



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

avril – mai 2016 | vol. 63 | n° 2

Guanfacine : nouvelle option pour le TDAH



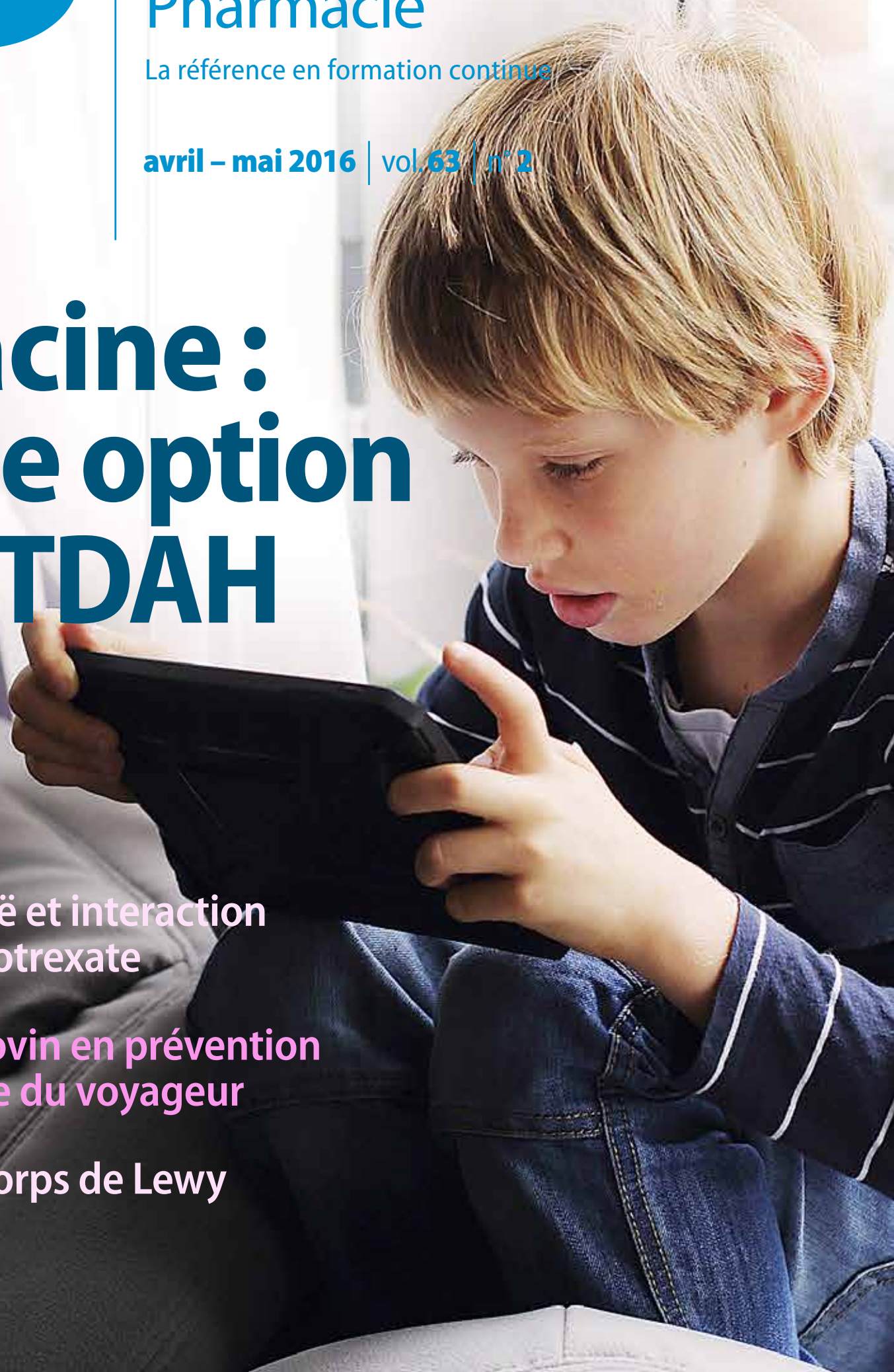
Sinusite aiguë et interaction
avec le méthotrexate

Colostrum bovin en prévention
de la diarrhée du voyageur

Démence à corps de Lewy

4 UFC DE L'OPOQ

eCortex~~x~~.ca



Éditorial

Quand les décisions gouvernementales mettent à mal notre solidarité

À vos soins

Sinusite aiguë et interaction avec le méthotrexate

À votre service sans ordonnance

Poudre de colostrum bovin en prévention de la diarrhée du voyageur

Les pages bleues

Démence à corps de Lewy

Avez-vous entendu parler de...

La guanfacine à libération prolongée



QUESTIONS DE



répondez sur **eCortex**



Quand les décisions gouvernementales mettent à mal notre solidarité

Jean Lapierre me manque. Le 29 mars dernier, le vent des îles nous a enlevé un grand défenseur de l'injustice dans les domaines politique et social. Je ne le connaissais pas, mais notre rendez-vous radiophonique était quasi quotidien. Il avait un grand respect pour la classe politique, ce qui ne l'empêchait pas d'avoir la langue très aiguisée lorsqu'il s'agissait de critiquer le « ça pas de bon sens ». Depuis le 13 avril, date de la publication dans la *Gazette officielle* de la Modification au *Règlement sur les avantages autorisés à un pharmacien* de la *Loi sur l'assurance médicament*, je me demande tous les jours ce qu'il aurait pensé de la situation actuelle dans le monde de la pharmacie au Québec. Il m'aurait sûrement inspiré pour mon éditorial. Mais enfin, la vie continue.

Le gouvernement Couillard force, une fois de plus, le monde de la pharmacie à faire preuve de solidarité. Dans les médias sociaux, on clame la solidarité des

« *Sommes-nous un groupe ? Pour former un groupe, il faut être uni de manière volontaire ou imposée. À l'heure actuelle, aucun groupe, outre l'OPQ, n'inclut tous les pharmaciens.* »

pharmaciens, de tous les milieux en insinuant malencontreusement au passage qu'ils n'en font pas preuve; que les salariés ne réalisent pas les impacts découlant de la loi 28; que les pharmaciens d'établissement ignorent les pharmaciens communautaires derrière les portes de leur établissement. Selon ma perspective, soit à cheval sur la clôture (ex-pharmacienne communautaire, maintenant pharmacienne de pratique hospitalière travaillant surtout en GMF), il y a une recrudescence de la guerre intestine malsaine entre les pharmaciens communautaires et d'hôpitaux, ce qui nuit grandement à notre cohésion en tant que profession. Connaissez-vous les nouvelles réalités de la pharmacie communautaire ? De la pharmacie hospitalière ? On réclame de la solidarité de part et d'autre. Mais c'est quoi, la solidarité ?

Selon l'Encyclopédie Larousse, «la solidarité est le sentiment qui pousse les hommes d'un même groupe à s'accorder une aide mutuelle». Ainsi les problèmes rencontrés par un ou plusieurs de ses membres concernent l'ensemble du groupe.

Discutons d'abord du dernier mot de cette définition : groupe. Sommes-nous un groupe? Pour former un groupe, il faut être uni de manière volontaire ou imposée. À l'heure actuelle, aucun groupe, outre l'OPQ, n'inclut tous les pharmaciens. La mission de l'OPQ est claire : veiller à la protection du public en encourageant les pratiques pharmaceutiques de qualité et en faisant la promotion de l'usage approprié des médicaments au sein de la société. C'est un peu ce qu'on fait tous les jours comme pharmacien. Donc, je considère qu'avec une telle mission, on fait partie de ce groupe.

Mais comme l'OPQ ne représente pas les pharmaciens proprement dits et qu'elle s'abstient la plupart du temps de commenter les enjeux qui ne concernent pas directement sa mission, il n'y a personne à l'heure actuelle qui agit pour notre cohésion. En revanche, dans l'ensemble, je perçois les discours des représentants des différents milieux (APES, AQPP, APPSQ) comme assez uniformes dans leur visée mais avec des orientations différentes.

La commission parlementaire sur le projet de loi 81 en est un exemple. L'OPQ, l'APES, l'AQPP, l'APPSQ et même l'Association des étudiants en pharmacie de l'Université de Montréal (AEPUM) ont tous fait valoir leur point de vue, lequel tourne autour d'un même objectif : le maintien d'un approvisionnement sécuritaire, entraînant des économies certes, mais assez rentable pour maintenir un réseau efficace de soins de première ligne en pharmacie au service de la population.

Comme le groupe semble plutôt reposer sur le volontariat, il faudrait que celui-ci soit doté d'un sens moral. Pour avoir un devoir moral de prendre part à une idéologie, il faut se sentir respecté, pouvoir émettre son opinion sans avoir peur de représailles. Il va falloir apprendre à se parler, à se connaître et à se comprendre. Car ce n'est qu'à ce moment que les débats sont utiles.

Comment peut-on s'apporter une aide mutuelle à propos d'une cause qui n'est pas claire et acceptée de tous? Quel est l'enjeu actuel qui devrait interpeller tous les pharmaciens? Le fait que le Ministre ait fait preuve d'arrogance encore une fois? Qu'il n'ait pas respecté sa parole? Mais encore? Pour les pertes d'emplois? Pour le maintien de services gratuits? Pour les heures d'ouverture diminuées? Pour notre étoile pâissante vis-à-vis de la population? Un peu tout ça, vous me direz.

Et la fusion d'établissements un an plus tard, comment affecte-t-elle le travail de nos collègues, des autres professionnels et les patients? Délai allongé dans la distribution? Erreur dans la chaîne d'approvisionnement? Ordonnance non relevée du dossier? Ordonnance poursuivie à tort au congé de l'hôpital? Demande constante

d'être pertinents dans nos activités ? Mais encore... Transfert d'établissement ? Perte d'emplois ? Démotivation ? Anxiété ? Fatigue ? Dépression ? Arrêts de travail ?

Il y a certainement matière à mieux se comprendre afin d'être solidaires. Ironie du sort ou « de vocabulaire », le mot « solidarité » en matière gouvernementale prend une tout autre connotation. Il fait partie du vocabulaire politiquement correct qui désigne des prélèvements obligatoires sans contrepartie. Malaise, non ? En politique, le mot « solidarité » est presque toujours employé pour redorer l'image d'une mesure qui exclut précisément toute notion de mutualité ou de réciprocité, ce qui me semble très éloigné du sens propre. On n'a qu'à penser à l'aide sociale qui est devenue au fil des ans la solidarité sociale.

Personnellement, je prends soin de ma profession au quotidien. Je parle (certains diront « casse les oreilles ») à tous et à toutes des enjeux de la pharmacie et du rôle du pharmacien dans notre système de santé. Je prends part aux débats lorsque je juge que mon avis est pertinent. Je considère mes collègues que je défends avec diplomatie auprès des autres professionnels. Est-ce que je suis solidaire ? Je ne le sais pas, la notion de groupe me manque. Et vous, croyez-vous être solidaires de votre profession ? ■

Texte rédigé par **Amine Ben Abdennabi, Soraya Salem, Bonaventure Padonou, Manal Boussaha** et **Inna Gridchyna**, étudiants au Programme de qualification en pharmacie, Université de Montréal

Révision : Christophe Augé, pharmacien, M.Sc., Ph.D., Pharmacie Fournier et Gosselin, Sherbrooke, chargé de cours au QeP et au Pharm. D., Faculté de pharmacie, Université de Montréal

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

Texte original soumis le 27 février 2015.

Texte final remis le 10 février 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.

Traiter la sinusite aiguë chez l'adulte en présence d'une interaction avec le méthotrexate



Objectifs d'apprentissage

1. Reconnaître les symptômes de la sinusite aiguë et connaître ses traitements pharmacologiques et non pharmacologiques.
2. Comprendre et gérer l'interaction entre le méthotrexate et les pénicillines.



Présentation du cas clinique

M. CA, 58 ans, reçoit une ordonnance de Clavulin^{MD} (amoxicilline + acide clavulanique) 875 mg bid durant 14 jours, pour une sinusite. À son dossier, on trouve un traitement par méthotrexate (MTX) 2,5 mg, 8 comprimés le jeudi, et acide folique 5 mg 1 comprimé die le vendredi et le samedi, pour du psoriasis. Il a lu sur Internet qu'il y avait une interaction potentiellement mortelle entre cet antibiotique et le méthotrexate, il est donc très anxieux à l'idée de devoir les prendre ensemble.

Discussion

La sinusite se définit par l'inflammation et l'épaississement d'au moins une des cavités des sinus paranasaux, dont l'étiologie peut être allergique, virale, bactérienne ou fongique. La sinusite bactérienne aiguë, souvent secondaire aux infections respiratoires virales supérieures dans seulement 0,5-2 % des cas chez l'adulte et 6-13 % des cas chez l'enfant, dure quatre semaines ou moins¹. Il est difficile de différencier la sinusite virale de la sinusite bactérienne; toutefois, cette dernière dure plus de sept jours. Les souches de la sinusite bactérienne fréquemment mises en cause sont *Streptococcus pneumoniae* (20-43 %) et *Haemophilus influenzae* (22-35 %)¹. Parmi les symptômes de la sinusite bactérienne aiguë, on retrouve souvent une congestion nasale, un écoulement purulent et une douleur faciale avec ou sans fièvre².

Bien que les complications de la sinusite bactérienne aiguë soient rares, elles peuvent être graves. Mentionnons entre autres la méningite, l'abcès intracrânien ou encore la cellulite orbitaire. La sinusite touche un adulte sur huit et, au Canada, chaque année, 3,5 millions d'adultes souffrent de sinusite aiguë¹.

Principes de traitement

La combinaison des mesures non pharmacologiques et pharmacologiques est nécessaire dans la prise en charge de la sinusite bactérienne aiguë, afin d'enrayer l'infection, de soulager les symptômes et de prévenir les complications.

Traitement non pharmacologique

Les lignes directrices de l'AACI (*Allergy, Asthma & Clinical Immunology*) de 2011 recommandent d'éviter l'exposition à des facteurs déclenchants (polluants, allergènes, moisissures, etc.) par le maintien d'une bonne hygiène, particulièrement le lavage des mains à l'eau savonneuse, le passage de l'aspirateur, l'utilisation d'un système de filtration de l'air et d'un humidificateur, et de favoriser un environnement sans fumée. Pour la sinusite d'origine bactérienne, une bonne alimentation et une bonne hydratation ainsi qu'un repos adéquat permettent de réduire la gravité ainsi que la durée de l'infection³.

Traitement pharmacologique

Pour soulager les symptômes de la congestion nasale, une solution saline est recommandée afin de dégager les voies respiratoires. L'acétaminophène ou l'ibuprofène peuvent permettre de soulager les douleurs et la fièvre associées. Les corticostéroïdes topiques peuvent être utilisés comme traitement adjuvant, souvent utiles chez les patients ayant une composante allergique ou des épisodes récurrents². Selon les recommandations de l'INESSS⁴, le traitement de première intention de la

S M. CA, présente une anxiété importante à l'idée de devoir prendre l'antibiotique prescrit à cause d'informations trouvées sur Internet.

O M. CA, 58 ans, a reçu ce jour une prescription de Clavulin^{MD} 875 mg BID x 14 jours pour une sinusite bactérienne objectivée par radiographie. Médication régulière : méthotrexate 20 mg/sem et acide folique 5 mg les deux jours suivant la prise de MTX.

A L'interaction entre le MTX et les pénicillines est due à une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale. L'interaction cliniquement significative est rare et largement imprévisible; toutefois, les fortes doses et une atteinte rénale sont généralement considérées comme des facteurs de risque. M. CA n'a pas de facteurs de risque, et conserver le traitement avec un suivi étroit des signes et symptômes de la toxicité du MTX ainsi que de la formule sanguine complète (FSC) serait un choix acceptable; toutefois, compte tenu de l'anxiété générée, qui pourrait fausser le tableau des effets indésirables et nuire à l'observance, et de la disponibilité de solutions alternatives, une autre option de traitement est préférable. Selon l'INESSS, la solution de rechange au Clavulin^{MD} 875 mg dans la sinusite chez le patient sous traitement immunosuppresseur est une fluoroquinolone (moxifloxacin ou lévofloxacin). Étant donné la durée de traitement de l'Avelox^{MD} 400 mg (moxifloxacin) die x 7 jours, celui-ci nous paraît être le choix optimal.

P

- Communiquer avec le prescripteur et rédiger une opinion pharmaceutique.
- Informer le patient des raisons du changement, fournir les conseils pharmacologiques et non pharmacologiques appropriés.
- Effectuer un suivi dans 72 heures pour vérifier la diminution des symptômes et l'absence d'effets indésirables, et rappeler l'importance de la prise adéquate et complète du traitement.
- Documenter les interventions au dossier.

sinusite bactérienne est l'amoxicilline. En cas d'allergie à cette dernière, on recommande le triméthoprim-sulfaméthoxazole, le céfuroxime axétil ou la clarithromycine. Dans les cas où l'on soupçonne une résistance bactérienne, par exemple chez les patients immunosupprimés, dans les cas de sinusite frontale ou sphénoïdale ou si les symptômes ne s'atténuent pas, au moins partiellement, une thérapie de deuxième intention doit être privilégiée (amoxicilline + acide clavulanique, lévofloxacine ou moxifloxacine) dans les 72 heures après l'administration d'antibiotiques.

