ATTICA révèle que les femmes actives ont des niveaux plus faibles de CHO total, de C-LDL et de TG ainsi que des niveaux plus élevés de C-HDL que les femmes sédentaires⁴⁵. Consacrer 30 minutes à une heure par jour à des activités physiques diminuerait le taux de TG et augmenterait les niveaux de C-HDL⁴⁶. Les lignes directrices de la SCC sur la dyslipidémie recommandent au moins 150 minutes d'activité physique aérobique, par segments de 10 minutes ou plus, par semaine, d'intensité modérée à intense, pour réduire le risque de maladies cardiovasculaires¹¹. Cependant, les adultes sédentaires ne devraient pas s'engager dans des épisodes isolés d'activité physique vigoureuse inhabituelle, parce que le risque d'événements cardiaques liés à l'exercice trop intense est plus élevé chez les individus les moins actifs⁴⁷. Une augmentation progressive du niveau d'activité physique est donc recommandée.

Le risque cardiovasculaire est aussi associé à des facteurs psychosociaux comme le stress, tel que démontré par l'étude INTERHEART⁴⁸. Il est recommandé de prévoir en moyenne une durée de sommeil de six à huit heures par nuit¹¹. Malgré l'importance de privilégier des démarches permettant une bonne gestion des facteurs de stress psychosociaux, il est, pour le moment, difficile de savoir si un traitement pharmacologique réduit le risque cardiovasculaire. Enfin, la SCC a recommandé, en 2012, de limiter la consommation d'alcool à ≤ 30 g/jour, ce qui équivaut à 1-2 consommations par jour¹³.

Approche pharmacologique

À ce jour, les lignes directrices de la SCC recommandent les statines en première intention pour leurs bienfaits dans la réduction des risques cardiovasculaires. Les autres traitements devraient être envisagés lorsque les statines ne sont pas tolérées;

outre les statines, seul l'ézétimibe semble avoir un effet sur la diminution du risque d'événements cardiovasculaires¹¹. Les classes/agents hypolipidémiants sont les statines, l'ézétimibe, les fibrates, les résines, l'acide nicotinique, le lomitapide et le mipomersen commercialisés tout récemment; également, les inhibiteurs de la PCSK9. Les **tableaux III** et **IV** présentent les doses, les effets indésirables ainsi que l'efficacité de ces agents thérapeutiques.

Statines

Les statines sont des inhibiteurs compétitifs de la HMG-CoA réductase, une enzyme importante dans la régulation de la synthèse endogène du CHO par les hépatocytes⁴⁹. L'inhibition de cette enzyme mène généralement à une baisse de la concentration intracellulaire de CHO, diminuant ainsi la production hépatique de VLDL et limitant la cascade qui suit. Il existe huit différentes statines, dont une qui n'est pas disponible au Canada (pitavastatine) et une autre qui a été retirée du marché mondial (cérivastatine) à cause du risque accru de rhabdomyolyse. Ces agents diminuent, à différents degrés, les taux de C-LDL (25 % à 55 %), de TG (10 % à 20 %), de non-C-HDL, des biomarqueurs de l'inflammation, notamment la protéine C-réactive, et ils augmentent légèrement les taux de C-HDL. La baisse du CHO se traduirait par une stabilisation ainsi que par une régression des plaques athérosclérotiques, avantage clinique des statines que l'on ne retrouve pas chez les autres hypolipidémiants^{50,51}. Les statines ont aussi montré des effets pléiotropes, c'est-à-dire indépendants de la baisse de C-LDL, soit anti-inflammatoires ou antithrombotiques, ainsi qu'une baisse de la prolifération des cellules musculaires lisses dans les artères^{52,53}. Une étude a aussi montré des réductions du risque d'infarctus pouvant atteindre 31 %, ainsi que des réductions de 32 % pour la mortalité cardiovasculaire et de 22 % pour la mortalité de toutes causes confondues⁵⁴.

Les statines sont généralement bien tolérées. Par contre, il est de la responsabilité du pharmacien d'assurer un suivi de la tolérance au traitement. Les dommages hépatiques peuvent se manifester par une fatigue inhabituelle, un manque d'appétit et des nausées, ou encore des urines foncées. Les patients présentant des myopathies se plaindront de douleurs et de faiblesses musculaires, de fièvre ou d'urines foncées⁵⁵.

Les statines ont aussi été associées à des troubles cognitifs, tels que des troubles de la mémoire, une capacité de raisonnement affaiblie et un dérèglement de la glycémie à jeun et de l'HbA1c, mais plus rarement au diabète⁵⁵.

Agent	Dose quotidienne	Effets indésirables fréquents	Remarque	Impact lipidique
CHÉLATEURS DES ACIDES BILIAIRES : FIXATEURS DES ACIDES BILIAIRES AU NIVEAU INTESTINAL, EMPÊCHANT LEUR RÉABSORPTION				
Cholestyramine (Olestyr ^{MD})	4g PO DIE à BID, max : 24 g/jour	Constipation, douleurs abdominales, diarrhée, flatulences, dyspepsie, nausées	Difficile à tolérer, surtout à haute dose, à cause des effets secondaires digestifs	En monothérapie : LDL $\Downarrow$: 9 % (4 g à 8 g/j); 21 % (16 g à 20 g/j); 23 % à 28 % (>20 g/j) HDL $\Uparrow$: 4 % à 8 % (16 à 24 g/j) TG $\Uparrow$: 11 % à 28 % (4 g à 24 g/j) Avec une statine : LDL $\Downarrow$: autour 10 % (8 g) à autour 20 % (24 g) HDL $\Uparrow$: 0 % à 10 %
Colestipol (Colestid ^{MD})	5 g BID à QID, max : 30 g/jour			En monothérapie : LDL $\Downarrow$: 5 % (2 g/j) à 26 % (16 g/j) HDL : pas d'effet TG $\Uparrow$: 10 % à 15 % Avec une statine : LDL $\Downarrow$: 10 % (5 g/j) à 12 % (10 g/j)
Colesevelam (Lodalis ^{MD})	1 à 7 cos (625 mg)/j	Constipation, nausées	Moins d'effets indésirables digestifs qu'avec la cholestyramine et le colestipol	En monothérapie : LDL $\Downarrow$: 15 % à 19,1 % (3,8 g/j). HDL $\Uparrow$: 3 % à 8,1 % (3,8 g/j) TG $\Uparrow$: 10 % (3,8 g/j; presque 20 % si utilisé avec une insuline ou une sulfonylurée) Avec une statine, de plus : LDL $\Downarrow$: 10 % à 16 % (3,8 g/j) HDL $\Uparrow$: 3 % à 7 % (3,8 g/j)
INHIBITEUR DE L'ABSORPTION DU CHOLESTÉROL : INHIBITEUR DU TRANSPORTEUR INTESTINAL DE CHOLESTÉROL NPC1L1				
Ézétimibe (Ézétrol ^{MD})	10 mg	Douleurs musculaires, diarrhée	Médicament à envisager en ajout à une statine en prévention secondaire si le patient ne tolère pas une statine à haute dose ou s'il n'atteint pas 50 % de réduction du C-LDL.	En monothérapie : LDL $\Downarrow$: 18 % (10 mg/j) HDL $\Uparrow$: 1 % (10 mg/j) TG $\Downarrow$: 8 % avec une statine, de plus : LDL $\Downarrow$: 25 % HDL $\Uparrow$: 3 % TG $\Downarrow$: 14 %
FIBRATES : AUGMENTENT L'ENZYME LIPOPROTÉINE LIPASE QUI CATABOLISE LES TRIGLYCÉRIDES				
Fénofibrate (Lipidil Micro/Supra/EZ ^{MD})	100/200 mg 100/160 mg 48/145	Flatulences; nausées-vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie	Premier choix si TG >10 mmol/L. Un choix si TG entre 5 et 10 mmol/L ou si HDL bas. (plus sécuritaire en ajout à une statine que le gemfibrozil)	En monothérapie : LDL $\Downarrow$: 20,6 % (145 mg) HDL $\Uparrow$: 11 % (145 mg) TG $\Downarrow$: 23,5 % à 54,5 % Avec une statine, de plus : LDL $\Downarrow$: 0 % à 6 % (200 mg) HDL $\Uparrow$: 13 % à 17 % (200 mg) TG $\Downarrow$: 20 % à 32 % (200 mg)
Gemfibrozil (Lopid ^{MD})	1200 mg	Flatulences, nausées-vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie	Premier choix si TG >10 mmol/L. Un choix si TG entre 5 et 10 mmol/L ou si HDL bas.	En monothérapie : LDL: Pas d'effet HDL $\Uparrow$: 6 % (1200 mg/j) TG $\Downarrow$: 33 % à 50 % Avec une statine, de plus : TG $\Downarrow$: 41 % HDL $\Uparrow$: 9 %
Bézafibrate (Bezalip SR ^{MD})	200 mg	Flatulences, nausées-vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie	Premier choix si TG > 10 mmol/L. Un choix si TG entre 5 et 10 mmol/L ou si HDL bas	En monothérapie ¹⁰⁵ (400 mg) : LDL $\Downarrow$: 6 % à 21 % HDL $\Uparrow$: 15 % à 25 % TG $\Downarrow$: 25,1 % à 42 % Avec une statine (400 mg) de plus : LDL $\Downarrow$: 1,1 % HDL $\Uparrow$: 21,6 % TG $\Downarrow$: 31,7 %
NIACINE : RÉDUIT LA SÉCRÉTION DES ACIDES GRAS LIBRES ET LA FORMATION DES VLDL, FAVORISE L'ÉLIMINATION DES TRIGLYCÉRIDES				
Libération immédiate (Niacine)	500 à 2000 mg TID, max: 6g/jour	Rougeurs, vertiges, palpitations, hépatotoxicité	Option si TG $\geq$ 5 mmol/L) Augmente HDL plus que tout autre agent	En monothérapie : LDL $\Downarrow$: 14 % à 17 % (Niaspan ^{MD} 2 g/j) 12 % (Niacin ^{MD} IR 1,5 g/j et Niaspan ^{MD} 1,5 g/j) HDL $\Uparrow$: 22 % à 26 % (2 g/j (Niaspan ^{MD}) 17 % (Niacin IR 1,5 g/j) 20 % à 22 % (Niaspan ^{MD} 1,5 g/j) TG $\Downarrow$: 20 % to 50 % Avec une statine, de plus : LDL $\Downarrow$: 8 % (Niaspan ^{MD} 1 g/j); 31 % (Niaspan ^{MD} 2 g/j) HDL $\Uparrow$: 23 % (Niaspan ^{MD} 1 g/j); 27 % (Niaspan ^{MD} 2 g/j) Further TG $\Downarrow$: 24 % (Niaspan ^{MD} 1 g/j); 27 % (Niaspan ^{MD} 2 g/j)
Libération prolongée (Niaspan ^{MD} /Niacin ^{MD})	500 mg à 2000 mg HS			
LOMITAPIDE : INHIBITION DE LA PROTÉINE MICROSOMALE DE TRANSFERT DES TRIGLYCÉRIDES (PROTÉINE MTP) CAUSANT UNE PERTURBATION DE LA SYNTHÈSE DU CHOLESTÉROL À LIPOPROTÉINES DE TRÈS BASSE DENSITÉ (VLDL) ET DES CHYLOMICRONS				
Lomitapide (Juxtapid ^{MD})	5 à 60 mg PO DIE	Douleurs rétrosternales, perte de poids, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulences, nausées, fatigue, syndromes pseudo-grippaux		C-LDL : $\Downarrow$ 38 % à 50 % C-HDL : peu d'impact
MIPOMERSEN : OLIGONUCLÉOTIDE ANTISENS CIBLANT L'ARNM DES APO-B				
Mipomersen (Kynamro ^{MD}) (non disponible au Canada)	200 mg SC 1x/semaine	Réaction au site d'injection, symptômes pseudo-grippaux, élévation des enzymes hépatiques		C-LDL: $\Downarrow$ 25 % C-HDL: $\Uparrow$ 15 %
INHIBITEURS DE LA PCSK9 : ANTICORPS MONOCLONAL SE LIANT À LA PROPROTÉINE CONVERTASE SUBTILISINE-KEXINE DE TYPE 9 (PCSK9) ET AYANT UN IMPACT SUR LE MÉTABOLISME DU CHOLESTÉROL				
Alirocumab (Praluent ^{MD})	75 à 150 mg SC toutes les 2 semaines	Réaction au site d'injection, symptômes pseudo-grippaux	Pas d'ajustement nécessaire en insuffisance rénale ou hépatique modérée. Pas de données en insuffisance rénale ou hépatique sévère	LDL $\Downarrow$: 40 % à 60 % (avec ou sans statine)
Évolocumab (Repatha ^{MD})	140 mg SC toutes les 2 semaines ou 240 mg SC toutes les 4 semaines			LDL $\Downarrow$: 42 % to 65 % (avec ou sans statine)