Interaction médicamenteuse entre méthotrexate et amoxicilline

Plusieurs bases de données signalent unanimement l'interaction entre le méthotrexate et les pénicillines^{5,6,7}. Même si le mécanisme d'interaction n'est pas complètement élucidé, certaines études montrent que les pénicillines entrent en compétition avec le méthotrexate pour les mêmes sites d'excrétion dans les tubules rénaux⁸. Il en résulterait une augmentation de la concentration sérique de méthotrexate et un risque plus élevé de toxicité. D'autres médicaments présentent une interaction avec le méthotrexate via ce mécanisme, comme le probénécide, les salicylés ou les sulfamides (ces deux derniers provoquant en plus un déplacement des protéines plasmatiques).

Même si le mécanisme d'interaction laisse croire que les patients qui prennent des doses élevées de méthotrexate sont plus à risque, Mayall et coll. ont rapporté la mort de trois patients (âgés de 77 à 91 ans) qui prenaient de faibles doses de méthotrexate pour le traitement du psoriasis ou de l'arthrite rhumatoïde et qui avaient reçu des pénicillines⁹. La littérature médicale suggère d'éviter l'association ou de surveiller étroitement le taux des plaquettes et des globules blancs durant un traitement concomitant de méthotrexate et de pénicillines^{5,6}.

Une diminution de la dose de méthotrexate pourrait être envisagée, ainsi que la surveillance tout au long du traitement du niveau sérique et des symptômes de toxicité (notamment au niveau gastro-intestinal et apparition d'éventuelles ulcérations de la peau ou des muqueuses⁷).

Dans notre cas, M. CA reçoit une faible dose de méthotrexate (20 mg par semaine), il n'a pas de problèmes rénaux connus et n'est pas considéré comme une personne âgée. La prescription de Clavulin^{MD}, accompagnée d'un suivi étroit, serait donc un choix acceptable. Toutefois, compte tenu de l'anxiété générée, il est préférable d'envisager une autre option. Étant donné qu'il prend un immunosuppresseur, la solution la plus sécuritaire serait une thérapie de deuxième intention, selon les recommandations de l'INESSS. Les deux fluoroquinolones (lévofloxacine et

moxifloxacin) ayant une efficacité¹⁰ et un coût comparables, le choix peut se faire sur la durée de traitement minimale pour optimiser l'observance.

Acte pharmaceutique facturable

Opinion pharmaceutique

Interaction : Remplacer un médicament prescrit par un autre (UT) ■

Opinion pharmaceutique

Bonjour Docteur,

M. CA s'est présenté à la pharmacie avec une ordonnance de Clavulin^{MD} 875 mg bid durant 14 jours pour une sinusite. Sa pharmacothérapie comprend du méthotrexate 2,5 mg 8 comprimés le jeudi et de l'acide folique 5 mg 1 comprimé die (vendredi et samedi) pour traiter son psoriasis. Il y a interaction entre le Clavulin^{MD} et le méthotrexate en raison d'une compétition en matière d'élimination rénale entraînant une augmentation de la toxicité du MTX.

M. CA, ayant consulté Internet, est particulièrement anxieux de devoir prendre cet antibiotique, et ce, malgré nos explications sur le faible risque.

Étant donné que M. CA est sous traitement immunosuppresseur, je suggère de remplacer le Clavulin^{MD} 875 mg par l'Avelox^{MD} 400 mg une fois par jour, pendant sept jours, selon les recommandations de l'INESSS.

N'hésitez pas à communiquer avec moi si nécessaire. De mon côté, je veillerai à assurer le suivi de l'efficacité du traitement et de sa tolérance auprès du patient.

En toute collaboration,

Le pharmacien

Références

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

1. Sinusite. Dans: L'Association des pharmaciens du Canada. e-CPS. [En ligne] Ottawa (ON) : Association des pharmaciens du Canada; 2014 [Modifié le 22 décembre 2013. Cité le 22 janvier 2015.] Disponible : <http://www.e-therapeutics.ca/>.
2. Thirion DJG. Acute Rhinosinusitis. Dans: Thirion DJG, rédacteur. Thirion's Snippets for Snappy Antimicrobial Therapy, 3^e éd. Montréal: Publications PRISM; 2013; 60-3.
3. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, et coll. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2011; 7(1): 2.

4. *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Guide clinique. Rhinosinusite aiguë chez l'adulte. Mars 2010. [Cité le 9 décembre 2015.] Disponible : <http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-seriel/CdM-Antibio1-Rhinosinusite-Adulte-fr.pdf>.*
5. *Micromedex 2.0 [En ligne.] Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics. [2015]. Methotrexate and Amoxicilline. [Cité le 18 janvier 2015.] Disponible: <http://www.micromedexsolutions.com>.*
6. *Stockley's Drug Interactions [En ligne.] London: Pharmaceutical Press 2015. Methotrexate+Amoxicilline. [Modifié le 11 décembre 2013. Cité le 18 janvier 2015.] Disponible : <http://www.medicinescomplete.com>.*
7. *Lexi-comp/Lexi-Interact [En ligne.] Waltham (MA): Post TW. [2015] [Cité le 18 janvier 2015.] Disponible : <http://www.uptodate.com/>.*
8. *Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, Kimura H, Hosoyamada M, Cha SH, et coll. Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2002; 302(2): 666-71.*
9. *Mayall B, Poggi G, Parkin J. Neutropenia due to low-dose methotrexate therapy for psoriasis and rheumatoid arthritis may be fatal. The Medical Journal of Australia. 1991; 155(7): 480-4.*
10. *Mittmann N, Jivarj F, Wong A, Yoon A. Oral fluoroquinolones in the treatment of pneumonia, bronchitis and sinusitis. The Canadian Journal of Infectious Diseases 2002; 13(5): 293.*



eCortex[®].ca

Répondez à cette question en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 23 mai 2017. Donne 4 UFC.

1. L'interaction entre le MTX et les pénicillines serait due à :

- A.** Une compétition quant aux transporteurs de l'absorption intestinale.
- B.** Une compétition dans les sites de sécrétion tubulaire.
- C.** Une compétition quant aux cytochromes (métabolisme).
- D.** Une compétition dans le cycle des folates.

Texte rédigé par **Kim Charbonneau**, Pharm. D., Pharmacie Josée Marion

Révision: Julie Martineau, B. Pharm., DESS en pharmacie communautaire, Pharmacie Julie Martineau et Josée Riberdy inc., et Nancy Desmarais, B. Pharm., DESS en pharmacie communautaire, Pharmacie Jean-François Martel, Nancy Desmarais et Maude Tremblay inc.

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

Texte soumis le 8 novembre 2015.

Texte final remis le 6 janvier 2016.

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

Responsables de cette chronique :

Nancy Desmarais, B. Pharm.

Julie Martineau, B. Pharm.

Poudre de colostrum bovin (Travelan^{MD}) en prévention de la diarrhée du voyageur



Objectifs d'apprentissage

1. Comprendre les causes, les symptômes et les conséquences de la diarrhée du voyageur.
2. Connaître les données d'efficacité et le mécanisme d'action du colostrum bovin dans la prévention de la diarrhée du voyageur.
3. Conseiller les patients sur l'usage du colostrum bovin dans la prévention de la diarrhée du voyageur.

Les pharmaciens québécois peuvent maintenant prescrire un autotraitement antibiotique contre la diarrhée du voyageur pour leurs patients voyageant dans des zones à risque. Or, en plus de l'ordonnance d'antibiotique, nous avons la responsabilité d'informer nos patients sur les mesures préventives, tant non pharmacologiques que pharmacologiques. Il existe plusieurs options dans l'arsenal thérapeutique de la prophylaxie de la diarrhée du voyageur, le vaccin Dukoral^{MD} (vaccin contre le choléra



Présentation du patient 1/2

Mme ML, 30 ans, se présente à votre pharmacie pour que vous lui prescriviez un antibiotique contre la diarrhée du voyageur. Elle n'a pas de problème de santé, prend seulement la pilule contraceptive et a une allergie à l'AAS. Elle est très inquiète à l'idée d'avoir la diarrhée du voyageur, car elle l'a eue l'année dernière, ce qui a gâché une partie de son voyage. Elle veut savoir quel produit elle pourrait prendre en guise de prévention. Elle part demain...

et la diarrhée du voyageur due à *Escherichia Coli* entérotoxigène), les probiotiques et le Pepto-Bismol^{MD} (sous-salicylate de bismuth) étant les plus reconnus. On trouve maintenant un nouveau produit de santé naturel qui a été approuvé par Santé Canada en novembre 2013 et qui s'ajoute à nos options en matière de prophylaxie¹. La compagnie Paladin commercialise le colostrum bovin sous le nom de Travelan^{MD} pour prévenir la diarrhée du voyageur. Ce produit est également commercialisé en Australie et aux États-Unis, mais il est classifié comme un supplément alimentaire. Il n'a donc pas été évalué par la FDA².

La diarrhée du voyageur

La diarrhée du voyageur est une affection fréquente qui touche 30 % à 70 % des voyageurs qui se rendent dans un pays en voie de développement. Elle se définit comme l'obtention de trois selles liquides ou plus en 24 heures durant un voyage, qui s'accompagnent d'au moins un autre symptôme, tel que des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une urgence fécale, du sang ou du mucus dans les selles, de la fièvre et des frissons. C'est généralement une affection bénigne qui peut entraîner toutefois de la déshydratation, une insuffisance rénale aiguë et une diarrhée chronique. Elle peut également compromettre le séjour de celui qui en est affecté^{2,3}.

Causes

La diarrhée du voyageur a généralement une cause bactérienne dans plus de 80 % des cas. La bactérie la plus fréquemment impliquée est *Escherichia coli*, qui existe sous six formes pouvant causer la diarrhée, mais la principale est *E. coli* entérotoxigène (ECET). D'autres bactéries peuvent également être impliquées, telles que *Campylobacter jejuni*, *Shigella spp.* et *Salmonella spp.* Plus rarement, des virus, tels que le rotavirus, ou des parasites sont en cause².

Prévention

Plusieurs options de traitement sont proposées aux voyageurs en vue de prévenir la diarrhée du voyageur et les inconvénients s'y rattachant. Tout d'abord, le vaccin Dukoral^{MD} offrirait une protection de 52 % contre la diarrhée causée par ECET et

d'environ 25 % contre la diarrhée du voyageur en général, toutes causes confondues^{3,4}. Le sous-salicylate de bismuth a pour sa part démontré une protection de 50 % à 60 % contre la diarrhée du voyageur en général, avec une dose de 524 mg QID. Les effets indésirables, la prise quatre fois par jour et les interactions médicamenteuses constituent souvent une limite à l'utilisation de ce produit^{2,3}. Enfin, les probiotiques font également partie des options de prévention. Toutefois, considérant la panoplie des souches de bactéries et des produits disponibles sur le marché, aucun produit spécifique n'a fait ses preuves et l'efficacité générale des probiotiques n'est pas encore très bien établie. L'efficacité de la souche *Saccharomyces boulardii* a été évaluée dans deux études, qui ont démontré une diminution du risque relatif de 25 % et 28 % respectivement^{2,5,6}. À ces trois options s'ajoute un nouveau produit, le Travelan. Les informations qui suivent vous permettront d'établir sa place dans l'arsenal actuel.

Composition du produit

L'ingrédient actif du Travelan^{MD} est de la poudre de colostrum bovin, à raison de 200 mg par capsule⁷. Le colostrum bovin est le lait produit par la vache dans les 24 à 48 heures suivant le vêlage⁸. Ainsi, après la naissance du veau, le colostrum recueilli subit les procédés de dégraissage, de pasteurisation et d'ultrafiltration avant d'être lyophilisé et réduit en une poudre concentrée. Les ingrédients non médicinaux contenus dans le produit sont la cellulose microcristalline, le croscarmellose sodique, le monohydrate de glucose, le dioxyde de silicium colloïdal et le stéarate de magnésium⁷. Le Travelan^{MD} est offert en boîtes de 30 capsules.

Mécanisme d'action

Le colostrum est reconnu pour être un lait riche en immunoglobulines qui offre une protection au veau nouveau-né face aux pathogènes de l'environnement^{8,9}. Il est possible de favoriser la production d'IgG spécifiques en administrant des vaccins à la vache en gestation¹⁰. Des études ont été menées pour évaluer la protection du colostrum bovin en présence de plusieurs bactéries spécifiques. Dans ce cas-ci, nous nous intéresserons à la protection face à *Escherichia coli*, car la commercialisation du produit repose sur l'action contre cette bactérie, étant donné qu'il s'agit de la cause la plus fréquente de diarrhée du voyageur.

Dans la diarrhée du voyageur, les bactéries *Escherichia coli*, qui ont été contractées à la suite de l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés, adhèrent à la paroi du petit intestin et sécrètent des entérotoxines. Des réactions chimiques se produisent au niveau intestinal et il y a une sécrétion accrue d'eau et d'électrolytes, d'où les selles liquides¹¹. Le mécanisme d'action proposé en matière de protection contre la diarrhée

du voyageur est le suivant : les anticorps contre *E. coli* contenus dans le colostrum bovin se lient aux bactéries *E. coli* ingérées et empêchent leur adhésion à la paroi du petit intestin, empêchant donc la sécrétion d'endotoxines et la réaction qui s'ensuit. De plus, l'effet protecteur serait dû également à la présence d'agents antimicrobiens à spectre large, tels que la lactoferrine et la lactoperoxydase¹². Une étude a évalué concrètement la réaction entre le colostrum et la bactérie ECET *in vitro*. Elle a démontré que le colostrum bovin inhibait fortement l'adhésion de l'ECET aux cellules intestinales NEp-2, et ce, qu'il y ait ou non présence d'anti-ETEC. L'acide linoléique contenu dans le colostrum et autres produits laitiers, tels que les laits maternisés, aurait cet effet d'inhibition de l'adhésion aux cellules de l'intestin¹³.

Études à l'appui

L'efficacité du Travelan^{MD} dans la prévention de la diarrhée causée par *E. coli* repose sur deux études randomisées, contrôlées, à double insu, et de petite taille. La première étude a été menée aux États-Unis sur 25 participants qui ont été randomisés entre le placebo (n = 10), le colostrum bovin à haute dose (n = 7) et le colostrum bovin à faible dose (n = 4). Les doses exactes ne sont pas énoncées dans l'article. Le traitement était pris trois fois par jour 15 minutes après le repas, dilué dans une solution de bicarbonate de sodium. L'inoculum de 10⁹ cellules souches de *E. coli* H10407 a été administré au jour 3, 15 minutes avant une dose de colostrum bovin. Dans les cinq jours suivants, les selles des participants ont été récoltées et évaluées. Dans le groupe placebo, 7 personnes sur 10 (70 %) ont présenté de la diarrhée, tandis qu'une seule personne (7 %) du groupe ayant reçu la poudre de colostrum bovin à haute dose en a présenté et aucune dans le groupe de faible dose de colostrum bovin. Ces résultats démontrent que la poudre de colostrum bovin offrirait une protection de 90 % (p=0,0017) contre la diarrhée causée par ECET. Aucun participant n'a manifesté quelque effet indésirable relié au colostrum bovin au courant de l'étude. L'information fournie par les auteurs dans l'article est incomplète afin d'évaluer la qualité de l'étude. En effet, on ignore les doses utilisées, les caractéristiques des participants ainsi que les facteurs d'inclusion et d'exclusion. De plus, le nombre de participants dans l'étude était plutôt faible, limitant la puissance de l'étude¹⁴.

La deuxième étude, publiée en 2011 et comportant 90 volontaires de 18 à 40 ans, était divisée en deux sous-études afin de valider la résistance de la poudre de colostrum bovin face à l'acidité gastrique. Dans la première sous-étude, 30 participants ont été répartis en deux groupes de 15 personnes. Le groupe de traitement a reçu une dose de 400 mg de poudre de colostrum bovin dans une solution de bicarbonate de sodium trois fois par jour, tandis que le groupe témoin recevait le placebo dans une

I Résultats de l'étude de Otto 2011⁴

SOUS-ÉTUDE 1 : 30 PARTICIPANTS (15 PARTICIPANTS PAR GROUPE)

	Groupe 1 : Placebo dans solution de bicarbonate de sodium administré 3 fois par jour	Groupe 2 : Poudre de colostrum bovin 400 mg dans solution de bicarbonate de sodium administrée 3 fois par jour	<i>p</i>
Nombre de participants ayant présenté de la diarrhée (définie par le passage de 2 selles non formées ou plus en 48 heures)	11 (73 %)	1 (7 %)	0,0005
Nombre de participants ayant présenté des douleurs abdominales	5 (33 %)	0 (0 %)	0,04

SOUS-ÉTUDE 2 : 60 PARTICIPANTS (15 PARTICIPANTS PAR GROUPE, 1 EXCLUSION PAR GROUPE)

	Groupe 1 : Placebo dans solution de bicarbonate de sodium administré 3 fois par jour	Groupe 2 : Poudre de colostrum bovin 400 mg dans solution de bicarbonate de sodium administrée 3 fois par jour	Groupe 3 : Poudre de colostrum bovin 200 mg administrée 3 fois par jour	Groupe 4 : Poudre de colostrum bovin 400 mg administrée 3 fois par jour
Nombre de participants ayant présenté de la diarrhée (définie par le passage de 2 selles non formées ou plus en 48 heures)	12 (86 %)	2 (14 %) <i>p</i> = 0,0004	5 (36 %) <i>p</i> = 0,02	3 (20 %) <i>p</i> = 0,007
Nombre de participants ayant présenté des douleurs abdominales	5 (36 %)	0 (0 %) <i>p</i> = 0,004	2 (14 %) <i>p</i> = 0,004	0 (0 %) <i>p</i> = 0,02
Réduction du risque relatif d'avoir de la diarrhée		83 %	58 %	76 %

solution de bicarbonate de sodium également. Les traitements étaient administrés trois fois par jour, avant les repas, pour une durée de sept jours. Au jour 3, on administrait immédiatement après le dîner une dose d'environ 10⁹ cellules souches de *E. coli* H10407 dans 20 mL de bicarbonate de sodium à tous les participants. Dans les cinq jours suivant l'administration de l'inoculum, 73 % du groupe placebo a présenté de la diarrhée, comparativement à 7 % pour le groupe colostrum.

II Comparaison des options de prophylaxie de la diarrhée du voyageur^{2,3,4,5,6,12}

	Diminution du risque de contracter la diarrhée du voyageur	Effets indésirables	Contre-indications
Vaccin Dukoral	Causée par ECET : 52 % Toutes causes : 25 %	Douleurs abdominales, diarrhée, nausées dans les heures suivant l'administration (dernière dose minimum 1 semaine avant le départ)	Antécédents de réaction anaphylactique à une dose antérieure du vaccin ou hypersensibilité à une composante Allergie aux framboises Maladie fébrile aiguë ou gastro-intestinale aiguë
Sous-salicylate de bismuth	Toutes causes : 50 % à 60 %	Langue noire Selles noires Acouphène Encéphalopathie (rare)	Femme enceinte Enfant de moins de 12 ans Prise d'AAS, anticoagulant, probénécide, méthotrexate, doxycycline Insuffisance rénale Goutte Varicelle Allergie aux salicylates
Probiotiques (données avec <i>Saccharomyces Boulardii</i>)	Toutes causes : 25 % à 28 %	Gaz intestinaux, flatulences	Immunosuppression
Colostrum bovin (Travelan^{MD})	Causée par ECET : 58 % à 76 %	Légers troubles gastro-intestinaux Élévations des transaminases hépatiques (rare)	Immunosuppression Diabète Insuffisance rénale Problème hépatique Femmes enceintes/allaitant Enfant de moins de 6 ans Allergies aux protéines bovines ou au lactose

Dans la deuxième sous-étude, 60 participants ont été répartis en quatre groupes de 15 personnes. Les deux premiers groupes recevaient les mêmes interventions que ceux de la première sous-étude, c'est-à-dire 15 personnes recevant le placebo trois fois par jour et 15 personnes recevant 400 mg de poudre de colostrum bovin trois fois par jour, tous deux dans du bicarbonate de sodium. Le troisième groupe recevait 200 mg de poudre de colostrum bovin trois fois par jour, et le quatrième groupe, 400 mg trois fois par jour. Les troisième et quatrième groupes ne recevaient pas leur dose dans du bicarbonate de sodium. Chaque groupe a noté une différence significative du nombre



Présentation du patient 2/2

Les options de la patiente sont limitées, car il est trop tard pour qu'elle prenne le vaccin Dukoral^{MD}, et le sous-salicylate de bismuth serait contre-indiqué, chez elle, à cause de son allergie à l'AAS. Il est également un peu tard pour les probiotiques, qu'on recommande de prendre une semaine avant le départ. Comme elle n'a pas de contre-indication et que ce traitement débute seulement 48 heures avant le voyage, le Travelan^{MD} serait la meilleure option. Mais comme vous lui prescrivez également de la ciprofloxacine 1000 mg XL DIE pour trois jours, vous lui expliquez que si elle a besoin de Travelan^{MD}, il serait préférable d'en suspendre la prise, car il peut diminuer l'absorption de l'antibiotique.

de cas de diarrhée à la suite de l'inoculation au jour 3. Les résultats sont présentés au **tableau 1**. Cette sous-étude démontre que la prise de bicarbonate de sodium n'est pas essentielle à l'efficacité du produit. Une issue secondaire a également été évaluée dans les deux sous-études : les douleurs abdominales. Tous les groupes de traitement ont noté une réduction significative de ces douleurs.

Étant donné que la dose recommandée dans la monographie du Travelan^{MD} est de 200 mg à raison de 1 à 2 comprimés trois fois par jour, on peut dire que ce produit a prouvé qu'il pouvait réduire minimalement de 58 % le risque d'avoir la diarrhée du voyageur causée par *E. coli*. L'efficacité pourrait être portée à 76 % avec 400 mg TID. Toutefois, l'efficacité entre les doses de 200 mg TID et 400 mg TID n'a pas été comparée dans l'étude. On ne sait donc pas si la différence entre les deux doses est statistiquement significative¹².

Cette étude permet de mieux évaluer l'efficacité de la poudre de colostrum bovin que l'étude précédente. Or, bien qu'elle ait permis de démontrer une différence statistiquement significative de contracter la diarrhée du voyageur causée par *E. coli*, la taille de l'échantillon représente une limite importante. De plus, elle a été menée



Conseils aux patients

Le Travelan^{MD} est un produit naturel qui peut diminuer le risque de contracter la diarrhée du voyageur. Vous pouvez prendre une à deux capsules **avant** les repas. Si vous prenez des collations, il serait préférable de prendre une capsule avant les repas et d'en prendre une autre également avant les collations, sans dépasser six capsules par jour. La prise avant les repas et les collations est importante pour en garantir l'efficacité.

Vous devez commencer à le prendre 48 heures avant le départ et continuer durant toute la durée du voyage.

Il est important de suivre des mesures préventives, entre autres en buvant de l'eau embouteillée et en se montrant prudent dans le choix des aliments. Il faut essayer de respecter le plus possible la devise : « Pelez, faites cuire, faites bouillir, ou n'en mangez pas. » Le lavage fréquent des mains est également très important.

dans des conditions contrôlées, et seulement avec la bactérie *E. coli*, réduisant sa validité externe. Des études cliniques réalisées en situation réelle chez des voyageurs allant dans des pays en voie de développement seraient nécessaires pour évaluer l'efficacité réelle contre *E. coli*, toutes causes confondues.

Enfin, une autre étude a évalué le colostrum bovin sans solution de bicarbonate de sodium en une seule prise au milieu du repas chez 10 volontaires, comparativement à 10 volontaires prenant le placebo. Elle n'a pas réussi à démontrer de différence statistiquement significative¹⁵.

Posologie

La compagnie recommande la prise de un à deux comprimés de 200 mg trois fois par jour avant les repas⁷. L'étude d'Otto n'a effectué aucune analyse statistique pour savoir s'il y avait une différence d'efficacité statistiquement significative entre la posologie de 200 mg TID et celle de 400 mg TID. La compagnie australienne recommande pour sa part de prendre un comprimé de 200 mg trois fois par jour aux repas et des doses supplémentaires lors des collations¹⁶. La prise avant les repas serait importante, car la consommation d'aliments augmente le pH gastrique et peut diminuer l'efficacité des anticorps⁹. L'étude de Tacket, qui a échoué à démontrer une efficacité du colostrum bovin avec une prise au milieu du repas sans solution de bicarbonate de sodium, favoriserait la prise avant les repas afin d'en optimiser l'efficacité¹⁵. La poudre de colostrum bovin n'a pas été étudiée en présence de diarrhée active. Il n'y aurait toutefois pas de contre-indication à le poursuivre dans cette situation.

La monographie indique de ne pas dépasser une durée de traitement de 12 semaines et il est recommandé de commencer le traitement 48 heures avant le voyage, tel que fait dans l'étude d'Otto et de Freedman^{7,12,14}.

Effets indésirables

L'étude d'Otto n'a pas évalué la présence d'effets secondaires chez ses participants, et celle de Freedman, menée en 1998, rapporte que les participants n'ont présenté aucun effet secondaire lié à la prise de colostrum bovin^{12,14}. En 1988, Tacket a mené une autre petite étude sur 20 volontaires, qui n'ont rapporté aucun effet secondaire. Toutefois, on a constaté une augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques chez cinq volontaires ayant reçu l'intervention et chez deux volontaires sous placebo. Elles se sont normalisées quatre semaines après la fin de l'étude. Les investigateurs croient que cela serait attribuable à leur régime hyperprotéiné, mais d'autres études menées sur le colostrum pour d'autres indications ont rapporté

QUESTIONS DE



également cet effet^{9,18}. Certaines références rapportent que le colostrum bovin peut causer de légers troubles gastro-intestinaux^{8,9}.

Contre-indications

Le Travelan ne doit pas être utilisé en présence d'une allergie ou d'une intolérance aux protéines bovines, au lactose ou à un des ingrédients non médicinaux^{7,8,9}. De plus, il ne devrait pas être utilisé chez les femmes enceintes ou qui allaitent à cause de l'absence de données. Il est recommandé de l'éviter chez les enfants de moins de six ans. Le colostrum bovin a tout de même été étudié chez une cohorte de 125 enfants âgés de trois à six mois en prévention de la diarrhée du voyageur à raison de 500 mg/kg/jour et il s'est avéré sécuritaire et bien toléré¹⁹.

Compte tenu de la présence de protéines, les patients ayant des problèmes rénaux ou devant respecter des régimes faibles en protéines devraient s'abstenir de l'utiliser. De plus, selon la monographie du produit, les personnes dont le système immunitaire est affaibli, c'est-à-dire les patients sous immunosuppresseurs ou atteints de cancer, de la maladie de Crohn, d'arthrite rhumatoïde, de sclérose en plaques, du VIH ou de toute autre maladie immunitaire devraient utiliser ce produit avec précaution, voire consulter un médecin avant de le faire. Cette contre-indication est relative, car d'autres formulations de colostrum bovin ont été employées de façon sécuritaire dans des études menées chez des patients atteints de VIH, de colite ulcéreuse distale et de sclérose en plaques. La compagnie recommande également d'utiliser le produit avec prudence chez les personnes diabétiques, car la prise quotidienne apporte 150 mg de glucose supplémentaire⁸.

Enfin, compte tenu des effets hépatiques notés dans une des études, il est recommandé d'éviter ce produit chez les patients ayant un problème au foie.

Interactions

Comme le produit contient du calcium, sa prise devrait être espacée de celle d'autres médicaments tels que la lévothyroxine, les quinolones, les tétracyclines ou tout autre produit dont l'efficacité pourrait être réduite par la prise concomitante de calcium.

En conclusion, les données d'efficacité sont insuffisantes pour recommander largement ce produit à nos patients en prévention de la diarrhée du voyageur. De plus, aucune des références en santé-voyage n'appuie son utilisation par manque de preuves rigoureuses^{2,3}. Si le produit est recommandé, il est important de renforcer les mesures non pharmacologiques ainsi que l'observance du patient afin d'optimiser son efficacité. ■

Références

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

1. Santé Canada. Base de donnée des produits de santé naturels homologués. [En ligne. Page consultée le 8 novembre 2015.] <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/lnhpd-bdpsnh/info.do?licence=80046016&lang=fra>
2. **Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Book – Chapitre 2 : Traveler's Diarrhea** [En ligne. Page consultée le 8 novembre 2015.] <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/the-pre-travel-consultation/travelers-diarrhea>
3. Institut national de santé publique du Québec. Guide d'intervention santé-voyage. [En ligne. Page consultée le 8 novembre 2015.] <https://www.inspq.qc.ca/sante-voyage/guide/risques/diarrhee-des-voyageurs/situation>
4. Peltola H, Siitonen A, Kyronseppa H, et coll. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet* 1991; 338 (8778): 1285-9. 2.
5. Kollaritsch H, Kremsner P, Wiedermann G, et coll. Prevention of traveller's diarrhea: Comparison of different non-antibiotic preparations. *Travel Med Int.* 1989: 9-17.
6. Kollartisch H, Holst H, Grobara P, et coll. Prophylaxis of travellers's diarrhoea with *Saccharomyces boulardii*. *Fortschr Med.* 1993; 111(9).
7. Paladin. Feuillet d'information Travelan. [En ligne. Page consultée le 8 novembre 2015.] <http://travelancanada.ca/faq-fr.html>
8. Lefrancois P et Ruby R. Colostrum. [En ligne. Page consultée le 8 novembre 2015.] http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=colostrum_ps
9. Natural Medicines Comprehensive Database. Bovine Colostrum monograph. [En ligne. Page consultée le 8 novembre 2015.] <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&sh=2&id=785&searchid=53800476>
10. Steele J, Sponseller J, Schmidt D, et coll. Hyperimmune bovine colostrum for treatment of GI infections. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013; 9(7): 1565-8.
11. Ericson C, Dupont HL, Steffen R. *Traveler's diarrhea*. 2^e éd. 2008. BC Decker; 280 pages.
12. **Otto W, Najnigier B, Stelmasiak T, et coll. Randomized control trials using a tablet formulation of hyperimmune bovine colostrum to prevent diarrhea caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* in volunteers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2011; 46; 862-8.**
13. Plameira P, Carbonare SB, Silva MLM et coll. Inhibition of enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) adherence to HEp-2 cells by bovine colostrum and milk. *Allergol et Immunopathol* 2001; 29(6): 229-37.
14. **Freedman DJ, Tacket CO, Delehanty A, et coll. Milk Immunoglobulin with Specific Activity against Purified Colonization Factor Antigens Can Protect against Oral Challenge with Enterotoxigenic *Escherichia coli*. *The Journal of Infectious Diseases* 1998; 177; 662-7.**
15. Tacket CO, Losonsky G, Livio S, et coll. Lack of Prophylactic Efficacy of an Enteric-Coated Bovine Hyperimmune Milk Product against Enterotoxigenic *Escherichia coli* Challenge Administered during a Standard Meal. *The Journal of Infectious Diseases* 1999; 180; 2056-9.
16. Immuron Limited. Travelan – Australie 2014. [En ligne. Page consultée le 8 novembre 2015.] <http://www.travelan.com.au/index.php/how-does-travelan-work/>
17. Immuron Limited. Travelan – États-Unis 2014. [En ligne. Page consultée le 8 novembre 2015.] <http://www.travelan.com/us/>

18. Tacket CO, Losonsky GL, Link H, et coll. Protection by Milk Immunoglobuline Concentra Against Oral Challenge with Enterotoxigenic Escherichia coli. *N Engl J Med* 1988; 318(19); 1240-3.
19. Tawfeek HI, Najim NH et Al-Mashikhi S. Efficacy of an infant formula containing anti-Escherichia coli colostral antibodies from hyperimmunized cows in preventing diarrhea in infants and children: A field trial. *Int J Infect Dis* 2003; 7; 120-8.



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 23 mai 2017. Donne 4 UFC.

2. À quel moment par rapport au repas le colostrum bovin devrait-il être pris pour la prévention de la diarrhée du voyageur ?

- A. Au milieu du repas pour diminuer les risques d'inconforts digestifs
- B. Après les repas pour en améliorer l'absorption
- C. Avant le repas pour en optimiser l'efficacité
- D. La nourriture n'influe pas sur l'efficacité du produit
- E. À n'importe quel moment, mais il faut éviter les produits laitiers

3. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?

- A. Le colostrum bovin devrait être débuté une semaine avant le départ en voyage.
- B. On peut prendre le Travelan^{MD} durant deux semaines consécutives au maximum.
- C. Le Travelan^{MD} ne peut pas être utilisé en cas d'allergie au lactose.
- D. On doit seulement l'effet protecteur du colostrum bovin contre la diarrhée du voyageur à la présence d'IgG anti-ECET.
- E. Les études ont démontré que le Travelan^{MD} réduit le risque de contracter la diarrhée du voyageur de toutes causes de 90 %.

JOURNÉE



Une activité de formation continue organisée par Québec Pharmacie

Cette journée de conférences cliniques, structurée selon les différentes chroniques de Québec Pharmacie, s'adresse aux pharmaciens communautaires et d'établissements ainsi qu'aux étudiants en pharmacie.

Comité scientifique

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

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

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

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

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

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

Nancy Desmarais, B. Pharm.

Julie Martineau, B. Pharm.

Noura A. Shahid, B. Pharm.

Sarah Girard, Pharm. D.

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

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

Programme de la journée

8 h Accueil et inscription

8 h 30 Mot d'ouverture:
Bertrand Bolduc, président de l'Ordre des pharmaciens du Québec

9 h – 10 h 15 **Pharmacothérapie de la personne âgée**
La présentation abordera les principaux éléments à considérer dans le traitement pharmacologique de l'ainé. Après avoir brièvement passé en revue les aspects physiologiques du vieillissement et les particularités pharmacologiques qui sont associées à ces changements, on décrira les problèmes liés à la pharmacothérapie des aînés et on présentera les instruments et outils utiles pour optimiser la thérapie médicamenteuse. Certaines stratégies particulières, comme les principes de déprescription, seront révisées.
Conférencière : Caroline Sirois, B. Pharm., M. Sc., Ph. D.

10 h 15 – 10 h 45 Pause réseautage

10 h 45 – 11 h 45 **Inhibiteurs du SGLT-2, nouvelle classe de médicaments dans le traitement du diabète**
Le traitement du diabète de type 2 doit être individualisé. De plus en plus d'agents pharmacologiques sont disponibles, chacun avec ses avantages et ses inconvénients. Les inhibiteurs du SGLT-2, classe plus récente, comprennent déjà trois agents : dapagliflozine, canagliflozine et empagliflozine. Leur mécanisme d'action indépendant de l'insuline en fait une option utile à tous les stades de la maladie. Diverses précautions sont reliées à leur usage, d'où l'importance de judicieux conseils aux patients de la part du pharmacien.
Conférencière : Lyne Gauthier, B. Pharm., M. Sc.