Agent	Dose quotidienne	Effets indésirables fréquents	Impact lipidique
Rosuvastatine (Crestor ^{MD})	5 à 40 mg DIE	Élévation des enzymes hépatiques, myopathies, douleurs musculaires, perte de mémoire, élévation de la glycémie	LDL ↓: 5 mg: 45 % 10 mg: 46-49 % 20 mg: 50-55 % 40 mg: 55-63 %
Atorvastatine (Lipitor ^{MD})	10 à 80 mg DIE		LDL ↓: 10 mg: 35-39 % 20 mg: 43 % 40 mg: 50 % 80 mg: 55-60 %
Simvastatine (Zocor ^{MD})	10 à 40 mg DIE		LDL ↓: 5 mg: 26 % 10 mg: 29 % 20 mg: 38 % 40 mg: 30-41 % 80 mg: 36-47 %
Pravastatine (Pravachol ^{MD})	10 à 80 mg DIE		LDL ↓: 10 mg: 22 % 20 mg: 29 % 40 mg: 34 % 80 mg: 37 %
Fluvastatine (Lescol ^{MD})	20 à 40 mg DIE-BID		LDL ↓: 20 mg: 22 % 40 mg: 25 % 80 mg: 35 % (Formulation XL)
Lovastatine (Mevacor ^{MD})	10 à 80 mg DIE-BID		LDL ↓: 10 mg: 21 % 20 mg: 24-27 % 40 mg: 30-31 % 80 mg: 40-42 %

Intolérance aux statines

La majorité des patients tolèrent bien la prise des statines. Cependant, une proportion non négligeable d'entre eux subira des effets indésirables qui limiteront l'utilisation de cette classe de médicaments⁵⁶. Les effets indésirables les plus communs sont musculaires, pouvant affecter jusqu'à 7 % à 29 % des patients et contribuer à l'abandon de la thérapie chez près de 75 % de ceux-ci^{57,58,59,60}. Une étude a démontré que le risque cardiovasculaire était 15 % plus élevé chez des patients ayant une observance faible du traitement par statines⁶¹. Une seconde étude a révélé qu'une mauvaise adhésion au traitement en prévention secondaire pouvait contribuer à une augmentation du taux de mortalité pouvant atteindre 50 % (comparativement à une bonne adhésion au traitement) chez les patients âgés⁶².

Différents facteurs de risque peuvent prédisposer les patients à une intolérance aux statines. Quelques risques sont liés à des populations particulières, telles que les femmes, les Asiatiques, les personnes âgées, les patients avec un IMC relativement bas, les personnes ayant des maladies neuromusculaires, du foie ou des reins, les patients avec une hypothyroïdie non traitée et les diabétiques⁶³. Il y a aussi les risques liés aux habitudes de vie, telles que la consommation excessive d'alcool et de jus de pamplemousse (> 250 mL/jour), la consommation de drogues illicites, l'activité physique intense, une chirurgie importante et les interactions avec les autres médicaments⁶³.

La douleur peut débuter à n'importe quel moment durant le traitement, voire quelques semaines ou quelques années après son instauration⁵⁵. À l'apparition des symptômes, il faut vérifier la créatine kinase (CK). Cependant, cette dernière n'est pas une valeur spécifique de l'intolérance aux statines ou même des myopathies. Les patients peuvent présenter des myopathies à des taux normaux de CK. Si les symptômes sont importants, avec faiblesse, et que la CK dépasse de trois fois la limite supérieure normale (LSN), il faut cesser la statine pendant deux à quatre semaines, puis réessayer avec cette même statine (pour établir le lien de causalité) ou une autre statine à faible dose, et titrer⁵⁵. Il est contre-indiqué de reprendre si le patient souffre de rhabdomyolyse⁵⁵.

Toutes les statines ont le potentiel de causer des myopathies. Chez les patients qui prennent de l'atorvastatine, de la lovastatine et de la simvastatine, quelques études laissent croire qu'ils pourraient être plus à risque de toxicité musculaire que ceux qui utilisent la fluvastatine (tel que démontré dans l'étude PRIMO), la pravastatine et la rosuvastatine^{64,65,66}. De plus, la pravastatine et la fluvastatine semblent avoir une toxicité musculaire moins intrinsèque que les autres statines⁶⁷.

L'approche posologique tous les deux jours pour l'atorvastatine et la rosuvastatine peut être envisagée, étant donné leur longue demi-vie d'élimination, soit 14 heures et 19 heures respectivement⁶⁸. Une réduction appréciable des C-LDL est prouvée⁵⁵. Cependant, cette stratégie n'est fondée que sur l'expérience clinique, et l'efficacité à long terme en matière de prévention des événements cardiovasculaires n'est pas encore validée.

L'étude IMPROVE-IT a démontré que lorsque l'ézétimibe était ajouté à une statine en prévention secondaire chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (post-SCA) il y avait une réduction de 24 % des C-LDL, en plus d'une réduction significative des événements cardiovasculaires²⁰. L'ajout d'ézétimibe au traitement hypolipidémiant est donc une option intéressante chez les patients ne pouvant tolérer la dose de statine maximale et pour lesquels le bilan lipidique (plus précisément les C-LDL) n'a pas atteint les valeurs cibles.

Jusqu'à présent, les inhibiteurs de la PCSK9 (Praluent^{MD}, Repatha^{MD}) sont à réserver comme adjuvants aux statines pour l'hypercholestérolémie familiale; ils n'ont pas d'autres indications. Ceci est dû essentiellement au manque de données probantes d'efficacité et de sécurité à long terme⁵⁵. D'autres études sont à venir.

En ce qui concerne la coenzyme Q10, en 2015, une méta-analyse des essais randomisés a conclu que les essais existants ne montrent aucun avantage significatif à l'utiliser pour la gestion des myopathies liées aux statines⁶⁹. Si le patient veut essayer quand même, les doses varient entre 100 mg et 200 mg deux à trois fois par jour afin de réduire les nausées⁵⁵.

Enfin, l'ACC a conçu une application pour aider le clinicien à évaluer une intolérance probable à une statine et le guider dans la gestion et le traitement des symptômes musculaires sous statine. On la trouvera à l'adresse suivante : <http://www.acc.org/StatinIntoleranceApp>.

Ézétimibe

L'ézétimibe agit en inhibant l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire et biliaire, et n'a aucun impact sur les stérols ou les vitamines liposolubles. Utilisé seul, il réduit les C-LDL d'à peu près 15 % à 20 % et augmente les C-HDL d'environ 4 % à 9 %⁷⁰. L'ézétimibe est avantageux lorsque les cibles de C-LDL ne sont pas atteintes avec une statine seule ou lorsque le patient montre une intolérance à une statine à haute dose. L'étude IMPROVE-IT soutient cette utilisation en démontrant son efficacité en association avec une statine pour la réduction du risque d'événements

cardiovasculaires en prévention secondaire²⁰. Son effet sur les triglycérides, par contre, est variable et dépend généralement de la triglycéridémie de base.

L'ézétimibe est indiqué pour l'hypercholestérolémie primaire en monothérapie ou en association avec une statine. Il est normalement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue, les céphalées, les douleurs abdominales, la diarrhée et les myalgies⁷⁰.