11 h 45 – 13 h Dîner réseautage

13 h – 13 h 45 **Ateliers**
Ajustement du traitement de l'hypothyroïdie
Bien que l'hypothyroïdie soit une maladie fréquente et bien connue, l'ajustement du traitement pharmacologique, lui, peut se révéler complexe et poser un défi au pharmacien. Cet atelier permettra de passer en revue de façon très concrète la façon de faire pour ce qui est de l'ajustement du médicament et du recours aux analyses de laboratoire. Quelles sont les cibles visées et qu'est-ce qui doit retenir l'attention du pharmacien ?
Conférencier : François P. Turgeon, B. Pharm., M. Sc. (pratique pharmaceutique, option communautaire)

Pharmacie 3.0
Pharmacie 3.0 a été créée par le pharmacien Roger Simard à la suite de la lecture du livre *The creative destruction of Medicine* du Dr Eric Topol, fondateur du Département de santé numérique de la Scripps Clinic à San Diego. La mission de Pharmacie 3.0 est de jumeler et d'opérationnaliser trois concepts mis de l'avant par le Dr Topol : collecte des données de santé des patients à l'aide de dispositifs de santé connectée (téléphones intelligents, tablettes, etc.); utilisation de ces données pour responsabiliser le patient, le rapprocher de son pharmacien et favoriser la collaboration interprofessionnelle; et utilisation de la pharmacogénomique par le pharmacien pour optimiser les traitements pharmacologiques des patients.
Conférencier : Roger Simard, B. Pharm.

13 h 55 – 14 h 40 Ateliers (répétition)

14 h 40 – 15 h Pause

15 h – 16 h **Panel de discussion: Les pharmaciens en GMF**
Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) fait une priorité de l'ajout de nouveaux professionnels de la santé, dont le pharmacien, dans les Groupes de médecine de famille. Qu'attend-t-on du pharmacien en GMF en vertu du règlement établi par le MSSS ? Que peut-il faire et que ne doit-il pas faire ? Qui sera son patron ? Comment se définit sa responsabilité professionnelle ? Comment s'exerce le travail d'équipe médecin-pharmacien ?
Modérateur : Jean-François Guévin, B. Pharm., M.B.A., Pharm. D., rédacteur en chef de Québec Pharmacie

16 h Fin

**Nombre de places limité.
Inscrivez-vous sans tarder !**

Pour vous inscrire ou consultez le programme
www.professionsante.ca/journeesqp

Une demande d'accréditation auprès de
l'Ordre des pharmaciens du Québec a été déposée.

99 \$
PLUS TAXES

Hôtel Le Reine Elizabeth
900, boulevard René-Lévesque O.
Montréal, QC H3B 4A5
514 861-3511

PRÉSENTÉ PAR



RENDU POSSIBLE GRÂCE À UNE CONTRIBUTION FINANCIÈRE
À VISÉE ÉDUCATIVE SANS RESTRICTIONS



Desjardins

ACCU-CHEK®

Coopérer pour créer l'avenir

Texte rédigé par **Martine Joncas**, B. Pharm., M.Sc., Cité de la Santé de Laval

Révision : Sarah Girard, Pharm. D., M.Sc., CIUSS du Nord-de-l'Île de Montréal

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

Texte original soumis le 14 juillet 2015.

Texte final remis le 14 janvier 2016.

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

Responsables de cette chronique :



Sarah Girard, Pharm. D.



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

La démence à corps de Lewy

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Définir les principales manifestations cliniques de la démence à corps de Lewy.
2. Discuter des différentes options de traitement pharmacologiques et non pharmacologiques pour prendre en charge les symptômes de la démence à corps de Lewy.

La démence est un syndrome, généralement chronique ou progressif, causé par diverses maladies du cerveau qui affectent la mémoire, le raisonnement, le comportement et l'aptitude à réaliser les activités quotidiennes. On estime à 47,5 millions le nombre de personnes atteintes de démence dans le monde. Ce nombre pourrait s'élever à 75,6 millions d'ici 2030, et même plus que tripler d'ici 2050¹.

Épidémiologie

La démence à corps de Lewy (DCL) serait la deuxième cause d'atteinte démentielle dégénérative après la maladie d'Alzheimer (MA) chez le sujet âgé. La prévalence de la DCL varie, selon les études, entre 0 et 5 % dans la population générale et entre 0 et 30,5 % dans tous les cas de démence confondus². Tout comme la MA, la prévalence de la DCL augmente avec l'âge et représente environ 0,7 % de la population de plus de



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

Monsieur Thomas est un patient de 83 ans actuellement hospitalisé en gériatrie pour chutes à répétition depuis quelques semaines. Dernièrement, il a présenté des hallucinations visuelles morbides (il voit des fourmis partout sur les murs et son couvre-lit), ce qui génère une grande anxiété chez lui. Lors de sa tournée médicale, le résident en médecine lui prescrit de la rispéridone à raison de 0,5 mg bid. Parmi ses antécédents médicaux, on note :

- Démence à corps de Lewy probable (MMSE = 12/30)
- Hypertension artérielle
- Dyslipidémie
- MCAS avec infarctus du myocarde à l'âge de 65 ans
- Hypothyroïdie

Sa liste de médicaments à l'admission :

- Mémantine 5 mg bid
- Nifédipine XL 30 mg die
- Rosuvastatine 5 mg die
- Acide acétylsalicylique EC 80 mg die
- Lévothyroxine 0,075 mg die
- Lévodopa-carbidopa 100/25, 1 co tid

Il est allergique à la pénicilline (rash pancorporel), mesure 1,70 m et pèse 71 kg. Son poids idéal est de 66,5 kg. TA = 142/72; pouls = 76; température buccale = 37,5 °C.

Un bilan sanguin est demandé et les résultats sont les suivants :

- FSC (Hb, VGM, plaquettes, neutrophiles) : dans les valeurs normales
- TSH = 3,32 umol/l (N : 0,34-5,60 umol/l)
- Électrolytes (Na⁺, K⁺, CL⁻) = dans les valeurs normales
- Acide folique = 15,6 nmol/l (N : 7,0-76,8)
- Vitamine B12 = 532 pmol/l (N : 132-857 pmol/l)
- Créatinine = 92 umol /l
- Clairance à la créatinine estimée = 50 ml/min

Quel médicament faut-il tenter d'éviter chez ce patient dans la situation actuelle et que pouvons-nous essayer pour réduire ses hallucinations ?

65 ans³. L'âge moyen de survenue se situe autour de 75 ans et elle affecte un peu plus les hommes⁴. Parmi les facteurs de risque de la DCL, mentionnons entre autres l'âge avancé, l'hypertension, l'hyperlipidémie ainsi que la transmission de l'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E (APOE)^{3,5,6}. Bien que la plupart des cas de DCL apparaissent de façon sporadique, certains cas familiaux ont été rapportés⁷.

Physiopathologie

Tout comme la maladie de Parkinson (MP), la DCL fait partie d'un groupe de maladies neurodégénératives appelées « synucléinopathies »³. C'est une entité clinique

ancienne, puisque la publication des premiers cas remonte à 1961, mais sa description a été formalisée surtout à partir de 1980 par des auteurs japonais⁸. La DCL se distingue pathologiquement par la présence de corps de Lewy définis comme des inclusions sphériques intracellulaires éosinophiles, présentes à l'intérieur des neurones. Les corps de Lewy sont principalement constitués de neurofilaments, de cristalline, d'ubiquitine et de filament insoluble d'alpha-synucléine. L'alpha-synucléine est une protéine présynaptique qui aurait un rôle dans l'apprentissage⁸. Sur le plan neuropathologique, la DCL se caractérise par la présence de corps de Lewy corticaux et sous-corticaux. Ceux-ci se retrouvent notamment au niveau du tronc cérébral, plus spécifiquement dans la substance noire ainsi que dans la zone du locus coeruleus. On peut aussi en retrouver dans le système limbique (p. ex., amygdale), dans différentes régions corticales et, de façon plus occasionnelle, au niveau du système nerveux périphérique⁹. Les corps de Lewy sont associés à la présence, dans certains prolongements neuronaux, de filaments d'alpha-synucléine non agrégés en corps de Lewy, appelés « Lewy related neurites ». Il est probable que le dépôt anormal d'alpha-synucléine dans les neurites précède la formation de corps de Lewy⁸. Il est possible aussi de retrouver des lésions concomitantes avec la MA, notamment des plaques séniles avec dépôts de protéines bêta-amyloïdes, mais généralement en moins grande quantité¹⁰. Quant aux enchevêtrements neurofibrillaires (protéines tau anormalement phosphorylées), ils sont moins fréquents dans la DCL que dans la MA, bien que décrits¹¹.

Anomalies neurochimiques

La DCL se caractérise par la perte de neurones cholinergiques dans le noyau basal de Meynert et s'accompagne d'une importante perturbation de la circulation des neurotransmetteurs¹². De fait, les études neuropathologiques ont démontré une baisse des taux de choline acétyltransférase (ChAT), enzyme responsable de la synthèse de l'acétylcholine. Cette diminution est également présente dans la MA, mais elle est plus marquée dans la DCL¹³. De plus, il existe une perte des neurones producteurs de dopamine dans la substance noire¹⁴. Ces changements neurohistochimiques contribuent potentiellement à la démence et aux symptômes moteurs associés à la DCL. Des déficits de neurotransmission GABA et sérotoninergiques ont aussi été observés³.

Diagnostic

Une mise à jour de la Conférence consensuelle sur le diagnostic clinique et physiopathologique de la DCL a fait l'objet d'une publication dans la revue *Neurology*

à la fin de 2005¹⁵. Elle présente ainsi les critères cliniques et paracliniques suggestifs d'une probable ou possible DCL. La démence est une pathologie nécessaire au diagnostic de DCL. En effet, le trouble cognitif sera évolutif et aboutira éventuellement à une démence chez tous les patients. Le profil cognitif comprend à la fois des atteintes associées à des déficits attentionnels importants et un dysfonctionnement visuo-spatial, par exemple désorientation et difficulté à reconnaître des endroits familiers, et exécutif marqué, par exemple difficulté à structurer de l'information et à résoudre des problèmes¹⁶. Les troubles de la mémoire apparaissent généralement plus tard dans la maladie¹⁷.

Outre la démence, un patient atteint d'une probable DCL devra présenter au moins deux des trois critères principaux associés à cette maladie.

Critères principaux associés à la DCL

1. Fluctuations

La fluctuation des troubles cognitifs ainsi que la baisse du niveau d'attention et de la vigilance sont présentes dans 60 % à 80 % des cas de DCL et se manifestent généralement tôt au cours de la maladie^{3,18}. Ces fluctuations sont très variables dans leur gravité et durent de quelques secondes à quelques heures. Elles peuvent être ponctuelles, se répéter pendant quelques jours ou se prolonger pendant des semaines ou des mois. Un large éventail de symptômes peut être observé. Il peut s'agir d'épisodes de léthargie, de siestes prolongées de plusieurs heures, d'un regard fixe ou absent, de désorganisation du langage, de mutisme, de comportements étranges, etc. La personne malade peut être parfaitement réveillée, active, pleine d'entrain pendant un instant, puis se montrer passive, confuse et inabordable l'instant d'après^{19,20}.

2. Hallucinations visuelles

Bien qu'elles prennent d'autres formes, les hallucinations, chez les patients atteints de DCL, sont classiquement visuelles chez 70 % d'entre eux, alors qu'elles sont plutôt rares chez les patients atteints de MA^{3,21}. La personne peut voir des images bien définies d'objets, de personnes ou d'animaux, ou encore avoir des visions plus floues, telles que des formes ou des couleurs. Elles peuvent être perçues comme effrayantes ou inquiétantes, mais parfois aussi comme intéressantes, ou encore laisser le patient totalement indifférent^{16,20}.

3. Parkinsonisme

Des symptômes parkinsoniens, notamment la bradykinésie, l'akinésie, la rigidité des membres et l'instabilité posturale, sont observés chez environ 70 % à 90 % des patients

avec DCL et peuvent parfois être aussi importants que dans la MP^{22,23}. Quant aux tremblements, ils se produisent de façon moins fréquente et avec moins d'intensité que dans la MP idiopathique, et se présentent généralement de manière symétrique³.

Les critères évocateurs aident quant à eux à renforcer le diagnostic. Si un ou plusieurs de ces critères sont présents avec un ou plusieurs critères principaux, on peut poser le diagnostic d'une DCL probable. En l'absence d'un ou plusieurs critères principaux, un ou plusieurs critères évocateurs suffisent pour poser le diagnostic d'une DCL possible. Ces critères sont les suivants : troubles du comportement en sommeil paradoxal (REM), sensibilité accrue aux neuroleptiques et diminution du transporteur de la dopamine en imagerie fonctionnelle (SPECT ou PET)²⁴.

Critères évocateurs

1. Trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP)

Pendant la phase du sommeil paradoxal, tous les muscles sont normalement paralysés, sauf ceux qui permettent le mouvement des yeux et de la respiration, ce qui évite de reproduire physiquement les gestes faits dans les rêves¹⁶. Le TCSP est une parasomnie qui se manifeste par des rêves souvent colorés et effrayants, sans atonie musculaire. Les patients « vivent » leur rêve avec des cris, des bruits ou une agitation importante se traduisant par des mouvements brusques (p. ex., des coups de pied ou de poing), engendrant ainsi un risque de blessures²⁴. Ce problème, souvent rapporté en début de maladie, affecte près de 85 % des individus atteints de DCL²⁵. Parfois, la présence d'un TCSP précède de plusieurs années (jusqu'à 20 ans) la survenue d'une DCL^{3,26}. D'autres troubles du sommeil peuvent aussi être présents dans la DCL, notamment l'insomnie, la somnolence diurne, l'apnée du sommeil, les mouvements involontaires des membres durant le sommeil ou encore le syndrome des jambes sans repos²⁷.

2. Sensibilité accrue aux neuroleptiques

On rapporte dans la littérature médicale qu'environ 30 % à 50 % des patients atteints de DCL et qui ont pris des neuroleptiques ont présenté une sensibilité accrue à ces molécules²⁰. Certains symptômes sont plus légers, tels qu'une exacerbation du parkinsonisme (p. ex., une augmentation du tonus musculaire, de la rigidité ou de la bradykinésie), mais des réactions graves ont aussi été rapportées (une sédation soudaine, une immobilité, un parkinsonisme irréversible, de la fièvre ou de la confusion/altération de l'état de conscience semblable à un syndrome malin des neuroleptiques)²⁸. Cette hypersensibilité peut survenir en l'absence de parkinsonisme initial et elle est surtout observée avec les neuroleptiques classiques, mais on la rapporte aussi avec certains antipsychotiques atypiques^{3,20,29}. Elle ne semble pas liée à

M. Thomas est atteint d'une DCL probable en raison de son déclin cognitif interférant de manière importante avec ses activités sociales et de ses troubles attentionnels fluctuants non négligeables. Il présente aussi des hallucinations visuelles élaborées et une rigidité au niveau des membres. S'ajoutent à cela des chutes à répétition qui l'ont conduit à l'hôpital.

Il est possible que la prise de lévodopa-carbidopa favorise la survenue d'hallucinations via une stimulation dopaminergique. Il serait donc approprié, dans un premier temps, de tenter une diminution de la dose de ce médicament tout en surveillant l'effet sur le parkinsonisme. Ainsi, on réduira la lévodopa-carbidopa à 100/25 mg, ½ co tid, et on observera pendant quelques jours l'effet sur les hallucinations.

Nous savons aussi que les IChE représentent un traitement efficace de la DCL, tant sur le plan cognitif que comportemental. Cela est particulièrement vrai pour les problèmes tels que l'apathie et l'anxiété, mais aussi pour les hallucinations. Il est donc pertinent de proposer ce type de traitement en remplacement de la mémantine, molécule dont les preuves d'efficacité sont actuellement insuffisantes pour la recommander à cette population. Les IChE les plus étudiés dans la DCL sont la rivastigmine et le donépézil. L'Exelon Patch 5, 1 timbre die, est suggéré en raison de son incidence plus faible d'effets indésirables gastro-intestinaux. Si le patient le tolère bien, la dose pourra être augmentée à 10, 1 timbre die, après un mois. On réduira la mémantine à 5 mg die x 1 semaine avant de la cesser définitivement.

En ce qui concerne les antipsychotiques, ils comportent un risque important d'aggravation clinique chez les patients avec DCL puisque jusqu'à 50 % d'entre eux manifesteront une réaction d'hypersensibilité à ces agents. Nous recommanderons donc d'éviter la rispéridone chez ce patient en raison de son risque d'aggraver les symptômes extrapyramidaux. En cas d'échec aux mesures proposées plus haut, si les hallucinations persistent, l'emploi de la quétiapine à faible dose, qu'on ajustera graduellement, pourra être tenté.

la dose du médicament employé^{3,20,29}. Il importe de souligner que les réactions sévères aux neuroleptiques dans cette population ont été associées à une augmentation de la mortalité de près de trois fois^{20,28,29}.

3. Diminution du transporteur de la dopamine en imagerie fonctionnelle

On associe à la DCL une absorption réduite du traceur dans le lobe occipital à la tomographie d'émission à photon unique (SPECT) et à la tomographie par émission de positrons (PET)^{9,13}. Ce dysfonctionnement du lobe occipital serait lié aux difficultés visuo-perceptuelles, caractéristiques de la DCL¹³. Une réduction de la fixation du transporteur de la dopamine a été démontrée dans le striatum des patients atteints de DCL^{9,30}. Cette faible activité dopaminergique striatale se voit aussi dans la MP, mais



Critères cliniques pour le diagnostic de la démence à corps de Lewy (DCL). Adapté de McKeith et coll. 2005¹⁵

Critères diagnostiques	Définitions
1. Centraux*	■ Démence définie par un déclin cognitif de gravité suffisante pour interférer avec les activités sociales ou professionnelles ■ Troubles attentionnels, d'exécution et visuo-spatiaux ■ Troubles de la mémoire pouvant manquer au début de l'évolution.
2. Principaux*	■ Fluctuation de l'état cognitif avec variations dans l'attention et la vigilance ■ Hallucinations visuelles récurrentes et élaborées ■ Syndrome parkinsonien spontané
3. Évocateurs*	■ Trouble du comportement en sommeil paradoxal ■ Sensibilité accrue aux neuroleptiques ■ Diminution du transporteur de la dopamine en imagerie fonctionnelle
4. Supplémentaires	■ Chutes répétées et syncopes ■ Pertes de connaissance brèves ■ Dysautonomie sévère : hypotension orthostatique, incontinence urinaire ■ Hallucinations d'autres modalités ■ Délire systématisé ■ Dépression

* DCL possible :

- A) Critères centraux et au moins 2 critères principaux ou
- B) Critères centraux et 1 critère principal + 1 critère évocateur

* DCL possible :

- A) Critères centraux et 1 critère principal ou
- B) Critères centraux et 1 ou plusieurs critères évocateurs

pas dans la MA. L'imagerie fonctionnelle pourrait donc être utile pour distinguer les deux pathologies³⁰.

Enfin, les critères supplémentaires sont souvent présents dans la DCL, mais ils ne sont pas suffisamment spécifiques pour poser un diagnostic. Les voici :

1. Chutes à répétition

Presque le tiers des patients avec DCL présentera des chutes répétées et inexpliquées²⁸. Ces chutes pourraient être en lien avec la dysautonomie, les troubles cognitifs, les symptômes moteurs ou encore une combinaison de ces facteurs³.



Sommaire des études randomisées et contrôlées par placebo ayant démontré une efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IChE) chez des patients avec une démence à corps de Lewy (DCL) probable. Adapté de Frank³⁷ et de Wang et coll³⁸

Auteur (année)	Traitement	Durée (semaines)	N	Type d'études	Résultats
McKeith ³⁹ (2000)	Rivastigmine 6-12 mg/j	20	120	Essai randomisé, multicentrique, à double insu et contrôlé par placebo	■ Taux élevé d'abandons dans le groupe traitement. ■ Amélioration significative de l'apathie, de l'anxiété, du délire et des hallucinations chez les patients ayant reçu le traitement. ■ Les sujets sous rivastigmine étaient environ deux fois plus nombreux que ceux sous placebo (63 % vs 30 %) à présenter une amélioration ≥ 30 % des symptômes neuropsychiatriques. ■ La différence entre la rivastigmine et le placebo s'estompait après l'arrêt du médicament.
Mori ⁴⁰ (2012)	Donépézil 5-10 mg/j	12	140	Essai randomisé, multicentrique, à double insu et contrôlé par placebo	■ Le donépézil 5 et 10 mg par jour était significativement supérieur au placebo au MMSE, quant aux mesures comportementales et à l'échelle CIBIC - plus. ■ Le donépézil 10 mg par jour était significativement supérieur au placebo pour réduire le fardeau des aidants.

2. Pertes de conscience brèves ou syncopes

Celles-ci sont probablement secondaires à la dysautonomie, notamment l'hypotension orthostatique, que l'on rencontre chez 28 % à 50 % des patients avec une DCL⁸. L'hypersensibilité du sinus carotidien pourrait aussi expliquer les épisodes de syncope observés dans cette population³¹.

3. Dysautonomie sévère

Les patients avec DCL peuvent présenter d'autres problèmes neurovégétatifs, tels que l'incontinence (souvent notée au début de la maladie) ou la rétention urinaire, la constipation ou autres troubles gastro-intestinaux, ou encore un dysfonctionnement érectile³².

4. Hallucinations autres que visuelles

Les patients avec DCL peuvent avoir d'autres types d'hallucinations, comme des hallucinations auditives – entendre des paroles, de la musique, la télévision, des voix, etc. –, olfactives, agréables ou non, ou encore tactiles – sentir un insecte sur la peau, un chat frôlant leurs jambes, etc.

5. Idées délirantes systématisées

Les délires surviennent fréquemment dans la DCL, jusqu'à 80 % des cas^{28,34}. Ce sont de fausses croyances ou des perceptions erronées de la réalité. Par exemple, la personne malade croit que son conjoint est un imposteur, que les gens à la télévision lui parlent, que sa maison n'est pas son lieu de résidence, etc.

6. Dépression

Plusieurs patients atteints de DCL connaîtront des symptômes dépressifs au cours de leur maladie et jusqu'à 40 % d'entre eux auront un épisode dépressif majeur³⁵. Par rapport aux autres critères de la DCL, la dépression semble toutefois moins perdurer dans le temps³³.

Le **tableau 1** résume les principaux critères diagnostiques de la DCL.

L'un des plus grands défis lors du diagnostic de DCL est le chevauchement avec les éléments propres à d'autres démences, telles que la MP ou la MA, et ce, tant sur le plan de la présentation clinique, des différences neuropathologiques que des résultats d'imagerie⁹. Cet aspect ne fera pas partie du présent article, mais il importe tout de même de mentionner que, bien que les caractéristiques cliniques de la DCL et de la MP aient beaucoup en commun, les deux entités se distinguent principalement selon que le syndrome parkinsonien précède ou non la démence de plus d'un an. Ainsi, on posera le diagnostic de DCL si la démence est apparue avant les symptômes parkinsoniens ou si le syndrome parkinsonien est apparu moins d'un an avant l'atteinte cognitive. Si les symptômes parkinsoniens étaient déjà présents plus de 12 mois avant l'émergence de la démence, on optera pour une démence associée à la MP, où les problèmes moteurs sont généralement présents de nombreuses années avant le début d'un déclin cognitif perceptible¹³. De plus, la DCL peut se développer seule, mais aussi conjointement avec la MA^{8,20}.

Pronostic

Le pronostic de la DCL est relativement mauvais. La survie médiane après le diagnostic oscillerait entre cinq et sept ans selon les différentes études^{9,28}. Les

symptômes psychotiques et le parkinsonisme persistent et s'aggravent généralement avec le temps^{34,36}. Malheureusement, comme toutes les démences dégénératives, le déclin cognitif associé à la DCL conduit inévitablement au décès.

Options de traitement pour la prise en charge de la DCL

Le traitement de la DCL vise essentiellement à soulager les symptômes⁸. À l'heure actuelle, aucun des traitements disponibles ne modifie le cours de la maladie.

Prise en charge non pharmacologique

Puisque la médication a une efficacité limitée et qu'elle est souvent mal tolérée chez les patients atteints de DCL, les stratégies d'intervention non pharmacologiques visant à réduire les stressors environnementaux sont à préconiser, tel que recommandé dans les autres types de démence²⁸. Le lecteur est invité à consulter la section « Mesures non pharmacologiques » tirée de l'article « Revue de la prise en charge des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) », publié dans le numéro de septembre 2013 de *Québec Pharmacie*.

Traitements pharmacologiques

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IChE)

Puisque les patients atteints de DCL présentent des déficits cholinergiques encore plus marqués que ceux atteints de MA, on a longtemps cru que cette classe de médicaments, initialement développés pour ces derniers, offrirait une amélioration encore plus marquée chez les patients souffrant de DCL. Les études n'ont cependant pas été en mesure de confirmer cette hypothèse^{28,37}. Toutefois, plusieurs rapports de cas et études ouvertes, ainsi que deux études randomisées et contrôlées par placebo avec les IChE, ont révélé non seulement leurs bénéfices sur la cognition, mais aussi sur les fluctuations, les symptômes psychotiques et les symptômes parkinsoniens (**tableau II**)^{37,38,39}.

Rivastigmine

Une étude internationale menée par McKeith et publiée dans *The Lancet* en 2000 a évalué l'efficacité de la rivastigmine, un IChE, chez 120 patients atteints d'une DCL probable. Dans cet essai, les patients de 73,9 ans en moyenne ont reçu de façon aléatoire jusqu'à 12 mg de rivastigmine par jour ou un placebo durant 20 semaines. Le traitement était suivi de trois semaines d'arrêt. Une évaluation neuropsychiatrique a été faite au début de l'étude puis aux 12^e, 20^e et 23^e semaines. Les performances intellectuelles ont été mesurées grâce à des logiciels spécialisés. Durant le traitement, les patients sous rivastigmine étaient significativement moins anxieux et apathiques

que les sujets sous placebo. Les épisodes de délires et d'hallucinations étaient également moins fréquents. Les sujets sous rivastigmine étaient environ deux fois plus nombreux que ceux sous placebo (63 % vs 30 %) à présenter une amélioration des symptômes neuropsychiatriques (définie comme ≥ 30 % selon l'échelle utilisée). Les tests de performance intellectuelle et les résultats neuropsychologiques étaient meilleurs chez les sujets sous rivastigmine. De plus, ces patients étaient plus rapides dans l'accomplissement des tâches imposées par ces tests. Les différences observées entre les groupes ont disparu durant la période d'arrêt. La rivastigmine était associée à plus de nausées, de vomissements et d'anorexie que le placebo, mais la tolérance était en général acceptable. Selon les auteurs, la rivastigmine (6 à 12 mg/jour) permet une amélioration de l'état des patients atteints de DCL et semble plutôt bien tolérée si elle est dosée de façon individuelle³⁹. Durant les années suivantes, la rivastigmine a été commercialisée sous la forme de timbres transdermiques. Puisque ceux-ci présentent moins d'effets indésirables gastro-intestinaux que leur équivalent sous forme orale, leur emploi est souvent préconisé par les cliniciens.

Donépézil

Une étude menée par Mori et publiée dans la revue *Annals of Neurology* en 2012 a évalué l'efficacité du donépézil, un IChE, chez 140 patients atteints d'une DCL probable. Dans cet essai, les patients ont reçu de façon aléatoire le donépézil à raison de 3, 5 ou 10 mg par jour, ou un placebo, durant 12 semaines. La mesure de la fonction cognitive était évaluée par le MMSE (*Mini-Mental State Examination*), les changements de comportement étaient déterminés par l'inventaire neuropsychiatrique, alors que l'échelle CIBIC-plus, échelle d'appréciation subjective du changement clinique observé par rapport à une évaluation initiale déterminée par le clinicien avec apport du soignant, aidait à mesurer le fardeau des aidants. Au terme de cette étude, le donépézil 5 et 10 mg par jour était significativement supérieur au placebo en ce qui a trait au changement de MMSE (5 mg : différence moyenne 3,8; IC 95 % 2,3-5,3; $p < 0,001$; 10 mg : différence moyenne 2,4; IC 95 % 0,9-3,9; $p = 0,001$) ainsi qu'à l'échelle CIBIC-plus ($p < 0,001$ pour chacun); le donépézil 3 mg par jour était significativement supérieur au placebo à l'échelle CIBIC-plus ($p < 0,001$), mais pas au MMSE ($p = 0,017$). Des améliorations significatives ont aussi été observées dans le comportement ($p < 0,001$) aux doses de 5 et 10 mg par jour, également quant au fardeau des aidants à la dose de 10 mg par jour ($p = 0,004$). Selon les auteurs, le donépézil (5 et 10 mg/jour) permet une amélioration de l'état cognitif et du comportement ainsi qu'une amélioration globale des patients atteints de DCL et semble sécuritaire et bien toléré⁴⁰.

Galantamine

Edwards et coll. ont publié, dans la revue *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, en 2007, une étude ouverte de 24 semaines qui a évalué l'efficacité et la tolérance de la galantamine à raison de 8 à 24 mg par jour chez 50 patients atteints d'une probable DCL. Cet essai a démontré une amélioration du score à l'inventaire neuropsychiatrique portant notamment sur les hallucinations visuelles et les troubles du comportement de nuit, ainsi qu'à l'échelle CGI-C évaluant les changements à l'impression clinique globale. Le traitement fut bien toléré dans l'ensemble⁴¹.

Bien que non rapportés comme risques majeurs dans les études randomisées, certains rapports de cas font état d'une détérioration des fonctions cognitives, du trouble du comportement en sommeil paradoxal et du parkinsonisme avec l'emploi des IChE dans la DCL⁴². Rappelons que même si les données probantes préliminaires suggèrent un rôle important des IChE dans le traitement de la DCL, ceux-ci ne sont pas approuvés au Canada pour cette indication. Des études supplémentaires seront nécessaires pour bien clarifier leur place dans la DCL.

Antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA)

Mémantine

Les résultats avec l'emploi de la mémantine chez les patients avec DCL varient. Il semble que des effets bénéfiques de faible amplitude aient été démontrés pour les impressions cliniques globales mais pas pour la cognition⁴³.

Une étude multicentrique randomisée et contrôlée, menée par Aarsland et coll., a testé la mémantine chez 72 personnes souffrant de DCL ou de démence associée à la MP. Durant 24 semaines, ces patients ont reçu un placebo ou de la mémantine à raison de 20 mg par jour. La dose initiale de mémantine était de 5 mg par jour; elle fut augmentée graduellement sur quatre semaines jusqu'à 20 mg. L'évolution des patients a été évaluée principalement par l'échelle CGI-C, un score global de gravité de la maladie allant de 1 à 7. À la 24^e semaine, une différence significative de 0,7 point a été constatée en faveur du traitement par mémantine; IC 95 % 0,04-1,39; $p = 0,03$. La mémantine a paru également améliorer l'attention des patients. En revanche, pour plusieurs autres critères d'évaluation de l'efficacité du traitement, les résultats ont été décevants⁴⁴.

Dans une étude subséquente de 24 semaines, Emre et coll. ont comparé la mémantine, graduellement titrée à 20 mg par jour, au placebo chez 199 patients atteints de DCL ou de démence secondaire à la MP. Cet essai randomisé, contrôlé, à double aveugle, a démontré que l'état du sous-groupe de patients atteints de DCL

(n = 75) s'était amélioré de façon significative de 0,6 point à l'échelle des impressions cliniques globales par rapport au placebo; IC 95 % -1,2 à -0,1; p = 0,023, ainsi que de 5,9 points au score de l'inventaire neuropsychiatrique; IC 95 % -11,6 à -0,2; p = 0.041. Les résultats ont été décevants pour les autres critères mesurés dans cette étude⁴⁵.

Dans ces études, la mémantine a été bien tolérée^{44,45}. Cependant, d'autres essais cliniques ont démontré une aggravation du délire et des hallucinations avec ce médicament dans cette population⁴⁶. Ainsi, ces résultats préliminaires laissent penser que la mémantine pourrait avoir une certaine efficacité sur les symptômes de la DCL, mais il faudra cependant des essais portant sur un plus grand nombre de patients et sur une plus longue durée pour confirmer ces données.

Neuroleptiques

Les troubles neuropsychiatriques de la DCL, notamment les délires et les hallucinations, font partie des principaux symptômes de cette maladie et nécessitent souvent un traitement pharmacologique²⁹. Tel que déjà mentionné, le risque de développer des réactions sévères d'hypersensibilité aux neuroleptiques limite leur utilisation dans cette population^{20,28,29}. En cas de psychose importante, l'essai d'un IChE et/ou la diminution de la médication antiparkinsonienne devrait être tenté en premier lieu³⁷. L'emploi de neuroleptiques devrait être réservé aux situations où cette psychose occasionne un grand désarroi pour l'entourage ou encore lorsqu'elle met en danger la sécurité ou le bien-être du patient³⁷. De toute façon, les études ne démontrent qu'un effet modeste des neuroleptiques au regard des symptômes neuropsychiatriques dans la démence en général, et ceci est particulièrement vrai dans la DCL⁴⁷. Dans les cas où ils doivent être prescrits, les agents atypiques (p. ex., l'olanzapine, la quétiapine, la ziprasidone, l'aripiprazole, la palipéridone ou la clozapine), introduits à petites doses et ajustés graduellement, s'avèrent généralement plus sécuritaires³⁷.

Rispéridone

Des rapports de cas de réactions d'hypersensibilité mais aussi d'effets bénéfiques avec l'utilisation de la rispéridone chez des patients atteints de DCL ont été publiés. Dans cette population, la rispéridone doit cependant être employée avec beaucoup de vigilance en raison du risque d'apparition d'effets extrapyramidaux, incluant le syndrome neuroleptique malin^{48,49}.