Fibrates

Les fibrates sont des agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs des peroxyosomes (PPAR) de type alpha. Ces récepteurs sont impliqués dans la régulation de plusieurs gènes qui agissent sur le métabolisme du glucose et des acides gras, ainsi que sur la synthèse et le catabolisme des lipoprotéines. Ils augmentent la clairance des C-VLDL en augmentant la lipolyse et en réduisant la synthèse hépatique du cholestérol⁴⁹. En monothérapie, cette classe de médicaments a pour effet principal d'abaisser les taux de TG jusqu'à 20-50 % ou d'augmenter les taux de C-HDL jusqu'à 5-15 %, lorsqu'ils sont déjà bas⁴⁹. Son effet sur les C-LDL semble être variable, pouvant entraîner une augmentation de 10 % à 15 % chez certains patients⁷¹.

Les fibrates n'ont pas montré par eux-mêmes une très grande utilité dans la prévention des événements cardiovasculaires⁷². Ils sont surtout indiqués en monothérapie pour le traitement de l'hypertriglycéridémie primaire ou comme traitement d'appoint au régime alimentaire ou aux autres agents pharmacologiques pour l'hypercholestérolémie primaire⁷¹. Ceci dit, ils ne sont généralement pas associés avec les statines en raison du risque accru de myopathies⁷³.

Bien tolérés chez la plupart, les fibrates sont associés à quelques effets indésirables, surtout au niveau du système gastro-intestinal (nausées, flatulences, maux d'estomac, entre autres). De plus, leur utilisation devrait être évitée chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévère, car ils peuvent augmenter la créatinine et perturber les enzymes hépatiques. Par conséquent, ces paramètres devraient être surveillés durant le traitement⁴⁹.

Résines

Les résines sont des chélateurs des acides biliaires, se liant à ceux-ci pour favoriser leur sécrétion au niveau de l'intestin, puis leur élimination. Elles obligent donc le foie à en synthétiser davantage à partir du cholestérol. C'est ainsi que les résines entraînent une baisse du cholestérol intracellulaire et une surexpression des récepteurs de LDL sur les hépatocytes. Elles peuvent occasionner une baisse du C-LDL jusqu'à environ

15 % à 20 % en monothérapie, et encore plus lorsque combinées avec une statine⁷⁴. Elles constituent un choix thérapeutique intéressant chez les patients ayant une maladie hépatique en raison de leur mécanisme d'action et ne nécessitent pas d'être métabolisées par le foie. Elles sont aussi l'agent de choix pour les patients jeunes et les femmes souhaitant tomber enceintes⁴⁹. Elles sont indiquées comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique pour diminuer le taux de cholestérol chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, et en monothérapie lorsque le traitement par statines n'est pas bien toléré⁷⁵. L'avantage des résines est leur impact sur la baisse de la glycémie ainsi que du HbA1c⁷⁶. Elles s'avèrent donc une option intéressante dans le traitement de l'hypercholestérolémie chez les diabétiques.

Bien que certaines populations spécifiques y aient recours, leur utilisation est limitée par leurs effets indésirables gastro-intestinaux⁴⁹. Cependant, le colesevelam, le nouveau chélateur des acides biliaires, est mieux toléré au niveau digestif, avec une réduction des C-LDL comparable à celle de l'ézitimibe, sans toxicité majeure¹¹. Toutes les résines sont à risque de causer de nombreuses interactions, chélatant non seulement les acides biliaires, mais aussi d'autres médicaments et vitamines liposolubles. Il est recommandé d'espacer leur prise de celle des autres médicaments d'environ quatre à six heures⁴⁹.

Acide nicotinique

L'acide nicotinique (niacine) est une vitamine B hydrosoluble qui agit sur le métabolisme des lipoprotéines à tous les niveaux. Il réduit la synthèse des LDL en diminuant la synthèse hépatique des VLDL. Il augmente la synthèse du HDL ainsi que l'activité de la lipase lipoprotéique, favorisant ainsi l'élimination des chylomicrons du plasma⁴⁹. De même, l'acide nicotinique est un des agents les plus puissants parmi tous les hypolipidémiants. À lui seul, il peut augmenter les taux de C-HDL de 15 % à 35 % de façon plus significative que n'importe quel autre agent, réduire les C-LDL de 10 % à 25 % et abaisser les triglycérides d'environ 20 % à 50 %⁴⁹. L'étude HATS de 1998 a démontré que son association avec une statine apporte des bénéfices très importants chez des patients qui présentent une maladie coronarienne sévère⁷⁷. Cependant, dans deux études plus récentes, AIM HIGH (2011) et HPS-2 THRIVE (2014), l'acide nicotinique n'a pas réussi à démontrer un avantage cardiovasculaire lorsqu'ajouté à une statine chez des patients à haut risque, dont les cibles de C-LDL étaient déjà atteintes¹¹. Ainsi, les lignes directrices de la SCC ne recommandent pas son utilisation dans ce contexte, mais plutôt chez des sujets qui n'ont pas atteint des niveaux appropriés de LDL-C en dépit des statines¹¹.

Il existe différentes formulations se distinguant par leur dissolution. La niacine à dissolution immédiate (IR) a été approuvée pour le traitement de la dyslipidémie, mais elle est associée à un profil d'effets indésirables assez important. Par exemple, les bouffées congestives faciales et du tronc médiées par les prostaglandines occasionnent une sensation de chaleur, de rougeur et d'irritation⁷⁸. Une formulation à longue durée d'action (SR) a été mise sur le marché dans le but de pallier ses effets indésirables, mais d'autres effets indésirables sont survenus, tels qu'une intolérance gastro-intestinale et une hépatotoxicité⁷⁸. Enfin, la formulation à libération prolongée (ER), avec un taux de dissolution se situant entre celle à libération immédiate et celle à longue durée d'action, semble avoir une meilleure tolérabilité et innocuité que les deux autres⁷⁸. À noter que les patients qui changent de formulation ne devraient pas commencer par la niacine à libération prolongée à la même dose. La dose initiale doit être plus faible que la dose du médicament précédent, et elle doit être augmentée graduellement, car une substitution inadéquate peut entraîner de graves lésions hépatiques. Les effets hépatotoxiques sont plus communs avec la formulation à libération prolongée⁴⁹.

Les effets indésirables de l'acide nicotinique incluent les bouffées de chaleur, le prurit, l'hyperuricémie, la goutte, une élévation des enzymes hépatiques ainsi qu'une intolérance au glucose. Ils devraient donc être évités chez les patients diabétiques en raison du risque d'un déséquilibre de la glycémie⁴⁹. Une prise d'aspirine à raison de 325 mg 30 minutes avant la dose de niacine peut aider à minimiser les bouffées. Par contre, ces effets indésirables tendent à se résorber avec le temps. L'acide nicotinique devrait être pris avec les repas afin de minimiser l'inconfort abdominal⁴⁹.

Nouveaux agents

Quoiqu'il existe déjà tout un arsenal pour le traitement de la dyslipidémie, il reste un certain pourcentage de patients pour qui on a peu d'options, tels que les patients avec intolérance aux statines et ceux ayant des pathologies qui augmentent leur taux de C-LDL, au point où il est très difficile de maintenir un contrôle avec une combinaison de médicaments.

Lomitapide

Le lomitapide (JUXTAPID^{MD}) est un inhibiteur de la MTTP (microsomal triglyceride transfer protein) approuvé en 2012 pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote⁷⁹. La MTTP participe à l'assemblage des différentes lipoprotéines contenant l'apo-B dans les hépatocytes et, en inhibant son activité, le lomitapide parvient à prévenir la formation des VLDL, réduisant ainsi les niveaux de

LDL⁷⁹. Il est administré oralement à une dose initiale de 5 mg DIE, deux heures après le souper. La dose peut être augmentée toutes les deux semaines, jusqu'à une dose maximale de 60 mg/jour⁸⁰.

Son approbation repose sur des études cliniques ayant démontré que le lomitapide, lorsqu'ajouté au traitement existant, avait un potentiel de réduction des taux de C-LDL d'environ 38 % à 50 %⁸¹. Dans une étude de phase III, on a observé une réduction moyenne du C-LDL de 50 % et de l'apo-B de 49 % après 26 semaines. Malgré une diminution des C-HDL d'environ 12 % vers la 26^e semaine, les taux sont revenus aux valeurs de base normales à la semaine 78⁸². Ce phénomène peut s'expliquer par la réduction de l'absorption des gras provenant de la nourriture, connue pour réduire les taux de C-HDL. Pour cette même raison, il est recommandé de prendre 400 unités internationales (UI) de vitamine E et au moins 200 mg d'acide linoléique, 210 mg d'acide alpha-linoléique (ALA), 110 mg d'acide éicosapentaénoïque (EPA) et 80 mg d'acide docosahexaénoïque (DHA) afin de diminuer les risques d'une déficience en nutriments liposolubles⁸⁰.

Les effets indésirables les plus souvent observés avec le lomitapide sont la diarrhée, la nausée, la dyspepsie et les douleurs abdominales. Il est recommandé d'augmenter la dose graduellement toutes les deux semaines afin d'éviter ces effets indésirables⁸². Le traitement par lomitapide est aussi associé avec une augmentation des enzymes hépatiques et un risque accru d'hépatotoxicité. Il est contre-indiqué en insuffisance hépatique modérée ou grave. Pour cette raison, le lomitapide n'est offert que dans le cadre du programme Juxtapid REMS (Juxtapid Risk Evaluation and Mitigation Strategy) de Aegerion⁸⁰. De plus, la molécule est à la fois un substrat et un inhibiteur du CYP 3A4; elle possède donc un potentiel élevé d'interaction avec plusieurs médicaments.

Mipomersen

Le mipomersen (Kynamro^{MD}) est un oligonucléotide antisens ciblant l'ARNm des apo-B qui réduit les niveaux de LDL en empêchant la formation des lipides athérogéniques⁸¹. Ceci diminue la production des apo-B, structure centrale de tous les lipides, et par conséquent, les taux de C-LDL. Il a été approuvé par la FDA en 2013 comme traitement adjuvant pour l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Il s'administre en injection de 200 mg sous-cutanée une fois par semaine dans l'abdomen, les cuisses ou la partie extérieure des bras. Les études cliniques ont montré une réduction des C-LDL d'environ 25 % après 28 semaines de traitement⁸³. On observe une diminution du taux d'apo-B d'environ 27 % et une augmentation d'environ 15 % des C-HDL comparativement au placebo⁸³.

Les effets indésirables les plus communs sont la douleur reliée au site d'injection, de l'érythème, des symptômes pseudo-grippaux et de la nausée⁷⁹. Tout comme le lopitamide, le mipomersen aurait aussi un impact sur les enzymes hépatiques et est contre-indiqué en insuffisance hépatique modérée à sévère⁷⁹. Ce médicament n'est disponible qu'à travers son propre programme de monitoring, le Kynamro REMS. Par contre, le mipomersen, n'interagissant pas avec les cytochromes P450 ou les PGP, a beaucoup moins d'interactions médicamenteuses⁷⁹.

Notons que le lomitapide et le mipomersen ne sont recommandés par la SCC que chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale homozygote. Le mipomersen n'est pas encore approuvé au Canada.

Inhibiteurs de la PCSK9 (iPCSK9)

Mécanisme d'action

La proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) est une enzyme importante dans le métabolisme du cholestérol. La PCSK9 se lie au récepteur LDL (R-LDL) situé sur les hépatocytes et s'internalise avec le récepteur. Le complexe (PCSK9/R-LDL) est intégré dans des lysosomes où les PCSK9 empêchent le recyclage des R-LDL, impliquant une réduction du nombre des récepteurs R-LDL à la surface des hépatocytes. Ainsi, les PCSK9 jouent un rôle dans la régulation du cholestérol LDL, puisqu'ils réduisent la concentration des R-LDL au niveau de la surface des hépatocytes et provoquent indirectement une augmentation de la concentration de LDL dans le plasma^{84,85}. Une inhibition des PCSK9 entraîne une diminution de la dégradation des R-LDL par les lysosomes, une augmentation des R-LDL à la surface des hépatocytes et, par conséquent, une baisse de la concentration de LDL dans le plasma⁸⁶.

Efficacité

Les iPCSK9 sont une nouvelle classe de médicaments dont l'efficacité pour diminuer significativement les taux de C-LDL a été démontrée. D'après les études, l'effet initial des iPCSK9 peut être noté après 12 semaines¹³. Il est important de savoir que le taux de C-LDL reste le critère d'efficacité visé, mais que les autres marqueurs, tels que l'apo-B et le non-C-HDL, restent valides en tant que solutions de rechange¹¹. Selon les études de phase III, l'évolocumab (Repatha^{MD}) entraîne une diminution du C-LDL de 55 % à 60 % en 12 à 52 semaines^{15,87}. Ceci permet à plus de 75 % des patients d'atteindre les cibles thérapeutiques⁸⁷. Pour ce qui est de l'alirocumab (Praluent^{MD}), les études de phase III montrent une diminution des C-LDL de 45 % à 61 % après 24 semaines^{18,88,89,90,91,92}. Une étude clinique de phase III a démontré que l'inhibition

de la PCSK9 par l'évolocumab pendant 12 semaines était efficace pour réduire les niveaux d'apo-B, de lipoprotéine A, de triglycérides, des C-non-HDL, du ratio apo-B/apo-A et C-VLDL, en plus d'augmenter les C-HDL⁹⁴.

À l'heure actuelle, les indications approuvées pour ces agents concernent la maladie athérosclérotique vasculaire cliniquement établie ou les patients souffrant d'une hypercholestérolémie familiale, dont le LDL-C reste au-dessus de la cible malgré une statine à dose maximale tolérée +/- ézetimibe¹¹. Malgré l'efficacité en matière de C-LDL et les tendances rassurantes vers une réduction des événements cardiovasculaires, il faudra attendre les résultats des études en cours pour des indications élargies. Ces résultats ne seront disponibles qu'à partir de 2017¹¹.

Effets indésirables

Les iPCSK9 semblent très bien tolérés par les patients et ont un profil d'innocuité très favorable. L'incidence des effets indésirables est similaire à celle du groupe placebo, la majorité d'entre eux ayant une incidence de moins de 5 %. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (plus de 2 %) dans les essais cliniques sont des symptômes pseudo-grippaux, infections des voies respiratoires supérieures (IVRS), dorsalgie et réactions au site d'injection (éruption cutanée/douleur/érythème). Les quelques effets indésirables rares (moins de 1 %) incluent des effets cognitifs, de l'anémie, des palpitations, des cystites, des allergies saisonnières et des troubles psychiatriques⁸⁴. Pour éviter des réactions aux sites d'injection, il faudra s'assurer que le patient s'auto-injecte le produit sur une peau saine et fasse une rotation des sites, soit au niveau de l'abdomen, de la cuisse ou sur le haut du bras. Comme les iPCSK9 sont des nouvelles molécules sur le marché, il est encore trop tôt pour garantir leur innocuité à long terme. Il sera important d'effectuer des suivis régulièrement et, s'il y a lieu, que les professionnels de la santé rapportent tout effet indésirable à Santé Canada⁹⁴.

Au Québec, en août 2016, l'INESSS a publié un avis d'inscription, sur la liste des médicaments d'exception, de l'évolocumab pour les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote, mais non hétérozygote. La raison est liée aux coûts assumés par le Régime général d'assurance médicaments.

Comment lire un profil lipidique en officine ?

Selon le guide de pratique de l'OPQ, le pharmacien est responsable de la surveillance de la thérapie. Ainsi, grâce à un accès complet au Dossier Santé du Québec (DSQ) et en vertu du droit de prescrire certains tests de laboratoire, le pharmacien est en mesure de jouer pleinement ce rôle. L'objectif de cette section n'est pas de répéter les cibles thérapeutiques actuelles, qui peuvent être modifiées dans le futur, mais de

	C-HDL (mmol/L)	TG (mmol/L)	Apo-B (g/L)	Non C-HDL (mmol/L)	C-LDL (mmol/L)	CHO total (mmol/L)
Bas	≤1,01					
Optimal			< 1,2	< 2,6	<2,59	
Désirable		<1,69			<3,36	<5,2
Limite		1,69-2,25				5,20-6,18
Limite élevée					3,36-4,11	
Élevé	≥1,55	≥2,26			4,14-4,89	≥6,21
Très élevé					≥4,91	

fournir une vue globale de l'interprétation des résultats de laboratoire dans une officine.

On rappelle que, selon les nouvelles lignes directrices, la prise de sang pour un profil lipidique peut avoir lieu à jeun ou non. Par contre, chez les patients dont l'histoire des taux de TG est > 4,5mmol/L, la prise de sang à jeun est recommandée¹¹.

Deux groupes de lipides sont couramment dosés, le cholestérol et ses esters, ainsi que les triglycérides. Il existe aussi des acides gras libres non estérifiés et des phospholipides non couramment recherchés dans un bilan lipidique.

Les limites suggérées dans cette section ainsi que le **tableau V** qui suit sont tirés du livre DeGowin's *Diagnostic Examination*, 10^e et dernière édition⁹⁷.

- **Cholestérol total** : c'est la somme du C-HDL, C-LDL, C-VLDL, C-IDL et le CHO associé avec la Lp (a). Dans la majorité des cas, le pourcentage du CHO dans les IDL et LP(a) est faible. Cette valeur est utilisée pour le calcul des C-LDL et des non-C-HDL. Elle est plus élevée de 10 % chez l'homme, augmente avec l'âge, diminue avec l'œstrogénothérapie de la femme ménopausée. Sa variabilité au jour le jour pour un même individu est typiquement d'au moins 10 % et peut atteindre 30 %.
- **C-LDL** : mesurée directement ou calculée selon la formule suivante : C-LDL = cholestérol total - C-VLDL - C-HDL. Il n'est pas facile de fixer le seuil inférieur à partir duquel il n'y aura plus de bénéfices additionnels quant au risque

Conseils aux patients

- Discuter du rôle et de l'objectif de son traitement :
 - Le rôle de sa médication
 - L'importance des MNPs (régime alimentaire et activité physique)
 - Bénéfices de l'utilisation à long terme pour la prévention des maladies cardiovasculaires
 - Aborder le concept de cibles thérapeutiques (en général) et de l'importance des prises de sang pour évaluer l'efficacité des traitements
 - Clarifier les attentes du patient : diminution du risque cardiovasculaire et non-élimination totale, d'où l'importance d'une bonne prise en charge des autres facteurs de risque (diabète, obésité, maladie rénale...)
 - Identifier avec le patient des mesures non pharmacologiques à continuer ou à adopter :
 - L'alimentation saine
 - L'exercice
 - La cessation tabagique
 - Le maintien d'un poids santé
- Discuter des effets indésirables possibles de la thérapie du patient et de la gestion appropriée

cardiovasculaire. Par contre, il a été démontré que les taux d'événements cardiovasculaires sont plus faibles chez les sujets qui ont obtenu au moins une réduction de 50 % du C-LDL durant le traitement¹¹.

- **Triglycérides** : augmentent après la ménopause et baissent après 50 ans chez l'homme.
- **Non-C-HDL** : calculé en prenant le cholestérol total - C-HDL, donc toutes les lipoprotéines athérogènes.

Paramètres de suivi

- Bilan lipidique de base incluant CHO total, HDL, LDL et TG puis 4 à 12 semaines après instauration du traitement et ajustement de dose et tous les 3 à 12 mois par la suite.
- Transaminases hépatiques : Une seule mesure de base des enzymes hépatiques puis mesure de la fonction hépatique si, durant le traitement, des symptômes laissent entrevoir une toxicité hépatique⁵⁵, tels que fatigue inhabituelle, perte d'appétit, douleur abdominale, urine foncée ou peau jaunâtre. Pour l'alanine aminotransférase sérique (ALT), les valeurs normales sont de 0-35 IU/L, tandis

Suivi et surveillance de la thérapie

Suivi de l'efficacité

- Bilan lipidique. Le pharmacien peut prescrire cette analyse de laboratoire avec une justification au dossier du patient.
- Faire des recommandations au médecin ou des ajustements de la thérapie selon le cas

Suivi de la tolérance

- Vérifier la présence d'effets indésirables et de douleurs musculaires, et être très attentif au patient qui se plaint d'urines foncées, de faiblesse, d'une perte d'appétit, d'une peau jaunâtre, etc.
- Vérifier l'ALT et la CK avec justification au dossier du patient.
** ALT se trouve principalement dans le foie, tandis que l'AST se trouve également dans d'autres tissus/organes (entre autres les reins, le cerveau, les muscles et les poumons). L'AST est donc moins spécifique pour les lésions hépatiques.*
- Faire des recommandations au médecin ou des ajustements de la thérapie selon le cas

Suivi de l'adhésion à la thérapie

- Vérifier la prise du médicament avec le patient : heures et nombre de prises par jour, oublis et difficultés possibles avec la prise du médicament (difficulté à avaler, difficulté avec les injections sous-cutanées)
- Vérifier que le patient adhère bien aux mesures non pharmacologiques

Quoi documenter au dossier

- Les valeurs des bilans lipidiques et toute autre valeur de laboratoire pertinente (ALT, CK)
- Les mesures non pharmacologiques discutées et adoptées par le patient
- La survenue d'effets indésirables et la gestion de ceux-ci
- Adhésion au traitement

que pour l'aspartate aminotransférase sérique (AST), les valeurs normales sont de 9 à 40 IU/L⁹⁷. L'AST élevée reflète, entre autres, des dommages au foie. Elle augmente habituellement de concert avec l'ALT.

- Créatine kinase (CK) : Une mesure de base est recommandée seulement pour certains individus. Par exemple, chez les patients présentant une histoire familiale d'intolérance aux statines, une maladie musculaire, des interactions médicamenteuses ou autre⁵⁶. Les mesures ultérieures de la CK s'appliqueront aux patients avec des symptômes indicateurs de myopathie, tels que des douleurs, de la

raideur, des crampes ou une faiblesse musculaire. Les valeurs normales pour les hommes sont de 25 à 90 mU/mL et pour les femmes, de 10 à 70 mU/mL⁹⁷. Les Afro-Américains peuvent présenter des niveaux normaux plus élevés.

Certaines données laissent croire à une augmentation de la glycémie secondaire aux statines. Il serait judicieux d'évaluer périodiquement la glycémie. Cependant lorsque la maladie diabétique se développe, il est recommandé de continuer la prise de statine.

Lorsqu'un patient présente des problèmes cognitifs, il serait pertinent de vérifier en quoi la statine y a contribué et d'agir en conséquence.

Un lien a été établi entre les statines et la cataracte. Ce point a été abordé dans les lignes directrices, mais aucun suivi régulier par un ophtalmologue n'est recommandé.

Autocontrôle de la cholestérolémie

La performance de ses appareils disponibles en pharmacie est bonne. Elle est comparable à celle des tests réalisés en laboratoire. Il faut toutefois être vigilant, car des erreurs liées à une fausse manipulation, comme un volume sanguin insuffisant, une calibration inexacte ou l'absence de contrôle de qualité.

Conclusion

Étant donné le rôle élargi du pharmacien et les outils mis à sa disposition, la surveillance de la thérapie médicamenteuse devient une de ses premières tâches. La dyslipidémie, le diabète et la pression artérielle sont des maladies chroniques affectant une grande proportion de la population adulte. Le pharmacien doit saisir cette opportunité pour se réserver une meilleure place dans le système de soins. ■

Références

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

1. **World Health Organization (WHO). Global status report on non communicable diseases 2014. [En ligne. Document consulté le 1 août 2016.]** Accessible à : <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
2. **Heart and Stroke Foundation of Canada. Heart Disease, ammended june 2012. [En ligne. Page consultée le 1 août 2016.]** Accessible à : http://www.heartandstroke.com/site/c.ikIQLcMWJtE/b.3483919/k.EB14/Heart_disease__Prevention_and_risk_factors.htm
3. **Public Health Agency of Canada. Economic burden of illness in Canada, 2005-2008. 2014. [En ligne. Document consulté le 1er août 2016.]** Accessible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ebic-femc/2005-2008/index-eng.php>
4. **World Health Organization (WHO). Fact sheet: Cardiovascular diseases (CVDs), ammended june 2016. [En ligne. Page consultée le 1er août 2016.]** Accessible à : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>

5. Bonow, RO, Mann DL, Zipes DP, et coll. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th Edition. Saint Louis, US: Saunders; 2011. Chapter 47, Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease. [Consulté le 26 juillet 2016.]
6. Joffres M, Shields M, Tremblay MS, Connor Gorber S. Dyslipidemia prevalence, treatment, control, and awareness in the Canadian Health Measures Survey. *Can J Public Health*. 2013; 104(3): e252-7
7. Goodman SG, Langer A, Bastien NR, et coll. Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in Canada: Results of the DYSlipidemia International Study (DYSIS). *Can J Cardiol*. 2010; 26(9): e330-e335.
8. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106(25): 3143-421.
9. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288(4): 462-7.
10. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et coll. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
11. **Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et coll. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016. (Article en impression).**
12. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et coll. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* (London, England). 2010;376(9753):1670-1681.
13. **Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et coll. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013; 29(2): 151-67.**
14. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ (2010). Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 105: 69-76
15. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillstol MJ, Toth PD, Burgess L, et coll. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370(19): 1809-19.
16. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et coll. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2021-2031.
17. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et coll. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2011; 377(9784): 2181-92.
18. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et coll. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-1499.
19. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, et coll. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation*. 2014; 129(2): 234-43.

20. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et coll. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387-97.
21. Vachon Audrey, Lefebvre Jean. *Traitement des dyslipidémies*. Québec Pharmacie, Les Pages Bleues, mars 2007. vol. 54 no 3
22. Widmaier EP, Hershel R, Strang KT. *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*. 13th edition, NY, US: McGraw-Hill Companies; 2013. Chapitre 12-15-16.
23. Garg, A. *Dyslipidemia: Pathophysiology, Evaluation and Management*. US. Humana Press; 2015. Chapitre 1-2.
24. Tortora GJ, Grabowski,SR. *Principes d'anatomie et de physiologies*, Deuxième édition française. Anjou, Québec. DeBoeck Université; 1994. Chapitre 21.
25. Lam Jules. Atherosclerosis. [Internet]. [Consulté le 1 août 2016.] Accessible à : <http://www.merckmanuals.com/home/heart-and-blood-vessel-disorders/atherosclerosis/atherosclerosis>
26. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et coll. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.
27. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et coll. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Intern Med* 2014; 160: 339-43.
28. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et coll. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438): 937-52.
29. Booth JN,3rd, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke study). *Am J Cardiol*. 2014; 113(12): 1933-40.
30. Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM, et coll. Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: Importance of the glycemic index. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(6): 1764-8.
31. Ann C Skulas-Ray, Penny M Kris-Etherton, William S Harris, John P Vanden Heuvel, Paul R Wagner, and Sheila G West, Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia *Am J Clin Nutr* 2011 93: 2 243-252
32. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Summary of American Heart Association diet and lifestyle recommendations. Revisions 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26: 2186 –2191.
33. Godfrey S. Getz, Catherine A. Reardon. *Nutrition and Cardiovascular Disease*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2499-2506.
34. Albert CM,Oh K,Whang W,Manson JE,Chae CU,Stampfer MJ,Willett WC, Hu FB. Dietary alpha-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation*. 2005; 112: 3232-8.

35. Salas-Salvado J, et coll. *Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes With the Mediterranean Diet: Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial*. *Diabetes Care*, 2011.
36. Ferre GM, et coll. *Frequency of nut consumption and mortality risk in the PREDIMED nutrition intervention trial*. *BMC Medicine*, 2013.
37. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et coll. *Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet*. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.
38. Estruch R, et coll. *Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors*. *Ann Intern Med*, 2006.
39. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, et coll. (1997) *A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure*. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 336: 1117-24.
40. Jenkins DJ, Jones PJ, Lamarche B et coll. *Effect of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods given at 2 levels of intensity of dietary advice on serum lipids in hyperlipidemia: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2011;306(8):831-839.
41. Willett WC. *Eat, Drink, and be Healthy: The Harvard Medical School Guide to Healthy Eating*. New York: Simon & Schuster; 2001.
42. Prémont A, Lejeune K, Dolbec J, Bourgault C, et coll. *L'abrégé de l'alimentation méditerranéenne et la diminution du risque cardiovasculaire*. INESSS; 2016 [Consulté le 7 août 2016] Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Projets/Statines/Alim_Abrege_VF.pdf
43. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010. 6, Cardiovascular Diseases. [Consulté le 7 août 2016.] Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53012/>
44. Critchley J, Capewell S. *Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease*. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4 Art. No.: CD003041.
45. Shiroma EJ, Lee IM. *Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity*. *Circulation*. 2010;122:743–52.
46. Georgina E Crichton, Ala'a Alkerwi. *Physical activity, sedentary behavior time and lipid levels in the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg study* *Lipids in Health and Disease*, 2015, Volume 14, Number 1, Page 1
47. Healy GN, Wijndaele K, Owen N, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et coll. *Objectively measured sedentary time, physical activity, and metabolic risk the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab)*. *Diabetes Care*. 2008; 31: 369-71.
48. Rosengren, Annika et coll. *Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. *The Lancet*, Volume 364, Issue 9438, 953-62.
49. Ahmed SM, Clasen ME, Donnelly JE. *Management of dyslipidemia in adults*. *American Family Physician*. May 1998. 1; 57(9): 2192-2204, 2207-8. <http://www.aafp.org/afp/1998/0501/p2192.html>

50. Chapman MJ, Caslake M, Packard C et coll. New dimension of statin action on ApoB atherogenicity. *Clin Cardiol*. 2003; 26: 17-10.
51. Burnett JR, Wilcox LJ, Telford DE et coll. The magnitude of decrease in hepatic very low density lipoprotein apolipoprotein B secretion is determined by the extent of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition in miniature pigs. *Endocrinology*. 1999; 140: 5293-302.
52. Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol*. 2003;91:4B-8B.
53. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 1712-9.
54. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et coll. Prevention of coronary heart disease in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1301-7.
55. **PL Detail-Document, Update on Statin Risks. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. April 2012.**
56. *PL Detail-Document, Statin Muscle Symptoms: Managing Statin Intolerance. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. October 2015.*
57. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 526-34.
58. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012; 6: 208-15.
59. El-Salem K, Ababeneh B, Rudnicki S, Malkawi A, alrefai A, Khader Y, Saadeh R, Saydam M. Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins. *Muscle Nerve* 2011; 44: 877-81.
60. Chodick G, Shalev V, Gerber Y, Heymann AD, Silber H, Simah V, Kokia E. Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther* 2008; 30: 2167-79.
61. Davidson M, McGarry T, Bettis R, et coll. Ezetimibe coadministered with simvastatin in 668 patients with primary hypercholesterolemia (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(Suppl A): 226A.
62. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288: 462-7.
63. Mancini, G.B. John et coll. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016) *Can J Cardiol*, Volume 32 , Issue 7, S35 -S65.
64. Stoll D, Darioli R, Rodondi N. Lipid-lowering therapies and liver enzymes. *Kardiovaskuläre Medizin* 2009; 12: 239-44.
65. Dale KM, White CM, Henyan NN, Kluger J, Coleman CI. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. *Am J Med* 2007; 120: 706-12.
66. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403-14.