Quétiapine

Une étude rétrospective ayant utilisé la quétiapine (dose moyenne de 69 mg/jour) a démontré que 90 % des participants avec une DCL ont eu une amélioration partielle

ou complète de leur psychose et que seulement 27 % ont eu une légère détérioration de leurs symptômes moteurs⁵⁰. En 2004, une revue des études ayant évalué l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques atypiques pour le traitement des psychoses associés à la DCL concluait que la quétiapine était un choix intéressant pour cette population. En raison de sa faible affinité avec les récepteurs dopaminergiques, la quétiapine semble être associée à une diminution des manifestations psychiatriques chez les patients avec DCL, et ce, sans causer de réaction d'hypersensibilité ni augmenter les effets extrapyramidaux⁵¹. En 2007, un essai randomisé, multicentrique, en double aveugle et contrôlé par placebo a tenté de démontrer l'efficacité de la quétiapine (dose moyenne de 120 mg par jour) dans l'agitation et la psychose chez des patients atteints de MP (n = 9) ou encore de DCL (n = 23). Malheureusement, aucun effet bénéfique n'a pu être observé sur les symptômes neuropsychiatriques lorsque la quétiapine a été comparée au placebo. La quétiapine était toutefois bien tolérée et n'a pas aggravé le parkinsonisme⁴⁷.

Olanzapine

Dans une série prospective de huit patients atteints de DCL et ayant reçu de l'olanzapine (2,5-7,5 mg/jour), trois participants n'ont pu tolérer le médicament et seulement deux ont semblé en avoir bénéficié⁵². Un rapport de cas a aussi été publié sur l'apparition d'un syndrome malin des neuroleptiques chez une dame de 45 ans atteinte d'une probable DCL, ayant reçu de l'olanzapine jusqu'à 10 mg par jour⁵³. Ces résultats contrastent avec ceux d'une petite étude randomisée et contrôlée par placebo où les patients avec DCL ayant reçu 5 à 10 mg d'olanzapine par jour ont obtenu une bonne réponse au regard de leurs symptômes psychotiques, et ce, sans détérioration significative de leur motricité ni réaction d'hypersensibilité⁵⁴.

Clozapine

Dans deux études contrôlées par placebo, la clozapine a permis de réduire les hallucinations visuelles de façon significative chez des patients atteints de MP, sans détérioration du parkinsonisme, aux doses employées (6,25-50 mg par jour)⁵⁵. La clozapine pourrait être particulièrement intéressante chez les patients avec DCL puisque c'est l'antipsychotique dont l'incidence d'effets extrapyramidaux est la plus faible²⁹. Cependant, en raison des risques hématologiques associés à cette molécule – granulocytopenie et agranulocytoses –, celle-ci devrait être utilisée avec prudence⁵⁶.

Les patients et leurs proches devraient savoir que les neuroleptiques/antipsychotiques comportent un risque accru de manifestations cardiovasculaires et de mortalité chez les personnes atteintes de démence¹⁶.

Agents employés pour le TCSP

Mélatonine

Généralement utilisée en traitement de première intention pour le TCSP en raison de sa faible incidence d'effets indésirables, la mélatonine peut être efficace pour traiter ce problème à une dose variant entre 3 et 12 mg au coucher. On peut l'employer seule, ou en association avec le clonazépam, si aucun de ces deux agents ne parvient pas à bien maîtriser le TCSP seul^{3,28,55,57,58}.

Benzodiazépines (BZD)

Le clonazépam, administré à raison de 0,25-1,5 mg au coucher, peut être approprié pour traiter le TCSP lorsque celui-ci cause de l'inconfort ou comporte des éléments de dangerosité pour le patient ou son conjoint. Toute autre situation où l'on envisagerait l'emploi d'une BZD à long terme devrait être évitée puisque cette classe de médicaments peut augmenter la confusion, les troubles d'équilibre ou encore provoquer de l'agitation paradoxale^{3,28,55,57,58}.

Médication antiparkinsonienne

Afin d'améliorer la mobilité, la marche et les tremblements associés à la DCL, on utilise essentiellement la même médication que dans la MP, bien qu'elle soit généralement moins efficace^{59,60,61}. Le traitement par la lévodopa est préférable au traitement par les agonistes dopaminergiques, puisqu'il est plus efficace dans cette population et cause moins d'effets indésirables⁵⁶. En effet, les agonistes dopaminergiques sont plus à risque d'exacerber les hallucinations³. La lévodopa doit tout de même être instaurée à faible dose et titrée très graduellement afin d'éviter une aggravation au niveau cognitif, comportemental ou psychotique, ou encore de l'hypotension orthostatique^{3,9}. Il est préférable de commencer la prise de lévodopa-carbidopa à petite dose (p. ex., un demi-comprimé de 100/25 mg, trois fois par jour avec un repas) et d'augmenter progressivement sur plusieurs jours ou semaines, selon la tolérance du patient et l'efficacité obtenue⁵⁶. Évidemment, en raison d'un risque d'exacerbation de la confusion, la médication anticholinergique n'est pas indiquée dans cette population⁵⁶.

Traitement de l'hypotension orthostatique (HTO)

Lorsqu'un patient atteint de DCL présente de l'HTO, il est primordial de réduire ou de cesser les médicaments pouvant y contribuer, dont la lévodopa, les agonistes dopaminergiques, les antipsychotiques ou encore les antihypertenseurs^{9,56}. Des mesures non pharmacologiques devraient aussi être recommandées, notamment boire

davantage, augmenter la consommation de sel, porter des bas-supports, surélever les jambes, etc⁵⁶. Enfin, dans certains cas, il sera nécessaire d'utiliser des agents pharmacologiques pour augmenter la tension artérielle. La midodrine, un agoniste α 1-adrénergique périphérique, agit en augmentant le tonus vasculaire des artères et des veines, ce qui entraîne une augmentation de la résistance périphérique totale et une amélioration de l'HTO. On l'administre généralement trois fois par jour avec la dernière dose quotidienne, au plus tard à 18h pour éviter l'hypertension en décubitus dorsal. La fludrocortisone, un minéralocorticoïde qui exerce son action en produisant une augmentation volémique, est une solution de rechange possible à la midodrine⁵⁶.

Conclusion

La DCL est une pathologie neurodégénérative complexe et fréquente dont le traitement représente un défi de taille pour le clinicien. Bien que de nombreux progrès aient été réalisés tant sur le plan physiopathologique que sur celui de l'imagerie médicale afin de permettre un diagnostic plus précoce, les options pharmacologiques actuellement disponibles peuvent tout au plus améliorer la qualité de vie de certains patients, mais, malheureusement, cette maladie est encore incurable à ce jour. Des études de plus grande envergure, prospectives, randomisées et contrôlées par placebo, seront nécessaires afin de déterminer avec plus de précision la place des différents traitements pharmacologiques dans la prise en charge des patients atteints de DCL et dans l'élaboration d'agents novateurs qui pourront éventuellement modifier le cours de la maladie. ■

Références

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

1. Organisation mondiale de la santé (OMS). 10 faits sur la démence. Mars 2015 [En ligne. Page consultée le 20 avril 2015.] www.who.int/features/factfiles/dementia/fr/
2. Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 2005; 34: 561-6.
3. Mayo MC, Bordelon Y. **Dementia with Lewy Bodies. *Semin Neurol.* 2014; 34:182-8.**
4. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, et coll. Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1396-1402.
5. Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, et coll. Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Neurology* 2013; 81: 833-40.
6. Bras J, Guerreiro R, Darwent L, et coll. Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies. *Hum Mol Genet.* 2014; 23: 6139-46.
7. Meeus B, Theuns J, Van Broeckhoven C. The genetics of dementia with Lewy bodies: what are we missing? *Arch Neurol.* 2012; 69: 1113-8.

8. Ferchichi S, Giraud M, Smagghe A. La démence à corps de Lewy. *La Revue de gériatrie* 2000; 25(7): 493-8.
9. **Morra LF, Donovick PJ. Clinical presentation and differential diagnosis of dementia with Lewy bodies: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29:569-76.**
10. Barber R, Panikkar A, McKeith IG. Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16 Suppl 1:S12-8.
11. Harrington CR, Perry RH, Perry EK, et coll. Senile dementia of Lewy body type and Alzheimer type are biochemically distinct in terms of paired helical filaments and hyperphosphorylated tau protein. *Dementia* 1994; 5: 215-228.
12. Ballard C, Aarsland D, Francis P, et coll. Lewy bodies: pathophysiology clinical features, and pharmacological management. *Drug Aging* 2013; 30(8): 603-11.
13. Loy-English I, Feldman H. L'éventail des démences parkinsoniennes. *La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer* 2004; 7(1): 16-22.
14. Piggott MA, Marshall EF, Thomas N, et coll. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. *Brain* 1999; 122(Pt 8): 1449-68.
15. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et coll. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-972.
16. Frank A. La démence à corps de Lewy. *Bulletin sur la démence destiné aux médecins* 2010; 9(1): 1-5.
17. Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW, et coll. Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 157-64.
18. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et coll. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-24.
19. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, et coll. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 2004; 62: 181-7.
20. Keren R. Diagnostic et prise en charge de la démence à corps de Lewy. *La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer* 2005; 8(2): 4-11.
21. Ala TA, Yang KH, Sung JH, et coll. Hallucinations and signs of parkinsonism help distinguish patients with dementia and cortical Lewy bodies from patients with Alzheimer's disease at presentation: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 16-21.
22. Strong C, Anderton BH, Perry RH, et coll. Abnormally phosphorylated tau protein in senile dementia of Lewy body type and Alzheimer disease: evidence that disorder are distinct. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1995; 9: 218-22.
23. Aarsland D, Ballard C, McKeith I, et coll. Comparison of extrapyramidal signs in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001; 13: 374-9.
24. Donaghy PC, McKeith IG. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimers Res Ther.* 2014 Jul 21; 6(4): 46.
25. Paparrigopoulos TJ. REM sleep behavior disorder: clinical profiles and pathophysiology. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17: 293-300.

26. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et coll. Rapid-eye-movement sleep behavior disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006; 5(7): 572-7.
27. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Current management of sleep disturbances in dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2002; 2: 169-77.
28. Zupancic M, Mahajan A, Handa K. Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management for primary care providers. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011; 13(5).
29. Lichtenberg PA, Murman DL, Mellow AM. *Handbook of dementia: Psychological, neurological, and psychiatric perspectives.* Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2003: 60.
30. McKeith I, O'Brian , Walker Z, et coll. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2007; 6(4): 305-13.
31. Kenny RA, Shaw FE, O'Brian JT, et coll. Carotid sinus syndrome is common in dementia with Lewy bodies and correlates with deep white matter lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 966-71.
32. Postuma RB, Gagnon JF, Pelletier A, et coll. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord.* 2013; 28: 597-604.
33. Chaudhury S. Hallucinations: clinical aspect and management. *Ind Psychiatry J* 2010; 19(1):5-12.
34. Ballard CG, O'Brian JT, Swan AG, et coll. The natural history of psychosis and depression in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: persistence and new cases over 1 year of follow-up. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(1): 46-9.
35. McKeith IG. Dementia with Lewy body. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 144-7.
36. Ballard CG, O'Brian JT, Swan AG, et coll. One year follow-up of parkinsonism in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2000; 11: 219-22.
37. Frank C. Dementia with Lewy bodies: review of diagnosis and pharmacologic management. *Can Fam Physician* 2003; 49: 1304-11.
38. Wang H-F, Yu J-T, Tang S-W, et coll. **Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 0: 1-9.
39. McKeith I, Del Ser T, Spano P, et coll. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031-6.
40. Mori E, Ikeda M, Kosaka K. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol.* 2012; 72: 41-52.
41. Edwards K, Royall D, Hershey L, et coll. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 23(6): 401-5.
42. Onofrj M, Thomas A. Severe worsening of parkinsonism in Lewy body dementia due to donepezil. *Neurology* 2003; 61: 1452.
43. Wang H-F, Yu J-T, Tang S-W, et coll. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 135-43.

44. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et coll. Memantine in patients with Parkinson disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentral trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 613-8.
45. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et coll. Memantine for patients with Parkinson disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 969-77.
46. Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology* 2005; 65: 481-2.
47. Kurlan R, Cummings J, Raman R, et coll. Quetiapine for agitation or psychosis in patient with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007; 68: 1356-63.
48. Sechi G, Agnetti V, Kawakatsu S, et coll. Risperidone, neuroleptic malignant syndrome and probable dementia with Lewy bodies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24(6): 1043-51.
49. Kato K, Wada T, Kawatsu S, et coll. Improvement of both psychotics symptoms and parkinsonism in a case of dementia with Lewy bodies by the combinaison therapy of risperidone and L-DOPA. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26(1): 201-3.
50. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, et coll. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(6): 513-5.
51. **Baskys A. Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 11: 16-22.**
52. Walker Z, Grace J, Oveshot R, et coll. Olanzapine in dementia with Lewy bodies: a clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 459-66.
53. Teng PR, Yeh CH, Lin CY, et coll. Olanzapine-induced neuroleptic malignant syndrome in a patient with probable dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012; 24(4): E1-2.
54. Cummings JL, Street J, Masterman D, et coll. Efficacy of olanzapine in treatment of psychosis in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002; 13: 67-73.
55. **Ballard C, Aarsland D, Francis P, et coll. Neuropsychiatric symptoms in patients with dementias associated with cortical Lewy bodies: pathophysiology, clinical features, and pharmacological management. *Drugs Aging* 2013; 30(8): 603-11.**
56. Fernandez HH, Wu CK, Ott B. Pharmacotherapy of dementia with Lewy bodies. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(11): 2027-37.
57. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004; 17(3): 146-57.
58. Gagnon JF, Postuma RB, Montplaisir J. Update on the pharmacology of REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006; 67: 742-6.
59. Molloy S, McKeith IG, O'Bian JT, et coll. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(9): 1200-3.
60. Bonelli SB, Ransmayr G, Steffebauer M, et coll. L-dopa responsiveness in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease with and without dementia. *Neurology* 2004; 63(2): 376-8.
61. Lucetti C, Logi C, Del Dotto P, et coll. Levodopa response in dementia with Lewy bodies: a 1-year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010; 16(8): 522-6.

4. Parmi les énoncés suivants concernant la démence à corps de Lewy (DCL), lequel est vrai ?

- A.** La DCL fait partie d'un groupe de maladies neurodégénératives appelées « synucléinopathies » auquel appartient aussi la maladie de Parkinson.
- B.** La DCL est relativement identique à la maladie d'Alzheimer (MA) à l'imagerie médicale.
- C.** Les corps de Lewy sont des structures lipidiques contenues dans les neurones des patients atteints.
- D.** La DCL se caractérise par la perte de neurones dopaminergiques dans le noyau basal de Meynert.
- E.** La DCL n'a absolument rien en commun avec la MA.

5. Parmi les énoncés suivants concernant les critères diagnostiques de la DCL, lequel est vrai ?

- A.** La démence n'est pas un critère central nécessaire au diagnostic d'une DCL.
- B.** Le fait d'avoir les critères centraux et au moins deux critères principaux indique une probable DCL.
- C.** Les chutes répétées ne font pas partie des critères diagnostiques de la DCL.
- D.** Les hallucinations visuelles font partie des critères évocateurs ou secondaires de la maladie.
- E.** Les patients parkinsoniens évoluent tous vers une DCL.

6. Parmi les énoncés suivants concernant l'emploi des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IChE) et de la mémantine dans la DCL, lequel est faux ?

- A.** Puisque les patients atteints de DCL présentent des déficits cholinergiques encore plus marqués que ceux atteints de MA, les IChE sont généralement plus efficaces pour contrer le déclin cognitif dans cette population.
- B.** Lors d'une étude menée chez 120 patients atteints d'une probable DCL, les sujets sous rivastigmine étaient environ deux fois plus nombreux que ceux sous placebo à présenter une amélioration des symptômes neuropsychiatriques.
- C.** Lors d'une étude menée auprès de 140 patients atteints d'une probable DCL et publiée en 2012, le donépézil 10 mg par jour était significativement supérieur au placebo pour réduire le fardeau des aidants.
- D.** L'utilisation des IChE dans le traitement de la DCL n'est pas approuvée officiellement au Canada pour cette indication.
- E.** Bien que des résultats préliminaires laissent penser que la mémantine pourrait avoir une certaine efficacité dans l'évolution de la DCL, il faudra mener des essais sur un plus grand nombre de patients et sur une plus longue durée pour confirmer la place de cette molécule chez les patients atteints de cette maladie.

7. Parmi les énoncés suivants concernant l'emploi des antipsychotiques chez les sujets atteints de DCL, lequel est vrai ?

- A.** Contrairement aux neuroleptiques classiques, les antipsychotiques atypiques peuvent être utilisés en toute sécurité dans cette population, compte tenu de leur blocage moindre au niveau des récepteurs dopaminergiques.
- B.** La clozapine ne devrait jamais être utilisée chez un patient atteint de DCL en raison des risques hématologiques.
- C.** On rapporte dans la littérature scientifique qu'environ 30 % à 50 % des patients atteints de DCL ayant pris des neuroleptiques ont eu des réactions de vive sensibilité.
- D.** La rispéridone devrait être tentée en première intention lors de psychoses sévères chez les patients atteints de DCL.
- E.** L'hypersensibilité aux neuroleptiques est directement liée à la dose employée.

8. Parmi les affirmations suivantes, laquelle est fausse ?

- A.** La mélatonine devrait être utilisée en traitement de première intention pour le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) en raison de sa faible incidence d'effets indésirables.
- B.** Le clonazépam administré à raison de 0,25-1,5 mg au coucher peut aussi être approprié pour traiter le TCSP réfractaire à la mélatonine.
- C.** Pour améliorer le parkinsonisme chez les patients atteints de DCL, le traitement par la lévodopa est préférable au traitement par les agonistes dopaminergiques, puisqu'il est plus efficace dans cette population et cause moins d'effets indésirables.
- D.** La midodrine ou la fludrocortisone peut être employée pour traiter l'hypotension orthostatique chez les patients atteints de DCL.
- E.** Il est facile pour le clinicien de distinguer la DCL de la MA puisque ces deux formes de démence ont très peu de points en commun.

Texte rédigé par **Nancy Audet**, B. Pharm., Pharmacies Sanche et Plourde, Lévis

Révision : Karolann Arvisais, Pharm. D., M.Sc., pharmacienne à l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal

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

Texte original soumis le 1^{er} novembre 2014.

Texte final remis le 22 février 2016.

Cette chronique évalue un médicament offert au Canada depuis au moins six mois de post-commercialisation et définit sa place dans la thérapie médicamenteuse d'une pathologie donnée. À la lecture de l'article, le pharmacien comprend la pharmacocinétique du médicament, la place qu'il occupe dans la pharmacothérapie d'une pathologie et à quelles indications il doit être réservé. Cette chronique aborde également les limites des études disponibles et les considérations économiques liées au produit.

Responsables de cette chronique :

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

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

La guanfacine à libération prolongée (Intuniv XR^{MD})



Objectifs d'apprentissage

1. Connaître les avantages et désavantages de la guanfacine à libération prolongée dans la thérapie actuelle du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH)
2. Définir la place de la guanfacine à libération prolongée dans la thérapie du TDAH et les indications pour lesquelles on devrait l'utiliser.

Le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental d'origine multifactorielle qui entraîne des difficultés sur plusieurs aspects : l'impulsivité, la motivation, le comportement, la concentration et la mémoire. À l'échelle mondiale, le TDAH a une prévalence de 7 % à 12 % chez les enfants, faisant de cette maladie l'un des troubles psychiatriques les plus courants. Bien que l'étiologie précise du TDAH ne soit pas connue, il semble que les thérapies qui sont efficaces facilitent la transmission des catécholamines, surtout au niveau du cortex



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

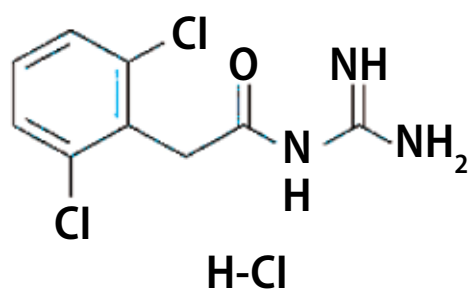
Mme G. vient à votre pharmacie pour faire exécuter une ordonnance d'Intuniv XR^{MD} pour son fils de neuf ans. Celui-ci prend déjà du Concerta^{MD} 36 mg DIE, mais le médicament n'est pas pleinement efficace à cette dose et il y a une diminution marquée de l'appétit à la dose de 54 mg. Il a déjà pris de l'Adderall XR^{MD} par le passé, qui s'est avéré inefficace. Elle s'inquiète des effets indésirables possibles de l'Intuniv XR sur la pression artérielle et le rythme cardiaque, ainsi qu'elle l'a lu dans Internet. De plus, elle demande si ce médicament est remboursé par le régime d'assurance médicaments.

préfrontal³. Bien qu'ils représentent la pierre angulaire du traitement, 25 % à 30 % des patients ne répondent pas ou ne tolèrent pas le traitement par les psychostimulants. En effet, ces médicaments peuvent causer une aggravation des tics, de l'insomnie, une diminution de l'appétit et un retard de croissance¹², d'où la mise au point de thérapies ayant un profil d'effets indésirables différent en raison de l'absence d'effet psychostimulant. L'atomoxétine (Strattera^{MD}) est d'abord arrivée sur le marché puis une nouvelle molécule est venue s'ajouter à l'arsenal thérapeutique : le chlorhydrate de guanfacine à libération prolongée (GXR), commercialisé par Shire sous le nom d'Intuniv XR. Il a reçu son avis de conformité de Santé Canada le 5 juillet 2013⁵.

Pharmacologie et mécanisme d'action

La guanfacine à libération immédiate, approuvée pour le traitement de l'hypertension (mais non pour le TDAH) par la Food and Drug Administration (FDA), aux États-Unis, a démontré son efficacité pour le traitement du TDAH chez les enfants, dans plusieurs études de faible envergure^{2,13,14,15}. Par contre, étant donné sa courte demi-vie, elle doit être administrée de deux à quatre fois par jour, ce qui pose un problème d'observance et de tolérance, d'où l'arrivée de la formulation à libération prolongée¹¹. La guanfacine est un agoniste sélectif des récepteurs α_{2A} -adrénergiques ayant une affinité de 15 à 20 fois plus grande pour ce sous-type de récepteur que pour les sous-types α_{2b} ou α_{2c} , comparativement à la clonidine qui se lie de façon égale à ces récepteurs ainsi qu'aux récepteurs α_1 , bêta-adrénergiques, histaminiques et possiblement dopaminergiques^{1,9}. Comparativement à la clonidine, la guanfacine semble être moins sédatrice et hypotensive, avec un profil pharmacocinétique plus favorable. En effet, elle a une plus longue demi-vie et un volume de distribution plus grand⁹. Son effet pharmacologique dans le TDAH semble résulter de son habileté à augmenter l'action de la norépinéphrine dans le cortex préfrontal en exerçant une action directe sur les récepteurs α_2 -adrénergiques postsynaptiques. Le cortex préfrontal s'occupe des fonctions exécutives, telles que la planification, l'organisation, la mémoire et l'inhibition comportementale. Un déficit dans les fonctions exécutives vient jouer un rôle crucial dans le TDAH^{2,11}. Ce médicament n'est pas un

Structure chimique de la guanfacine à libération prolongée³



I Pharmacocinétique de la guanfacine à libération prolongée (GXR) chez les 6-17 ans^{1,3,4,11}

Paramètres	GXR
Biodisponibilité (%)	58
Concentration maximale (Cmax) (heures)	5
Effet de la nourriture	↑ Cmax (75 %) et de l'ASC (40 %) si pris avec un repas riche en matières grasses versus à jeun.
Liaison aux protéines (%)	70
Volume de distribution (L/kg)	23,7 (enfants); 19,9 (adolescents)
Métabolisme	Oxydation et glucuronidation Substrat majeur du CYP 3A4 et mineur du CYP 3A5
Excrétion (%)	Rénale et hépatique (50 %)
Temps de demi-vie d'élimination (heures)	14,4 (enfants); 18 (adolescents)
Métabolite	dérivé 3-hydroxy

psychostimulant du système nerveux central (SNC)¹. Ainsi, le risque d'abus est faible, comparativement aux psychostimulants.

Pharmacocinétique

Les principaux paramètres pharmacocinétiques de la molécule sont présentés au **tableau I**. La guanfacine à libération immédiate et celle à libération prolongée ont une pharmacocinétique différente, ce qui implique qu'on ne peut pas les substituer. À doses égales, le délai d'obtention de la concentration maximale (Tmax), la concentration maximale (Cmax) et la biodisponibilité de la GXR sont plus faibles que ceux de la guanfacine à libération immédiate. La guanfacine est d'abord oxydée et ensuite conjuguée.

II **Résumé des études cliniques de la GXR dans le traitement du TDAH^{1, 2, 7, 8, 9}**

	Sallee et coll. ⁷	Biederman et coll. ⁹	Wilens et coll. ⁸
Type d'étude	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo
Population à l'étude	N = 322 6-17 ans en monothérapie	N = 345 6-17 ans en monothérapie	N = 455 6-17 ans en association avec PS
Durée (semaines)	9 semaines dont : 1 semaine de « washout » 3 semaines titrage 3 semaines maintien 3 semaines sevrage	8 semaines dont : 1 semaine de « washout » 5 semaines titrage/maintien 3 semaines sevrage	9 semaines dont : 5 semaines de titrage 3 semaines de maintien 1 semaine de sevrage
Schéma posologique	GXR 1 mg (N = 62), 2 mg (N = 65), 3 mg (N = 65) ou 4 mg (N = 66) par jour vs placebo (N = 66)	GXR 2 mg (N = 87), 3 mg (N = 86) ou 4 mg (N = 86) par jour vs placebo (N = 86)	Psychostimulant + GXR 1, 2, 3 ou 4 mg (donné le matin ou le soir) ou PS + placebo
Résultats : diminution moyenne dans le score ADHD-RS-IV	Placebo : -12,2 GXR 1 mg : - 20,4 (p = 0,004) GXR 2 mg : -18,0 (p = 0,018) GXR 3 mg : -19,4 (p = 0,0016) GXR 4 mg : -20,9 (p = 0,0006)	Placebo : -8,48 GXR 2 mg : -16,18 GXR 3 mg : -16,43 GXR 4 mg : -18,87 (p < 0,001)	Placebo + PS : -16,0 GXR AM + PS : -20,3 GXR PM + PS : -20,9 (résultats statistiquement significatifs à toutes les doses de GXR)
Commentaires	La GXR était supérieure au placebo dans la réduction du score, et ce, à toutes les doses étudiées** Meilleure réponse et durée d'effet (12 h pour 3-4 mg/jr et 8 h pour 1-2 mg/jr) lorsque la dose, selon le poids, était plus élevée.	La GXR était statistiquement supérieure au placebo dans la réduction du score, et ce, à toutes les doses étudiées**	PS permis : ■ lisdexamfétamine ■ sels mixtes d'amphétamine ■ méthylphénidate (courte ou longue durée d'action) ■ dexméthylphénidate

Abréviations : ADHD-RS-IV : Attention Deficit Hyperactivity Disorder rating scale IV; sems : semaines; PS : psychostimulants

* Seuls les patients de moins de 50 kg pouvaient recevoir la dose de 1 mg par répartition aléatoire.

** L'analyse par sous-groupe d'âge n'a révélé une efficacité statistiquement significative que chez les enfants de 6 à 12 ans.

Chez les 12-17 ans, la puissance de l'étude n'était pas assez élevée pour évaluer ce sous-groupe.

guée par glucuronidation. Elle est surtout un substrat du cytochrome P450 (CYP) 3A4, mais aussi du CYP3A5, ce qui la rend susceptible d'interagir avec d'autres médicaments. Elle n'est pas un inducteur ou un inhibiteur du cytochrome P450. La Cmax et

l'aire sous la courbe (ASC) sont augmentées lorsque le médicament est pris avec un repas riche en matières grasses. Il est donc important de prendre la GXR à jeun. L'exposition à la guanfacine est plus grande chez les enfants (6-12 ans) que chez les adolescents, ce qui est principalement dû au plus faible poids corporel chez les enfants^{1,3,4,11}.

Indications et études cliniques

Au Canada, la GXR est indiquée par le fabricant en monothérapie dans le traitement du TDAH chez les enfants de 6 à 17 ans¹. Elle est également indiquée comme traitement d'appoint aux psychostimulants pour le traitement du TDAH chez les enfants de 6 à 17 ans ayant obtenu une réponse sous-optimale aux psychostimulants¹.

L'efficacité et l'innocuité de la GXR ont été évaluées dans trois principales études présentées au **tableau II**. L'objectif des études de Sallee et coll. et de Biederman et coll. était de mesurer l'efficacité de la GXR par rapport au groupe placebo dans le traitement du TDAH^{7,9}. Pour ce faire, l'échelle ADHD-RS-IV (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV*), qui permet aux parents de quantifier la fréquence des différents symptômes du TDAH, a été utilisée. Dans ces deux études, le médicament a réduit le score total de l'échelle ADHD-RS-IV de façon statistiquement significative par rapport au placebo, et ce, à tous les dosages étudiés. En fonction du poids, l'effet thérapeutique de la GXR était proportionnel à la dose administrée dans la réduction des symptômes de TDAH⁷. Dans l'étude de Biederman, une variation statistiquement significative du score total à l'échelle ADHD-RS-IV par rapport au score initial a été observée dans les groupes où la dose administrée était de 0,05 à 0,17 mg/kg/jour, mais non dans le groupe 0,01-0,04 mg/kg/jr⁹. Il est à noter que, selon la monographie, la dose maximale qu'il est possible de donner en fonction du poids est de 0,12 mg/kg/jr¹. Par manque de puissance, les études n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la guanfacine de façon statistiquement significative chez les adolescents. De plus, les patients ayant des antécédents psychiatriques (désordres sévères de l'axe I : dépression, troubles anxieux, schizophrénie, etc.) ou de l'axe II (troubles de la personnalité) et ceux ayant un poids inférieur à 25 kg ou ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 ont été exclus de ces études.

L'efficacité et l'innocuité de la GXR chez les adolescents de 13-17 ans atteints de TDAH ont été étudiées dans une étude récente incluant 314 adolescents. Dans cette étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, des doses unquotidiennes de GXR allant jusqu'à 7 mg ont été évaluées. L'échelle ADHD-RS-IV a été utilisée pour mesurer l'efficacité. L'étude a permis de démontrer que la GXR est associée à une amélioration statistiquement significative des symptômes du TDAH comparativement au placebo. La GXR était relativement bien tolérée dans



Cas clinique 2/2

Bien qu'ils nécessitent une surveillance, les effets indésirables de la GXR sur la pression artérielle et le rythme cardiaque sont normalement peu fréquents, d'intensité légère et nécessitent rarement l'abandon du traitement¹. Puisqu'il n'a pas été possible d'obtenir une réponse satisfaisante ou d'augmenter les doses avec le Concerta, l'Intuniv XR pourrait être envisagé. De plus, même s'il est un médicament d'exception, il sera remboursé par la RAMQ puisque les critères de remboursement sont remplis.

l'intervalle posologique de 0,05 à 0,12mg/kg par jour (doses ne dépassant pas 7 mg par jour), un intervalle similaire à celui utilisé chez les enfants²⁰.

L'effet du moment de la prise sur l'efficacité et la tolérabilité de la GXR en monothérapie a été évalué dans une étude randomisée à double insu, contrôlée avec placebo, chez 333 enfants de 6 à 12 ans. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans l'efficacité et la tolérabilité de la GXR entre une prise le matin et en soirée, ce qui suggère que le moment de la prise peut être choisi selon la réponse du patient et les besoins individuels des patients et parents¹⁹.

L'efficacité à long terme de la GXR (> neuf semaines) n'a pas été évaluée dans des études contrôlées. Par contre, deux études ouvertes ont été effectuées. Elles constituent la suite des études contrôlées de Biederman et coll⁹ et de Sallee et coll.⁷ Les résultats indiquent que le traitement par la GXR a été associé à des réductions du score à l'échelle ADHD-RS-IV, qui ont persisté pendant plus de 24 mois^{16,17}. Par contre, l'interprétation de ces résultats est limitée par la nature ouverte de ces études.

Dans l'étude de Wilens⁸, une étude multicentrique à répartition aléatoire à double insu, contrôlée par placebo, le but premier était de démontrer l'efficacité de la GXR en association avec un psychostimulant (sels mixtes d'amphétamine, lisdexamfétamine, méthylphénidate) chez les 6 à 17 ans. D'une durée de neuf semaines, l'étude a permis de démontrer une réduction du score de l'échelle ADHD-RS-IV pour toutes doses de GXR, qu'elles soient prises le matin ou le soir, chez les patients ayant eu une réponse sous-optimale aux psychostimulants en monothérapie.