67. Joy TR, Hegele RA. Narrative Review: Statin-Related Myopathy. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 858-68.
68. Michael Schachter. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: An update. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005 Feb; 19(1): 117-25.
69. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, Toth PP, Jones SR, Rizzo M, Glasser SP, Lip GY, Dragan S, Mikhailidis DP, Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(1): 24.
70. Gupta EK, Matthew K. Ezetimibe: The First in a Novel Class of Selective Cholesterol-Absorption Inhibitors. *Heart Disease*, vol 4(6) 2002.
71. Staels B, Dallongeville J, Schoonjans K, et coll. Mechanism of Action of Fibrates on Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Circulation.* November 10 1998. <http://circ.ahajournals.org/content/98/19/2088>
72. Keech A, Simes RJ, Barter P, et coll. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9500): 1849-61.
73. National Cholesterol Education Program. Cholesterol lowering in the patient with coronary heart disease. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997; DHSS publication no. (NIH) 97-3794.
74. Ascaso JF. Advances in cholesterol-lowering interventions. *Endocrinol. Nutr.* 57(5),210–219 (2010).
75. Martinez-Hervas S, Carmena R, Ascaso JF. Significance of LDL-C lowering therapy in diabetic patients. *Clinical Lipidology.* 2011;6(4):389-399.
76. Staels B, Kuipers F. Bile acid sequestrants and the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 67(10),1383–1392 (2007).
77. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et coll. Lipid altering or antioxidant vitamins for patients with coronary disease and very low HDL cholesterol? The HDL-Atherosclerosis Treatment Study design. *Can J Cardiol* 1998;14:Suppl A:6A-13A.
78. Pieper JA. Overview of niacin formulations: differences in pharmacokinetics, efficacy, and safety. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;1;60(13 Suppl 2):S9-14.
79. Rader DJ et Kastelein JJJP. Lomitapide and Mipomersen: Two First-in-Class Drugs for Reducing Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation.* 4 mars 2014. Disponible via: <http://circ.ahajournals.org/content/129/9/1022>
80. Aegerion Pharmaceuticals. Juxtapid [monographie du produit]. Toronto, ON: Aegerion Pharmaceuticals; 2014. Disponible via: www.aegerion.ca/collateral/documents/Canada-English/FINAL%20Pristine%20Monograph%20copy.pdf. Réf. du 23 nov. 2015.
81. Turgeon RD., Barry AR, Pearson GJ. Hypercholestérolémie familiale: Révision du diagnostic, du dépistage et du traitement. *Le médecin de famille canadien*; vol 62 [En ligne.]. Janvier 2016. Disponible via: <http://www.cfp.ca/content/62/1/e4.full.pdf>
82. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et coll. Phase 3 HoFH Lomitapide Study Investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381:40-6.

83. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 375: 998-1006.
84. Qian YW, Schmidt Rj, Zhang Y, et coll. Secreted PCSK9 down regulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis. *J Lipid Res*. 2007 Jul; 48(7): 1488-98.
85. Zhang DW, Lagace TA, Garuti R, et coll. Binding of PCSK9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem*. 2007; 282(25): 18602-12.
86. Chan JC, Piper DE, Cao Q, et coll. A PCSK9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 106(24): 9820-5.
87. Stroes E, Colguhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson R, Watts GF et coll. Anti-PCSK9 Antibody Effectively Lowers Cholesterol in Patients With Statin Intolerance: The GAUSS-2 Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. [Internet] 17 juin 2014 [Consulté le 20 mars 2016.] 63 (23): 2541-2548. Accessible via: <http://www.sciencedirect.com/acces.bibl.ulaval.ca/science/article/pii/S0735109714017288>
88. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh JK, Ceska R, Dufour R, Blom D, et coll. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. [Internet]. 2015 [Consulté le 16 mars 2016.]; 36(43): 2996-3003.
89. Kastelein JJP, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langslet G, Lorenzato C, et coll. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia not Adequately Controlled with Current Lipid-Lowering Therapy: Design and Rationale of the ODYSSEY FH Studies. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. [Internet]. 2014 [Consulté le 16 Juillet 2016.]; 28(3): 281-9.
90. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ et coll. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *Journal of Clinical Lipidology*. [Internet]. 2015 [Consulté le 16 mars 2016.]; 9(6): 758-69.
91. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, Kastelein JJP, Colhoun HM, Robinson JG. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patient with hypercholesterolemia: Results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. 2014; 176: 55-61.
92. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et coll. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015; 169: 90-15.
93. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et coll. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2531-40.
94. Association des pharmaciens du Canada. e-CPS [internet]. Ottawa: Association des pharmaciens du Canada; Repatha. [Révisé le 10 septembre 2015, Consulté le 29 mars 2016.]. <https://www-e-therapeutics-ca.acces.bibl.ulaval.ca/search?lang=fr>
95. PL Detail-Documents, Non-Statins Lipid-Lowering Agents. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. July 2015.
96. PL Detail-Documents, Characteristics of the Various Statins. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. May 2012.
97. LeBlond, Ri, Brown, Do, Suneja, Ma, Szot, Jo. DeGowin's Diagnostic Examination, Tenth Edition. McGraw-Hill Education books.

- 2. L'utilisation d'une statine à haute dose est contre-indiquée en association avec un inhibiteur de la PCSK9. Vrai ou faux ?**
 - A. vrai
 - B. faux

- 3. Selon la nouvelle mise à jour des lignes directrices, quel indicateur dans le bilan lipidique devrait-on privilégier dans la décision d'instaurer le traitement ?**
 - A. Apo-B
 - B. Triglycérides
 - C. C-HDL
 - D. C-non-HDL
 - E. C-LDL

- 4. Les patients suivants ont besoin d'un traitement par une statine, selon les nouvelles lignes directrices de la SCC. Parmi les choix suivants, lequel est faux ?**
 - A. La majorité des patients diabétiques
 - B. La majorité des patients avec maladie rénale chronique
 - C. Les patients avec une maladie rénale aiguë
 - D. Les patients avec un C-LDL de plus de 5 mmol/L
 - E. Les patients avec un anévrisme aortique abdominal

- 5. Les résultats du bilan lipidique de M. X révèlent qu'il a des taux de triglycérides de 4,5 mmol/L avec C-HDL de 1,2 mmol/L et C-LDL de 3,2 mmol/L. Il ne prend aucun autre médicament et n'a aucun antécédent cardiovasculaire. Lesquelles des options thérapeutiques ci-dessous seraient indiquées dans son cas ?**
 - A. Le fénofibrate et la niacine
 - B. L'ézétimibe et le mipomersen
 - C. Le fénofibrate et la niacine et les statines
 - D. Le fénofibrate, la niacine, les statines, l'ézétimibe et le mipomersen

- 6. Madame Z, 45 ans, souffre d'une hypercholestérolémie familiale homozygote. Son médecin essaie de contrôler son taux de LDL avec des statines à des doses maximales, mais il reste très élevé, soit plus de 5 mmol/L. Mme Z souffre d'une insuffisante hépatique modérée. Quelle option parmi celles présentées ci-dessous serait la meilleure ?**
 - A. Ajouter l'ézétimibe à la statine maximale tolérée
 - B. Le lomitapide
 - C. Le mipomersen
 - D. L'alirocumab

ProfessionSanté

Téléchargez
gratuitement



www.professionsante.ca/tablette



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

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

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

Texte original soumis le 14 novembre 2016.

Texte final remis le 26 novembre 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.**

Hémorragie intraparenchymateuse au rivaroxaban

Pendant de longues années, la warfarine a constitué le choix principal pour l'anticoagulation orale. Cependant, elle présente des inconvénients majeurs, comme de multiples interactions et la nécessité de faire un suivi régulier de son efficacité. Depuis 2008, les anticoagulants oraux directs (DACO) ont pris une part importante sur le marché, d'abord pour la thromboprophylaxie orthopédique puis, en 2010, pour l'anticoagulation en fibrillation auriculaire et pour la maladie thromboembolique^{1,2}. L'inhibiteur direct de la thrombine, le dabigatran, a été le premier à arriver sur le marché dans la fibrillation auriculaire. Les inhibiteurs directs du facteur X, soit le



Objectifs d'apprentissage

1. Connaître les facteurs de risque de présenter une hémorragie intracrânienne (HIC).
2. Reconnaître les signes et les symptômes d'une HIC.
3. Connaître la conduite thérapeutique ainsi que les conséquences d'une HIC.



Cas clinique
1/1
(Présentation
du patient)

M. JF, 73 ans, 68,7 kg, est amené à l’urgence, car on a noté une modification de son comportement en 24 heures. Il présente de la confusion, des difficultés d’élocution et une incapacité à se mobiliser à la suite d’une hémiparésie gauche. Les antécédents et les médicaments à l’admission sont présentés au **tableau I**. Il n’y a pas eu de changement récent dans la médication, à l’exception de l’érythromycine ophtalmique en pommade à appliquer trois fois par jour pendant sept jours, qu’il a reçue au jour -19. L’histoire de la maladie est difficile à établir avec le patient parce qu’il est somnolent et ne répond qu’aux ordres simples. La tomodensitométrie demandée montre une hémorragie intraparenchymateuse frontale droite volumineuse (5,6 cm par 5,6 cm), avec un œdème au pourtour et un effet de masse. À l’admission, le temps de Quick est à 1,1, la formule sanguine et la biochimie sont normales, à l’exception des neutrophiles qui ont légèrement augmenté et les plaquettes qui se sont légèrement abaissées. Les paramètres de laboratoire et des signes vitaux pertinents sont présentés au **tableau II**.

I Antécédents médicaux et médication à l'admission

Antécédents médicaux	Médicaments à l’admission
Maladie du sinus avec stimulateur cardiaque	
Diabète de type 2	Saxagliptine (Onglyza ^{MD}) 5 mg po DIE Metformine (Glucophage ^{MD}) 250 mg po BID
Polyarthrite rhumatoïde	Acide folique 5 mg po 2 fois par semaine Prednisone 2 mg po DIE Méthotrexate 10 mg po 1 fois par semaine
Accident vasculaire cérébral sylvien droit il y a 8 mois	
Maladie d’Alzheimer	Rivastigmine timbre (Exelon ^{MD}) 9,5 mg po DIE
Dyslipidémie	Atorvastatine (Lipitor ^{MD}) 10 mg po DIE
Fibrillation auriculaire paroxystique	Amiodarone (Cordarone ^{MD}) 200 mg po DIE Rivaroxaban (Xarelto ^{MD}) 20 mg po DIE
Thrombocytopénie fluctuante	
Autre	Rizatriptan RPD (Maxalt RPD ^{MD}) 10 mg po si céphalée Duloxétine (Cymbalta ^{MD}) 60 mg po DIE Calcium 500 mg + vitamine D 400 unités po BID Risédronate (Actonel ^{MD}) 35 mg po 1 fois par semaine Clonazépam (Rivotril ^{MD}) 0,25 mg po HS si insomnie

II Paramètres de suivi

Jour	0	1	2	3	4	5
Globules Blancs (Normale [N]: 4,2-10,0 X 10 ⁹ /L)	9,56	10,3	16,54	12,78	9,96	12,21
Neutrophiles (N : 1,9-7,0X 10 ⁹ /L)	8,62	9,88	15,11	10,84	7,47	9,54
Hémoglobine (N : 135 -170 g/L)	149	141	124	114	133	136
Plaquettes (N : 150-360 X 10 ⁹)	135	156	208	259	317	317
Créatinine sérique (N : 55-105 µmol/L)	57	62	58	60	66	65
Température rectale (N : 37,5 °C)	N	N	37,9	38,9	38,4	38,2
Tension artérielle en mmHg	132/79	140/65	145/63	120/60	140/80	140/60

Évolution de la réaction

D’abord, 1000 unités de complexe concentré de prothrombine (Beriplex^{MD}) sont administrées au patient, puis de l’hydrocortisone 25 mg, par voie intraveineuse, toutes les huit heures, afin de réduire l’œdème cérébral. Est également prescrit du labétalol (Trandate^{MD}) 10 mg en intraveineux toutes les 20 minutes si la tension artérielle systolique atteint ou dépasse 160 mmHg, afin d’éviter l’hypertension intracrânienne. La phénytoïne (Dilantin^{MD}) 1500 mg en intraveineux en bolus puis 100 mg en intraveineux trois fois par jour est instaurée afin de prévenir les convulsions. La metformine, le méthotrexate, le rivaroxaban et la saxagliptine sont cessés. On suspecte une angiopathie congophile comme cause possible de l’HIC. Le patient est admis en neurochirurgie pour un drainage de l’hématome qui a lieu au jour 1.

Le patient est lent à s’éveiller après sa chirurgie. Considérant son état d’éveil fluctuant, l’intubation est poursuivie, mais il n’a pas besoin de sédation pour tolérer le ventilateur. Au contrôle de la tomodensitométrie, on ne note aucun saignement ni complication associés à la chirurgie. Le patient n’obéit pas aux commandes, il ouvre les yeux à la stimulation forte seulement. L’hydrocortisone est remplacée au jour 1 par la dexaméthasone (Decadron^{MD}) à raison de 4 mg en intraveineux toutes les six heures. Un sevrage suivra durant une semaine. Le patient est extubé au jour 2, par contre, l’état d’éveil reste stable.

Compte tenu des séquelles importantes au niveau neurologique, la famille est rencontrée et un passage en soins de confort exclusif est déterminé au jour 5. Le patient décède au jour 10.

rivaroxaban et l'apixaban, ont suivi. Ces trois DACO ont tous démontré une diminution significative des saignements intracrâniens, en comparaison avec la warfarine chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire^{3,4,5}. Bien qu'on note une réduction des hémorragies intracrâniennes, certains patients, comme dans le cas qui suit, présenteront cette complication grave.

Discussion

Description de l'effet indésirable

Les HIC incluent les hémorragies intraparenchymateuses, sous-durales et sous-arachnoïdiennes. Les patients subissant une HIC n'ont pas tous la même présentation clinique. En effet, les symptômes varient selon la localisation et le volume du saignement⁷. De façon générale, beaucoup de patients souffriront d'une céphalée, la moitié d'entre eux auront au moins un vomissement et un patient sur dix aura une convulsion. On constate fréquemment une détérioration neurologique qui s'installe, de façon rapide (en quelques minutes) ou plus progressive (environ en 24 heures). Les symptômes de cette détérioration incluent des déficits moteurs controlatéraux, des déficits sensitifs, de l'ataxie, de l'aphasie, du nystagmus, une respiration modifiée, une diminution de l'état de conscience, de la confusion, et parfois le coma.

Les causes de l'HIC se divisent en deux catégories, primaire et secondaire. Les causes primaires sont l'hypertension artérielle, responsable de 50 % à 70 % des HIC, et l'angiopathie amyloïde (ou congophile) responsable d'environ 30 % de ces hémorragies⁹. Les coagulopathies, incluant l'usage d'anticoagulants, comptent pour 15 % des hémorragies intracrâniennes. Les causes secondaires incluent les traumatismes, les anévrismes, les malformations, l'éclampsie, les drogues, les tumeurs cérébrales, les vasculites, les thromboses veineuses centrales et les transformations hémorragiques d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Les facteurs prédictifs d'une HIC sont une hypoalbuminémie, une thrombocytopénie, l'origine asiatique ou noire, l'âge avancé, un antécédent d'AVC ou d'ischémie cérébrale transitoire et l'usage d'anticoagulants ou d'antiplaquetaires⁹. En ce qui concerne la chronologie des HIC sous DACO, elle varie selon la cause et peut survenir à n'importe quel moment du traitement⁷.

Les conséquences d'un saignement intracrânien sont importantes^{8,9,10}. La mortalité, quelle qu'en soit la cause, est de 35 % à sept jours et de 59 % à un an. À 30 jours, on note une augmentation du risque de mortalité de 121 fois, en raison du passage d'un état d'anticoagulation excessive à un état prothrombotique. Les patients



Paramètres pharmacocinétiques et impact sur les tests de laboratoire des DACO⁶

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Temps pour atteindre la concentration maximale	2 à 3 heures	2 à 4 heures	3 à 4 heures
Demi-vie d'élimination	12 à 14 heures	7 à 12 heures	8 à 14 heures
Pourcentage d'élimination rénale	80 %	33 %	27 %
TESTS DE LABORATOIRE COMMUNS MODIFIÉS			
aPTT	↑↑	↑	↑
Temps de thrombine	↑↑↑↑ (plateau rapide)	↔	↔
Temps d'écarine	↑↑↑↑	↔	↔
Activité anti-Xa	↔	↑↑↑	↑↑↑
INR	↑ (jusqu'à 1,8)	↑ à ↑↑	↑

qui survivent ont souvent des déficits fonctionnels sévères et moins de 40 % de ceux-ci retrouvent leur autonomie complète.

Imputabilité

Le résultat obtenu à l'algorithme d'imputabilité de Naranjo est de 2, soit de type possible¹¹. En effet, il existe des rapports de cas concluants pour les saignements intracrâniens associés au rivaroxaban, et c'est un effet indésirable rapporté dans la monographie. Par contre, l'état du patient ne s'est pas amélioré au retrait du médicament. Une autre cause est aussi possible, soit l'angiopathie congophile. Le rivaroxaban et l'angiopathie congophile sont deux causes majeures des saignements intracrâniens spontanés.

En ce qui concerne les autres médicaments, le seul à être associé à des hémorragies intracrâniennes est l'atorvastatine¹². Il obtient aussi un résultat de 2 pour les mêmes raisons que le rivaroxaban. Par contre, en ce qui concerne l'atorvastatine, l'augmentation des AVC hémorragiques est rapportée surtout à dose élevée¹³. Le patient prenait une petite dose de 10 mg, il est donc peu probable que l'atorvastatine soit imputable.

Un autre médicament pouvant avoir augmenté le risque de saignement du patient est la duloxétine, en raison de son effet sur le recaptage de la sérotonine. La diminution



Température	Pour éviter les séquelles neurologiques
Glycémie	Pour s'assurer de la normoglycémie
Pression artérielle	Pour éviter l'hypoperfusion et l'augmentation du saignement
État d'éveil (échelle de Glasgow)	Pour valider l'évolution du patient
Électroencéphalogramme	Pour s'assurer de l'absence de convulsions
Tomodensitométrie	Pour voir l'évolution du saignement

de sérotonine au niveau des plaquettes compromet l'hémostase. Par contre, des saignements intracrâniens ne semblent pas clairement rapportés avec ce médicament. Sa combinaison avec un anticoagulant comme le rivaroxaban peut, par contre, avoir augmenté grandement le risque de saignement. La duloxétine obtient donc un résultat de 1 à l'algorithme de Naranjo¹⁴.

Traitement

Lors d'un saignement avec un DACO, il n'existe pas de mesure sanguine simple et rapide qui permettrait de connaître le niveau d'anticoagulation du patient^{6,8,15}. Certains tests de laboratoire peuvent être faits en fonction de l'agent, mais ces mesures sont parfois très sensibles et non spécifiques pour déterminer le niveau d'anticoagulation (**tableau III**). Il est possible de tenter de prévoir l'intensité de l'anticoagulation avec les paramètres pharmacocinétiques des DACO lorsqu'on connaît le moment de la dernière ingestion, la fonction rénale et les interactions des autres médicaments. L'effet maximal se produit entre deux et cinq heures selon l'agent (**tableau III**). Les concentrations sanguines vont ensuite diminuer selon le temps de demi-vie respectif des agents. Après 24 heures, les concentrations plasmatiques seront à un niveau peu susceptible de causer des saignements. En ce qui concerne les mesures à prendre pour un saignement sous DACO, la première consiste à cesser l'anticoagulant. Ensuite, il faut déterminer la gravité du saignement. En cas de saignement mineur, le charbon activé peut être donné si le DACO a été administré dans les deux heures précédant l'admission, sinon l'observation du patient seulement peut être suffisante. Dans les cas de saignements majeurs doivent être instaurés les traitements suivants : une compression mécanique si applicable et une réplé-tion liquidienne. Il est possible de faire une transfusion sanguine. Pour les

saignements mettant la vie en danger, comme les hémorragies intracrâniennes, il faut envisager l'administration d'un complexe concentré de prothrombine non activé (comme Beriplex^{MD}, à une dose de 25 à 50 unités/kg) ou activé (FEIBA NF^{MD}, à une dose de 50 unités/kg) après discussion avec un hématologue et selon la disponibilité dans les centres. Ces recommandations sont basées sur des séries de cas. Seul le dabigatran est dialysable. En ce qui concerne ce dernier produit, un antidote spécifique est disponible, soit l'idarucizumab (Praxbind^{MD}). Il peut être administré à raison de 2,5 g en intraveineux, en cinq minutes, pour deux doses à 15 minutes d'intervalle. À l'heure actuelle, deux antidotes sont en phase de développement, soit l'andexanet alpha pour les inhibiteurs directs du facteur Xa, et le ciraparantag, qui serait un antidote universel pour les DACO, ainsi que pour le fondaparinux, l'héparine non fractionnée et les héparines de faible poids moléculaire^{16,17,18}.

Outre le renversement de l'anticoagulation, il y a d'autres paramètres à surveiller (**voir Suivi et surveillance de la pharmacothérapie** ⁸). En effet, une surveillance de la tension artérielle est nécessaire afin de s'assurer qu'il n'y a pas expansion de l'hématome. Par contre, une réduction de la tension artérielle excessive peut entraîner une diminution de la perfusion cérébrale et causer une ischémie autour de l'hématome. La tension artérielle maximale visée varie selon l'expérience des cliniciens, mais elle se situe souvent entre 160 et 180 mmHg de tension artérielle systolique (TAS). Certaines études ont démontré qu'il y avait des bénéfices possibles quant à l'évolution à long terme lorsque la TAS est inférieure à 140 mmHg, mais cette cible est peu appliquée en raison des craintes d'hypoperfusion cérébrale démontrée lorsque la TAS est inférieure à 130 mmHg. Un suivi de la glycémie doit être effectué puisque l'hypoglycémie (<3,9 mmol/L) et l'hyperglycémie (>10 mmol/L) doivent être évitées. L'hyperglycémie est associée à un mauvais pronostic (expansion de l'hématome, augmentation de l'œdème, séquelles neurologiques ou mort). La température corporelle doit aussi être mesurée puisque 30 % à 50 % des patients présenteront de la fièvre, ce qui est un facteur indépendant de mauvais pronostic. L'objectif serait de maintenir une température corporelle entre 37,5 et 38,0 °C. Une prophylaxie antithrombotique devrait aussi être instaurée puisque le risque thrombotique est élevé. Les jambières pneumo-compressives sont le premier choix à l'admission, puis un relais avec une héparine non fractionnée ou une héparine de faible poids moléculaire devrait être instauré une fois l'arrêt du saignement documenté, soit 24 à 48 heures après l'admission. En ce qui concerne les convulsions, une prophylaxie systématique n'est pas recommandée. En effet, 8,1 % à 10,6 % des patients présenteront des convulsions. Par contre, la prophylaxie avec des anticonvulsivants peut être associée à un moins bon pronostic. Par exemple, la phénytoïne est associée à des effets indésirables et à un pronostic moins favorable. Un suivi de l'électroencéphalogramme serait à prioriser, et un traitement devrait être ajouté si nécessaire.

Le patient a reçu le bon traitement. La phénytoïne n'aurait peut-être pas été nécessaire au départ, mais compte tenu de l'état d'éveil fluctuant, il était raisonnable de l'introduire. En effet, dans les cas où les patients ont une diminution de l'état de conscience, il est possible de faire un électroencéphalogramme et de vérifier la présence de convulsions⁹. Dans le cas présenté, la phénytoïne a été donnée, même s'il n'y avait pas confirmation d'une activité épileptiforme. La tension artérielle, la glycémie et la température ont été monitorées. La prophylaxie antithrombotique a été appliquée avec les jambières, mais pas la thromboprophylaxie avec l'héparine, puisque le risque de saignement était encore trop élevé.

Lors d'un saignement intracrânien sous DACO, la question de savoir si on doit exposer à nouveau le patient à un anticoagulant doit se poser dans chaque cas selon l'indication, le risque de saignement, le risque thrombotique, l'âge, etc. Une étude en cours menée chez les patients ayant subi une HIC secondaire aux anticoagulants oraux permettra de répondre à certaines questions. En effet, l'étude randomise les patients ayant subi un saignement intracérébral entre l'apixaban, un antiplaquettaire et aucun antithrombotique¹⁹.

Conclusion

On a constaté une diminution significative du risque de HIC, comparativement à la warfarine, avec les DACO. Par contre, lors d'un saignement, que ce soit avec la warfarine ou les DACO, la mortalité et la morbidité sont similaires. Il est difficile de prévoir quel patient aura un saignement. En effet, les facteurs de risque d'AVC et de saignement sont souvent similaires; par conséquent, le risque de saignement augmente au même rythme que celui de faire un AVC. Le rôle du pharmacien en prévention des HIC est central étant donné le suivi régulier à faire avec le patient. La surveillance de la fonction rénale et du poids du patient permet effectivement de déterminer la bonne dose selon son âge. ■

Références

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

1. Santé Canada. Sommaire des motifs de décision : dabigatran (PradaxMD). [En ligne. Page consultée le 15 octobre 2016.] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2008_pradax_114887-fra.php
2. Santé Canada. Avis de conformité pour le dabigatran (PradaxMD) [En ligne. Page consultée le 15 octobre 2016.] <https://produits-sante.canada.ca/noc-ac/info.do?no=9604&lang=en>
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et coll. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361 (12): 1139-51.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et coll. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365 (10): 883-91.

5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et coll. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365 (11): 981-92.
6. Steiner T, Böhm M, Dichgans, et coll. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol*. 2013; 102: 399-412.
7. DynaMed. Intracerebral Hemorrhage. [En ligne. Page consultée le 31 août 2016.] <http://www.dynamed.com/home/>
8. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Zampieri FG, et coll. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: A contemporary review. *Crit Care* 2016; 20: 272.
9. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et coll. Intracranial Hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: The rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014; 45(5): 1304-12.
10. Held C, Hylek EM, Alexander JH. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: Insights from the Aristotle trial. *Eur Heart J* 2015; 36 (20): 1264-72.
11. 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.
12. Micromedex Healthcare series. Monographie de la quétiapine (SeroquelMD) [En ligne. Page consultée le 15 octobre 2016.] <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>
13. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et coll. High-dose Atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 355 (6): 549-59.
14. Eli Lilly Canada Inc. Monographie de la duloxétine (CymbaltaMD). Toronto, Ontario; juillet 2016. [En ligne. Page consultée le 25 novembre 2016.] <http://www.lilly.ca/fr/pdf/product-monograph/cymbalta-ca-pm-approved-fr.pdf>
15. Taillon I. Guide d'utilisation. Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO). [En ligne. Page consultée le 31 août 2016.] http://iucpq.qc.ca/sites/default/files/guide_utilisation_naco_2015-04-20.pdf
16. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et coll. Andexanet Alpha for the reversal of Factor Xa Inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015; 373 (25): 2413-24.
17. Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: Role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag*. 2016; 12: 35-44.
18. Smythe MA, Trujillo T, Fanikos J. Reversal agents for use with direct and indirect anticoagulants. *Am J Health Syst Pharm*. 2016; 73 (10 suppl 2): S27-48.
19. Van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB, Algra A, et coll. Apixaban versus antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation (APACHE-AF): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16: 393.

7. Parmi les éléments suivants, lequel n'est pas une cause d'hémorragie intracrânienne ?

- A. Hypertension artérielle
- B. Angiopathie amyloïde
- C. Diabète
- D. Coagulopathie
- E. Cocaïne

8. Laquelle parmi les affirmations suivantes est vraie ?

- A. Le rivaroxaban est dialysable.
- B. L'idarucizumab s'administre à raison de 5 g par voie intraveineuse sur 5 minutes à répéter une fois après 15 minutes, pour un total de 10 g.
- C. Le charbon activé devrait être administré dès l'arrivée du patient à l'urgence, indépendamment de l'heure de l'administration de la dose d'anticoagulant.
- D. Le ciraparantag est un antidote pour les anticoagulants suivants : héparine non fractionnée, héparine de faible poids moléculaire, dabigatran, rivaroxaban, apixaban et fondaparinux.
- E. La glycémie optimale pour le patient avec HIC est de 4 à 7 mmol/L.



Québec Pharmacie

La référence en formation continue

ÉQUIPE ÉDITORIALE

DIRECTION

ÉDITRICE

Caroline Bélisle, 514 843-2569
cbelisle@ensembleiq.com

RÉDACTRICE EN CHEF

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

DIRECTEUR ADJOINT DE LA RÉDACTION

Christian Leduc, 514 843-2561
cleduc@ensembleiq.com

DIRECTEUR 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...

Amira Moheb, pharmacienne, Ph. D.

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., M. Sc.

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

DIRECTEURS DE COMPTES
TORONTO

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

ABONNEMENT OU CHANGEMENT D'ADRESSE

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

Pour nous joindre: 1-844-246-3190

Québec Pharmacie est diffusée 8 fois l'an.

Dépôt légal: Bibliothèque nationale du Québec, Bibliothèque nationale du Canada ISSN 0826-9874. Toutes les annonces de produits pharmaceutiques sur ordonnance ont été approuvées par le Conseil consultatif de publicité pharmaceutique. Envoi de poste – publications, convention n° 40070230.





Québec Pharmacie

*vous remercie et
vous donne rendez-vous pour
le numéro de février - mars 2017.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !



cleduc@ensembleiq.com