Effets indésirables

Les études menées auprès d'enfants et d'adolescents rapportent qu'en monothérapie les effets indésirables les plus souvent observés chez les patients recevant la GXR versus le placebo sont la fatigue (14 % vs 3,4 %), les céphalées (23,8 % vs 19,5 %), la somnolence/sédation (38 % vs 11,4 %) et les douleurs abdominales hautes (10 % vs 7 %). D'autres effets indésirables moins fréquents sont les nausées, la diminution de



Posologie et coûts des différents traitements médicamenteux du TDAH ^{6,10}

Nom générique	Nom commercial	Posologie	Prix coûtant 30 jours	Couverture
Méthylphénidate	Ritalin ^{MD} et génériques	5 à 20 mg B-TID	5,68 \$ à 20,93 \$ (prix générique)	RAMQ
Méthylphénidate longue durée d'action	Biphentin ^{MD}	10 à 60 mg DIE	20,24 \$ à 93,72 \$	Médicament d'exception
Méthylphénidate longue durée d'action	Concerta ^{MD} et génériques	18 à 72 mg DIE	30,59 \$ à 80,03 \$ (générique) 61,09 \$ à 159,82 \$ (original)	Médicament d'exception
Méthylphénidate longue durée d'action	Ritalin SR ^{MD} et génériques	20 à 60 mg DIE	8,46 \$ à 25,38 \$ (générique) 15,92 \$ à 47,75 \$ (original)	RAMQ
Dexamphétamine (sulfate)	Dexedrine ^{MD}	2,5 à 50 mg/jr	6,69 \$ à 95,86 \$	RAMQ
Amphétamine/ Dexamphétamine (sels mixtes)	Adderall XR ^{MD} et génériques	5 à 30 mg DIE	48,35 \$ à 81,34 \$ (générique) 61,73 \$ à 103,85 \$ (original)	Médicament d'exception
Lisdexamfétamine	Vyvanse ^{MD}	20 à 60 mg DIE	67,20 \$ à 99,30 \$	Médicament d'exception
Atomoxétine	Strattera ^{MD} et génériques	10 à 100 mg DIE	42,12 \$ à 128,14 \$ (génériques) 78,00 \$ à 237,30 \$ (original)	Médicament d'exception
Guanfacine à libération prolongée	Intuniv XR ^{MD}	1 à 4 mg DIE (chez les 6-12 ans et les 13-17 ans comme traitement d'association) 2 à 7 mg DIE en monothérapie chez les 13-17 ans	90,00 \$ à 277,50 \$	Médicament d'exception

Suivi et surveillance de la pharmacothérapie

- **Au début du traitement, à chaque augmentation de dose et deux semaines après avoir atteint la dose cible :** surveillance de l'efficacité, de l'adhésion au traitement, de la tolérance au médicament, de la tension artérielle et du pouls.
- **De façon périodique par la suite (par exemple : tous les trois mois) :** tension artérielle, pouls, efficacité, adhésion.

l'appétit, la léthargie, les étourdissements et l'irritabilité^{3,4}. Il est à noter que l'hypotension (7 % vs 3 %), incluant les formes d'hypotension orthostatique, était plus fréquente chez les patients recevant la GXR que chez ceux recevant le placebo¹. La guanfacine peut également causer de la bradycardie (1 %) et un allongement de l'intervalle QT¹. Plusieurs de ces effets sont liés à la dose et ont entraîné l'abandon du traitement dans 12 % des cas et dans 4 % pour le placebo^{1,3}. La majorité des abandons étaient attribuables à la somnolence/sédation et à la fatigue^{1,3}. Pour la plupart des patients, les effets indésirables étaient plus fréquents en début de traitement, d'intensité légère à modérée, et la majorité d'entre eux avaient disparu à la fin de l'étude⁴. Le profil d'effets indésirables était semblable lorsque le médicament était utilisé en association.

Contre-indications

La guanfacine est contre-indiquée en présence d'antécédents d'hypersensibilité à cet ingrédient ou à tout autre entrant dans la composition de l'Intuniv XR¹.

Mise en garde

La guanfacine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte, et des effets toxiques ont été observés chez le fœtus et la mère lors d'études non cliniques. La guanfacine ne devrait donc pas être employée chez la femme enceinte sauf si les bénéfices pour la mère surpassent les risques pour le fœtus¹. La guanfacine doit être employée avec prudence durant l'allaitement, puisqu'on ignore si elle est excrétée dans le lait maternel¹. L'efficacité et l'innocuité n'ont pas été établies chez les enfants de moins de six ans ainsi que chez les adultes.

Étant donné la somnolence possible, les activités exigeant de la vigilance devraient être évitées tant que le patient ne connaît pas les effets de la GXR sur lui. La GXR doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des prédispo-

Conseils aux patients

- L'Intuniv XR est administré à votre enfant pour améliorer son niveau d'attention et réduire son impulsivité et son hyperactivité, s'il y a lieu.
- Ce médicament n'est pas un psychostimulant comme le méthylphénidate (Ritalin), par exemple.
- Il doit être pris une fois par jour, le matin ou le soir, à jeun.
- Il faut éviter de consommer du jus de pamplemousse ou le fruit lui-même.
- Il faut éviter de prendre le médicament avec un repas riche en matières grasses.
- Il ne faut pas croquer, couper ou écraser le médicament.
- Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que possible sans toutefois doubler la prochaine. Si deux comprimés ou plus sont oubliés, il est préférable de rappeler le pharmacien pour recommencer à prendre le médicament à une dose plus faible, afin de minimiser le risque d'effets indésirables.
- Vous devriez commencer à noter une amélioration d'ici deux à trois semaines.
- Il se peut que l'Intuniv XR cause des effets indésirables. Normalement, ils sont légers et diminuent, voire disparaissent, avec le temps. Ce sont la somnolence, les céphalées, la fatigue et les douleurs abdominales. On doit faire particulièrement attention lors d'activités qui demandent de la vigilance. Dans quelques cas, le médicament peut diminuer la tension artérielle et le pouls. Si votre enfant présente des étourdissements et/ou une fatigue excessive, vous devez en parler avec son médecin.
- L'Intuniv XR ne doit pas être cessé de façon abrupte.
- Il est important d'éviter la chaleur excessive et la déshydratation.
- Il est important de nous faire part de la prise de toute autre médication afin d'éviter les interactions médicamenteuses.

sitions cardiovasculaires pouvant aggraver leur état. Bien que la GXR puisse augmenter l'intervalle QT, aucun cas de torsades de pointes n'a été observé. Les patients devraient être avertis d'éviter la déshydratation et l'exposition à une chaleur excessive pendant la prise de ce médicament¹. Une diminution graduelle de la dose par paliers, ne dépassant pas 1 mg tous les trois à sept jours, est nécessaire si le traite-



Opinion d'un expert

La guanfacine à libération prolongée est un médicament non psychostimulant qui s'ajoute à l'arsenal thérapeutique pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention et de l'hyperactivité. Son profil d'effets indésirables se distingue de celui des autres médicaments utilisés pour cette indication, ce qui lui confère un avantage intéressant. En effet, compte tenu de sa faible probabilité à causer de la tachycardie et une perte d'appétit, ce médicament peut être utilisé chez les enfants et adolescents de 6 à 17 ans qui ne tolèrent pas les psychostimulants, ainsi que chez ceux qui n'ont pas répondu à un traitement de première ligne. De par son mécanisme d'action, il peut être associé à un traitement psychostimulant lorsque la réponse à ce type de médicament est partielle.

Karolann Arvisais, Pharm. D., M. Sc.,
pharmacienne à l'Institut universitaire
en santé mentale de Montréal

ment doit être cessé, car une cessation abrupte peut causer une hausse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque^{1,4}.

En mars 2015, Santé Canada a émis une mise en garde concernant les médicaments pour le traitement du TDAH. Des manifestations de type suicidaire ont été signalées à divers moments du traitement, surtout au début, lors des changements de posologie, mais aussi après l'arrêt du traitement. Ce risque était déjà connu depuis 2005 pour l'atomoxétine (Strattera^{MD}), mais peu d'éléments de preuve pour l'instant viennent confirmer le tout. Il se peut toutefois qu'ils contribuent au risque¹⁸. De l'irritabilité, des cauchemars, de la labilité émotionnelle, de la dépression, de l'anxiété et de l'insomnie de maintien ont aussi été rapportés¹. La prudence s'impose donc chez la clientèle pédiatrique avec des troubles psychologiques.

Interactions médicamenteuses

La guanfacine est un substrat important du CYP3A4 et, dans une moindre mesure, du CYP3A5. Il faut être prudent lors de l'emploi de ce médicament en concomitance avec de puissants inhibiteurs de ces enzymes, car il y aura hausse des concentrations plasmatiques de la guanfacine et du risque d'effets indésirables, tels que l'hypotension, la bradycardie et la sédation. L'administration d'inducteurs du CYP3A4 pourrait nécessiter une augmentation de la dose de guanfacine.

Une hausse des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque peut survenir lors de l'administration concomitante de la guanfacine, probablement en raison

d'une inhibition mutuelle de leur métabolisme via la glucuronidation. Par conséquent, un dosage sérique de l'acide valproïque est nécessaire et peut mener à un ajustement des doses de l'acide valproïque et de la guanfacine^{1,4}.

Il faut éviter d'administrer la guanfacine en présence de certains médicaments ayant un effet chronotrope négatif. Il est également déconseillé de l'utiliser en concomitance avec d'autres médicaments qui augmentent l'intervalle QT¹. De plus, la prudence est de mise avec les antihypertenseurs. Aussi, les dépresseurs du SNC, tels que l'alcool et les benzodiazépines, pourraient augmenter la somnolence¹. Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée durant l'administration simultanée de la GXR et de psychostimulants¹.

Posologie et coûts de traitement

La GXR est offerte en comprimés de 1, 2, 3 et 4 mg. L'efficacité et l'innocuité n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 25 kg. La dose de départ pour le traitement du TDAH chez les enfants de 6 à 12 ans est de 1 mg une fois par jour. Elle peut être augmentée de 1 mg par semaine jusqu'à un maximum de 4 mg une fois par jour en fonction de la réponse clinique du patient et de sa tolérance au médicament^{1,2,4}. Le dosage pourrait aussi être déterminé selon le poids afin de prévenir les effets indésirables^{1,2}. Dans les essais cliniques en monothérapie, l'amélioration des symptômes du TDAH a été observée avec des doses de départ de 0,05-0,08 mg/kg. Les doses allant jusqu'à 0,12 mg/kg peuvent apporter un bénéfice supplémentaire si elles sont bien tolérées. Il ne faut toutefois pas dépasser la dose maximale de 4 mg par jour^{1,4}. En traitement d'appoint aux psychostimulants, des doses variant entre 0,01 et 0,04 mg/kg ont permis une amélioration, mais la majorité des patients avait une dose se situant entre 0,05 et 0,12 mg/kg/jour. Lors d'une administration avec un psychostimulant, la posologie initiale recommandée est de 1 mg par jour¹.

Chez les 13 à 17 ans, une dose cible entre 0,05 et 0,12 mg/kg/jr en monothérapie calculée selon le poids atteignant un maximum de 7 mg DIE peut être utilisée. Comme traitement d'association, la dose maximale est de 4 mg par jour chez les 13 à 17 ans¹.

Étant donné la formulation à libération prolongée, il est important de ne pas couper, croquer ou écraser les comprimés. Si deux doses ou plus sont oubliées, il est recommandé de reprendre le traitement à la plus faible dose possible en tenant compte de la tolérance du patient¹.

La GXR est un médicament d'exception de la RAMQ. Elle est remboursée lorsqu'elle est utilisée en association avec un psychostimulant, pour le traitement des enfants et

des adolescents ayant un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité, chez qui il n'a pas été possible de bien maîtriser les symptômes du TDAH avec le méthylphénidate et une amphétamine utilisés en monothérapie. Avant de conclure à l'efficacité sous-optimale de ces médicaments, ils doivent avoir été dosés de façon optimale⁶.

Le **tableau III** présente la posologie et les coûts des différents traitements médicamenteux du TDAH, alors qu'à la page suivante vous trouverez la liste des principaux conseils à donner au patient (voir **Conseils aux patients**) lors d'un traitement par l'Intuniv XR.

Conclusion

La GXR est une solution de rechange supplémentaire dans le traitement du TDAH pour les enfants et les adolescents qui répondent peu ou pas aux psychostimulants ou encore pour ceux qui ne tolèrent pas les psychostimulants ou qui voudraient commencer un traitement par un non-psychostimulant. Elle est efficace et sécuritaire chez les 6 à 17 ans et présente des effets indésirables légers à modérés. Elle est donc une solution de rechange à l'atomoxétine dans le cadre des thérapies non psychostimulantes. ■

Références

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

1. Shire Pharma Canada ULC. Monographie de la guanfacine à libération prolongée (Intuniv XR^{MD}). Saint-Laurent, Québec; septembre 2015. [En ligne. Site consulté le 19 février 2016.] http://www.shirecanada.com/en/documents/INTUNIV_XR_PM_EN.pdf
2. Faraone SV, McBurnett K, Sallee FR, et coll. Guanfacine extended release: a novel treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Clin Ther*. 2013 Nov; 35(11):1778-93.
3. Sallee FR, Eaton K. Guanfacine extended-release for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Expert Opin. Pharmacother*. 2010 Oct; 11(15): 2549-56.
4. Muir VJ, Perry CM. Guanfacine extended-release: in attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs* 2010; 70(13): 1693-702.
5. Santé Canada. Sommaire des motifs de décision : Intuniv XR [En ligne. Site consulté le 8 avril 2015.] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2013_intuniv_xr_150741-fra.php
6. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments. Février 2016.
7. Sallee FR, McGough J, Wigal T, et coll. Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48(2): 155-65.

8. Wilens TE, Bukstein O, Brams M, et coll. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 74-85.
9. Biederman J, Melmed RD, Patel A, et coll. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008; 121:e73-84.
10. Vigilance santé, juillet 2014.
11. Kiechel J. Pharmacokinetics and metabolism of guanfacine in man: a review. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10(Suppl 1): 25S-32S.
12. Olfson M. New options in the pharmacological management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Manag Care* 2004; 10(4 Suppl): S117-24.
13. Scahill L, Chappell PB, Kim YS, et coll. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1067-74.
14. Chappell PB, Riddle MA, Scahill L, et coll. Guanfacine treatment of comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome: preliminary clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:1140-6.
15. Hunt RD, Arnsten AFT, Asbell MD. An open trial of guanfacine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 50-4.
16. Biederman J, Melmed RD, Patel A, et coll. Long-term, open-label extension study of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. *CNS Spectr.* 2008; 13: 1047-55.
17. Sallee FR, Lyne A, Wigal T, et coll. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009; 19: 215-26.
18. Santé Canada. Rapport d'incident, mars 2015, [En ligne. Site consulté le 29 juillet 2015.] <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/52759a-fra.php>
19. Newcorn JH, Stein MA, Childress AC, et coll. Randomized, double-blind trial of guanfacine extended release in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: morning or evening administration. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52(9): 921-31.
20. Wilens TE, Robertson B, Sikirica V, et coll. A randomized, placebo-controlled trial of guanfacine extended release in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015; 54 (11):916-25.

9. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A. La guanfacine à libération immédiate et la guanfacine à libération prolongée sont interchangeables.
- B. La GXR est approuvée au Canada seulement chez les enfants de 6-12 ans en monothérapie.
- C. La guanfacine est un inducteur du CYP 3A4.
- D. Il faut éviter de consommer le jus de pamplemousse ou le fruit lui-même, et s'abstenir de prendre la GXR avec un repas riche en matières grasses.
- E. Il est préférable d'administrer la guanfacine le soir, afin de diminuer les effets de somnolence diurne.

10. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- A. L'Intuniv XR ne doit pas être cessé de façon abrupte.
- B. L'Intuniv XR est un médicament d'exception à la RAMQ.
- C. Si deux doses ou plus sont oubliées, le patient peut continuer à prendre son médicament à la même posologie.
- D. Un calcul de la dose en fonction du poids peut être utile afin de prévenir les effets indésirables.
- E. La GXR doit être prise à jeun.

11. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A. La fatigue, la somnolence/sédation et les céphalées sont les effets indésirables les plus fréquents observés en monothérapie.
- B. L'exposition à la guanfacine est plus importante chez les adolescents (12-17 ans) que chez les enfants, principalement en raison d'un poids corporel plus élevé chez les adolescents.
- C. Une hausse des concentrations plasmatiques de la GXR peut survenir lors de l'administration concomitante avec l'acide valproïque, probablement par une inhibition mutuelle de leur métabolisme via la glucuronidation.
- D. Il n'est pas nécessaire de prendre la tension artérielle et le pouls en traitement de maintien.
- E. La guanfacine peut être utilisée à des doses allant jusqu'à 7 mg DIE en traitement d'association.



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

eCortex.ca

ÉDITRICE

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

DIRECTRICE DE LA RÉDACTION

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

ÉQUIPE ÉDITORIALE

RÉDACTEUR EN CHEF

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

RÉDACTRICE EN CHEF ADJOINTE

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

DIRECTION ARTISTIQUE

Dino Peressini

CHEF D'ÉQUIPE, SERVICE DES APPLICATIONS NUMÉRIQUES

Frédéric Parenteau

CHEF DE PUPITRE WEB

Anne Hébert

INTÉGRATEUR WEB

Jonathan Favreau

COMITÉ DE RÉDACTION

Avez-vous entendu parler de...

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

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

À vos soins

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

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

À votre service sans ordonnance

Nancy Desmarais, B. Pharm.

Julie Martineau, B. Pharm.

Place aux questions

Noura A. Shahid, B. Pharm.

Les pages bleues

Sarah Girard, Pharm. D.

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

Pharmacovigilance

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

Retombées des pharmaciens

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

PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES

MONTRÉAL

Sylvie-Anne Breton, 514 843-2953

Pauline Shanks, 514 843-2558

Nancy Dumont, 514 843-2132

TORONTO

Pam Chodda Young, 416 764-1433

Norman Cook, 416 764-3918

Scott Tweed, 1 800 668-8151

GESTIONNAIRE, PRODUCTION

Alex Gratton, 514 843-2533

COORDONNATRICE DE LA PRODUCTION

Maria Tomasino, 514 843-2147

LES ÉDITIONS ROGERS MEDIA

Steve Maich, premier vice-président

Sean McCluskey, directeur principal des opérations

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

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

Chris Johnston, directrice, planification
des affaires

Christopher Loudon, directeur de la création,
contenu personnalisé

Janet Smith, Éditrice exécutive, Groupe Santé

Rick Campbell, directeur des rédactions,
Groupe Santé

ABONNEMENT OU CHANGEMENT D'ADRESSE

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

Pour nous joindre :
quebecpharmacie@halldata.com

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

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

Toutes les annonces de produits
pharmaceutiques sur ordonnance ont été
approuvées par le Conseil consultatif de
publicité pharmaceutique.
Envoi de poste – publications,
convention n° 40070230.





Québec Pharmacie

*vous remercie et
vous donne rendez-vous
pour le numéro de juin – juillet.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !

